



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

1 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Инвазивная электроэнцефалография предхирургической диагностике эпилепсии	В
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, исх.№05-04-391, от 21.02.2019 года	
3. Заявленные показания к применению	- определение эпилептогенной зоны у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, подлежащей хирургической коррекции	
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	- Электроэнцефалография головного мозга; - Магнитно-резонансная томография; - Позитронно-эмиссионная томография.	
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Общими целями иЭЭГ являются – определение эпилептогенной зоны и функционально важной коры мозга относительно эпилептогенной зоны для очерчивания границ резекции. Идентификация важных функциональных областей коры (элоквентная кора) проводится путем электростимуляции мозга через имплантированные электроды. Эпилептогенная зона была определена как минимальная площадь коры мозга, которая инициирует приступы и должна быть удалена, чтобы избавить пациента от эпилептических приступов. Резекция эпилептогенной зоны, картированной с иЭЭГ, связана с превосходным исходом по избавлению от приступов.</p> <p>Ориентировочная стоимость проведения инвазивной электроэнцефалографии в условиях клинической базы Заявителя, без учета стоимости специальных электродов, составляет 871 246,30 тенге при использовании нейрохирургической навигации (03.799 «Операции с нейрохирургической навигацией») и 1 099 453,87 тенге при использовании стереотаксической системы (03.7992 «Операции с применением рамочной стереотаксической системы») за 1 пролеченный случай (в стоимость включены затраты на оплату труда операционной бригады, ЛС/ИМН, пребывание пациента в стационаре – 7-14 к/дней).</p> <p>Дополнительные затраты на приобретение специализированных ИМН (электроды) составляют в среднем 25 млн. тенге на 1 пациента.</p>	



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

2 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	<p>В медицинской организации Заявителя имеются следующие условия для проведения данного метода:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Нейронавигационная система;2) Стереотаксическая система;3) Электроэнцефалограф;4) Отделение нейрохирургии на 16 стационарных койек.5) Операции выполняются врачами-нейрохирургами, имеющими квалификацию по специальности «Нейрохирургия» и имеющими знания, навыки и опыт работы с нейронавигационной и стереотаксической системами; мониторинг проводится врачом-эпилептологом.
7. Результаты ОМТ	<p>Стереозлектроэнцефалография имеет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с субдуральными электродами, данный вид манипуляции может быть предпочтительным для определенных ситуаций как в качестве первой линии для инвазивного мониторинга, так и после проведенного хирургического лечения. Картирование эпилептогенных зон обеспечивает более стандартизированную двухмерную карту внешней поверхности мозга, что может быть предпочтительным для локализации одностороннего поверхностного неокортикального очага. Когда приступы находятся вблизи или с участием речевой коры, стандартизированная двумерная сетка также может быть использована для более подробного экстраоперационного функционального восстановления. В некоторых случаях может оказаться целесообразным использовать субдуральные электроды после стереозлектроэнцефалографии, например, когда стереозлектроэнцефалография подтвердила начало кортикального слоя, но границы зоны начала приступа и речевой коры остаются неясными.</p>



ОМТ

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

До 30 процентов пациентов с эпилепсией являются фармакорезистентными, данные пациенты являются кандидатами для хирургического лечения. В настоящее время, хирургическое лечение эпилепсии широко применяется как у взрослых, так и у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией.¹ Различные исследования хирургии эпилепсии показали, что операция превосходит длительную медикаментозную терапию.

Фармакорезистентность не уникальна для эпилепсии: сейчас она различается в различных заболеваниях мозга, включая депрессию, шизофрению, и другие заболевания затрагивающие мозг, такие как вирус иммунодефицита человека и многие формы рака.

Множественная лекарственная резистентность характеризуется нечувствительностью к широкому спектру лекарственных средств, которые, по-видимому, действуют на различные рецепторы и различаются механизмами.

Концептуально, различный ответ на антиэпилептические средства может быть обусловлен факторами, определяемыми самим заболеванием, пациентом и другими лекарствами или другими неизвестными факторами. Эти факторы не взаимоисключающие и могут быть также конститутивными или приобретенными во время болезни.

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Почти 1/3 пациентов с эпилепсией продолжают иметь приступы несмотря на подобранную антиэпилептическую лекарственную терапию, что значительно повышает риск их когнитивной и психосоциальной дисфункции и смерти. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности эпилепсии, как у взрослых, так и у детей: от 5,2 до 8,1 на 1000 детского населения.²

1.3. Распространённость/заболеваемость

Несмотря на появление множества новых противоэпилептических препаратов, доля фармакорезистентной эпилепсии в популяции больных этим заболеванием не изменилась и составляет около 30% , как и 30 лет назад.³

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

В США на начало 1990 ежегодная стоимость рефрактерной эпилепсии взрослых оценивалась в 11745 долларов на человека, на сегодня она значительно выше.⁴ Другое исследование показало, что стоимость коррелирует с тяжестью заболевания, а пациенты,

¹ Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA Jr, Boorman DW, et al: Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy. *Epilepsia* 57:1697–1708, 2016. doi: 10.1111/epi.13503

² French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 1:3-7. Review.

Luders H., Noachtar S. Epileptic seizures. *Pathophysiology and Clinical Semiology*. / 2000 by Churchill Livingstone.

³ Jayakar, P., Gotman, J., Harvey, A., Palmieri, A., Tassi, L., & Schomer, D. et al. (2016). Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*, 57(11), 1735-1747. doi: 10.1111/epi.13515

⁴ Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 2:S1-S3. Review. PubMed PMID: 8641240.



имеющие неконтролируемые приступы несут восьмикратную стоимость по сравнению с теми, у которых эпилепсия контролируема.⁵

В любой момент, пациенты с фармакорезистентной эпилепсией, приблизительно имеют в 2-10 раз больше шансов умереть по сравнению с общей популяцией. Риск обратно связан с контролем эпилепсии.⁶

Внезапная неожиданная смерть при эпилепсии - наиболее частый тип смерти у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Эта категория исключает смерть от травмы или утопления. Смерть может быть при свидетелях так и без, с признаками и без признаков приступа эпилепсии (но без задокументированного эпилептического статуса). Посмертный осмотр не выявляет токсические или анатомические причины смерти, и причинные механизмы остаются неизвестными. Тем не менее, риск очень сильно ассоциирован с лекарственной резистентностью (которая проявляется неконтролируемыми судорожными приступами и нуждается в политерапии антиэпилептическими средствами).

Контролируемые исследования продемонстрировали, что риск от внезапной, неожиданной смерти сильно и обратно ассоциированы с контролем приступов; процент значительно выше у пациентов, у которых выше частота судорожных припадков. В дополнение, освобождение от приступов, достигается после успешного хирургического вмешательства, и снижается риск смерти от всех причин.

Другие причины смерти у пациентов с эпилепсией могут быть напрямую обусловлены припадком (травма, утопление, сгорание) или в результате состояния вызванного приступом. Кроме того, лица с эпилепсией имеют более высокий риск самоубийств, по сравнению с общей популяцией.

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

В текущей казахстанской клинической практике практикуется схема диагностики и определения эпилептогенных локусов, которая включает в себя:

- Электроэнцефалографию головного мозга;
- Магнитно-резонансную томографию;
- Позитронно-эмиссионную томографию.

2.2. Стоимость/Затраты

Ориентировочная стоимость проведения инвазивной электроэнцефалографии в условиях клинической базы Заявителя, без учета стоимости специальных электродов, составляет 871 246,30 тенге при использовании нейрохирургической навигации (03.799 «Операции с нейрохирургической навигацией») и 1 099 453,87 тенге при использовании стереотаксической системы (03.7992 «Операции с применением рамочной стереотаксической системы») за 1 пролеченный случай (в стоимость включены затраты на

⁵ Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of Stereoelectroencephalography Electrodes: A Systematic Review. J Clin Neurophysiol. 2016 Dec;33(6):490-502.

⁶ Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. Epilepsia. 2016 Mar;57(3):386-401. doi: 10.1111/epi.13298.



оплату труда операционной бригады, ЛС/ИМН, пребывание пациента в стационаре – 7-14 к/дней).

Дополнительные затраты на приобретение специализированных ИМН (электроды) составляют в среднем 25 млн. тенге на 1 пациента.

2.3. Недостатки

К недостаткам данной технологии можно отнести высокую стоимость, а также риск возникновения осложнений.

Осложнения:

Резекционная хирургия не проходит без риска, но часто риск значительно меньше, чем длительные неконтролируемые припадки. Операционная смертность около нуля для височной лобной хирургии, до 2,5% для гемисферэктомии. Докладываемый риск постоянной хирургической смертности варьирует от типа хирургии, и от 1,1% для височной резекции и до 5% для фронтальной лобной резекции.⁷

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

Инвазивная ЭЭГ является обязательным и рутинным методом в арсенале эпилептических центров третьего уровня, и постепенно становится золотым стандартом инвазивного определения границ между пораженной и функциональной зонами коры и субкортикальных отделов мозга. Имплантированные электроды позволяют не только получить информацию в виде трехмерной ориентации эпилептогенной зоны, но также одноэтапно разрушить данный очаг применением радиочастотной термокоагуляции через регистрируемый электрод.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

Инвазивная электроэнцефалография (иЭЭГ) может быть определена как запись электроэнцефалографии (ЭЭГ) с использованием инвазивных методов или с использованием инвазивных внутричерепных (интракраниальных) электродов, размещенных хирургическим путем.

Известно, что приблизительно до 30 процентов пациентов с эпилепсией являются фармакорезистентными, данные пациенты являются кандидатами для хирургического лечения. В настоящее время, хирургическое лечение эпилепсии широко применяется как у взрослых, так и у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией. Различные исследования хирургии эпилепсии показали, что операция превосходит длительную медикаментозную терапию.

Предхирургическая диагностика состоит из двух фаз – неинвазивной и инвазивной. Неинвазивная фаза включает в себя видео-ЭЭГ, клинический анализ болезни и семиологии приступов, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, нейропсихологическое тестирование, с последующим мультидисциплинарным консилиумом в составе эпилептолога, радиолога, нейрохирурга,

⁷ Ollivier I, Behr C, Cebula H, Timofeev A, Benmekhbi M, Valenti MP, et al. Efficacy and safety in frameless robot-assisted stereo-electroencephalography (SEEG) for drug-resistant epilepsy. Neurochirurgie 2017;63:286–90.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

6 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

нейропсихолога для решения вопроса о хирургическом лечении или инициации второй фазы –иЭЭГ.

Хирургическая стратегия может быть определена с помощью неинвазивных методов диагностики, однако некоторым пациентам может потребоваться дополнительная информация, которая может быть получена только интракраниальным электроэнцефалографическим исследованием. Доля пациентов, нуждающихся в рассмотрении иЭЭГ колеблется приблизительно между 30 и 40 процентов из всех кандидатов.

В основном, используют три метода регистрации иЭЭГ, а именно субдуральные, глубинные и стереоэнцефалографические электроды, имплантированные в зависимости от поставленных задач отдельно или в комбинации, как правило от двух до нескольких.

В целом, субдуральные электроды более эффективны в случае, когда эпилептогенная зона анатомически ограничена поверхностной корковой областью, близкой относительно к функциональной коре. Глубинные электроды применяются для определения гипотетической эпилептогенной зоны в субкортикальных глубинных отделах мозга.

Общими целями иЭЭГ являются – определение эпилептогенной зоны и функционально важной коры мозга относительно эпилептогенной зоны для очерчивания границ резекции. Идентификация важных функциональных областей коры (элоквентная кора) проводится путем электростимуляции мозга через имплантированные электроды. Эпилептогенная зона была определена как минимальная площадь коры мозга, которая инициирует приступы и должна быть удалена, чтобы избавить пациента от эпилептических приступов. Резекция эпилептогенной зоны, картированной с иЭЭГ, связана с превосходным исходом по избавлению от приступов.

Субдуральные электроды по форме плоские, с множеством тонких контактов, различают в виде полосок (strip) от 4 до 8 контактов и сеток (grid) от 20 до 128 контактов.

Благодаря узкой форме и гибкости, полосчатые (strip) электроды могут устанавливаться в субдуральном пространстве без прямой визуализации через небольшое отверстие. Они особенно эффективны для покрытия межполушарной, орбитофронтальной, и медиальной височной коры. Чаще применяются для латерализации приступов, чем локализации, поэтому в большинстве случаев, имплантируются билатерально.

Сетчатые (grid) электроды доступны в различных конфигурациях, используются при необходимости покрытия больших областей коры, особенно с дополнительным картированием моторных и речевых функций.

Глубинные электроды цилиндрической формы, от 4 до 18 контактов, в диаметре 0.8–1.3 мм. Учитывая одномоментное применение большого количества электродов, с множеством контактов, методика способна формировать трехмерную картину эпилептогенной зоны в глубинных отделах мозга. Также, сами глубинные электроды могут быть использованы для выполнения радиочастотной термокоагуляции (разрушения) эпилептогенной зоны. Установка глубинных электродов проводится использованием



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

7 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

стереотаксической или нейронавигационной систем, а также безрамочной робот-ассистируемой системы.

Электроды соединяются с прикроватным электроэнцефалографом, мониторинг проводится в профильном отделении, с изоляцией пациента в палате. Длина электродов позволяет пациенту свободно передвигаться. Регистрация приступов через имплантированные электроды обычно проводится в течение 2 недель у взрослых, и до 10 дневного периода у пациентов детского возраста. Если по истечении срока не удастся зарегистрировать приступы, мониторинг может быть продолжен сроком до 3 недель.

После получения достаточной информации, одномоментно выполняется удаление электродов с резекцией эпилептогенной зоны. В результате исследования, пациентам, не являющимися кандидатами для резективной хирургии, проводится только удаление электродов.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

Субдуральные электроды для внутричерепного электроэнцефалографического мониторинга были впервые введены Гербертом Джаспером в 1950-х годах. В конце 1950-х Марсан и ван Бюрен комбинировали субдуральные, эпидуральные и глубинные электроды для исследования височной эпилепсии и разработали стандартизированный план имплантации. Кроме того, в конце 1960-х Фишер-Вильямс продемонстрировал безопасное и успешное использование субдуральных сеток у пациентов с эпилепсией. С 1980-х годов субдуральные сетки стали более популярными, особенно за пределами Европы. Высокие технические требования, затраты и опыт при использовании субдуральной ЭЭГ были одними из причин растущего использования субдуральных записей.

Метод стереоэлектроэнцефалографии (стерео-ЭЭГ) был изобретен более 50 лет назад Жаном Банко и Жаном Талайрахом в больнице Сент-Анн в Париже. Этот метод основан на интегрированной системе, позволяющей размещать электроды в веществе мозга через транскраниальный путь. Таким образом, стало возможным регистрировать иктальную электрическую активность в заранее определенных корковых мишенях для выполнения последующей абляции. Новаторская идея, лежащая в основе этой теории, заключается в том, что семиология фокальных припадков несет важную информацию о нейронном происхождении припадка и что с помощью тщательного анализа можно идентифицировать области, в которых возникают эпилептические разряды. Интеграция клинического наблюдения с анализом периэктальных данных ЭЭГ позволяет установить анатомо-электроклинические корреляции. Эти корреляции составляют основу гипотез относительно топографических характеристик эпилептической сети, цель которых в исследовании стерео-ЭЭГ - подтвердить или опровергнуть.

Принимая во внимание, что этот метод использовался в течение многих десятилетий экспертами в ограниченном числе европейских центров, в последние десять лет его распространение во всем мире возросло. Более того, в современной практике стерео-ЭЭГ является не только диагностическим средством, но также предлагает терапевтическую опцию, то есть термокоагуляцию.

Сегодня широко используются различные инвазивные методы записи. В дополнение к оригинальной методике, которая в основном применялась во французском и



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

8 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

итальянском сообществах, в последние 10 лет в остальной части Европы и Северной Америки все большую популярность приобрела разработка новых и упрощенных методик введения стерео-ЭЭГ. Были разработаны безрамочные и роботизированные методы имплантации, которые позволили более легкую, безопасную, точную и быструю установку стерео-ЭЭГ. Кроме того, было показано, что совместное использование обоих методов является разумным подходом в некоторых случаях сложных форм эпилепсии.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане

В медицинской организации РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ имеются следующие условия для проведения данного метода:

- 1) Нейронавигационная система;
- 2) Стереотаксическая система;
- 3) Электроэнцефалограф;
- 4) Отделение нейрохирургии на 16 стационарных койек.
- 5) Операции выполняются врачами-нейрохирургами, имеющими квалификацию по специальности «Нейрохирургия» и имеющими знания, навыки и опыт работы с нейронавигационной и стереотаксической системами; мониторинг проводится врачом-эпилептологом.

3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭК при наличии)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

3.6. Опыт использования в мире

Сегодня широко используются различные инвазивные методы записи. В дополнение к оригинальной методике, которая в основном применялась во французском и итальянском сообществах, в последние 10 лет в остальной части Европы и Северной Америки все большую популярность приобрела разработка новых и упрощенных методик введения стерео-ЭЭГ. Были разработаны безрамочные и роботизированные методы имплантации, которые позволили более легкую, безопасную, точную и быструю установку стерео-ЭЭГ.

3.7. Опыт использования в Казахстане

Применение нового метода проводилось вне рамок научно-технических программ на базе РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ. Данные проведенных исследований готовятся к публикации.

3.8. Затраты/Стоимость

Ориентировочная стоимость проведения инвазивной электроэнцефалографии в условиях клинической базы Заявителя, без учета стоимости специальных электродов, составляет 871 246,30 тенге при использовании нейрохирургической навигации (03.799 «Операции с нейрохирургической навигацией») и 1 099 453,87 тенге при использовании стереотаксической системы (03.7992 «Операции с применением рамочной стереотаксической системы») за 1 пролеченный случай (в стоимость включены затраты на



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

9 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

оплату труда операционной бригады, ЛС/ИМН, пребывание пациента в стационаре – 7-14 к/дней).

Дополнительные затраты на приобретение специализированных ИМН (электроды) составляют в среднем 25 млн. тенге на 1 пациента.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Данные о регистрации указанных ИМН для использования на территории РК – Заявителем представлены не были.

4. Поиск доказательств

4.1. Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: Stereoelectroencephalography, Stereotactic electroencephalography, invasive EEG, SEEG, cognitive neurophysiology, psychiatric neurosurgery, epilepsy surgery, guidelines for epilepsy surgery, guidelines for invasive EEG.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 3096 источников. Также были использованы данные из информационных ресурсов международных институтов World Epilepsy Organization, American Society for Epilepsy, European Society of Epilepsy, American College of Epilepsy, HTAi database, ISPOR database, включая их клинические руководства, и данные, найденные с помощью других поисковых систем для обнаружения дополнительных источников, включая материалы различных конференций и встреч на межгосударственном уровне.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 6 лет (с 2013 по 2019 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2004-2019 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

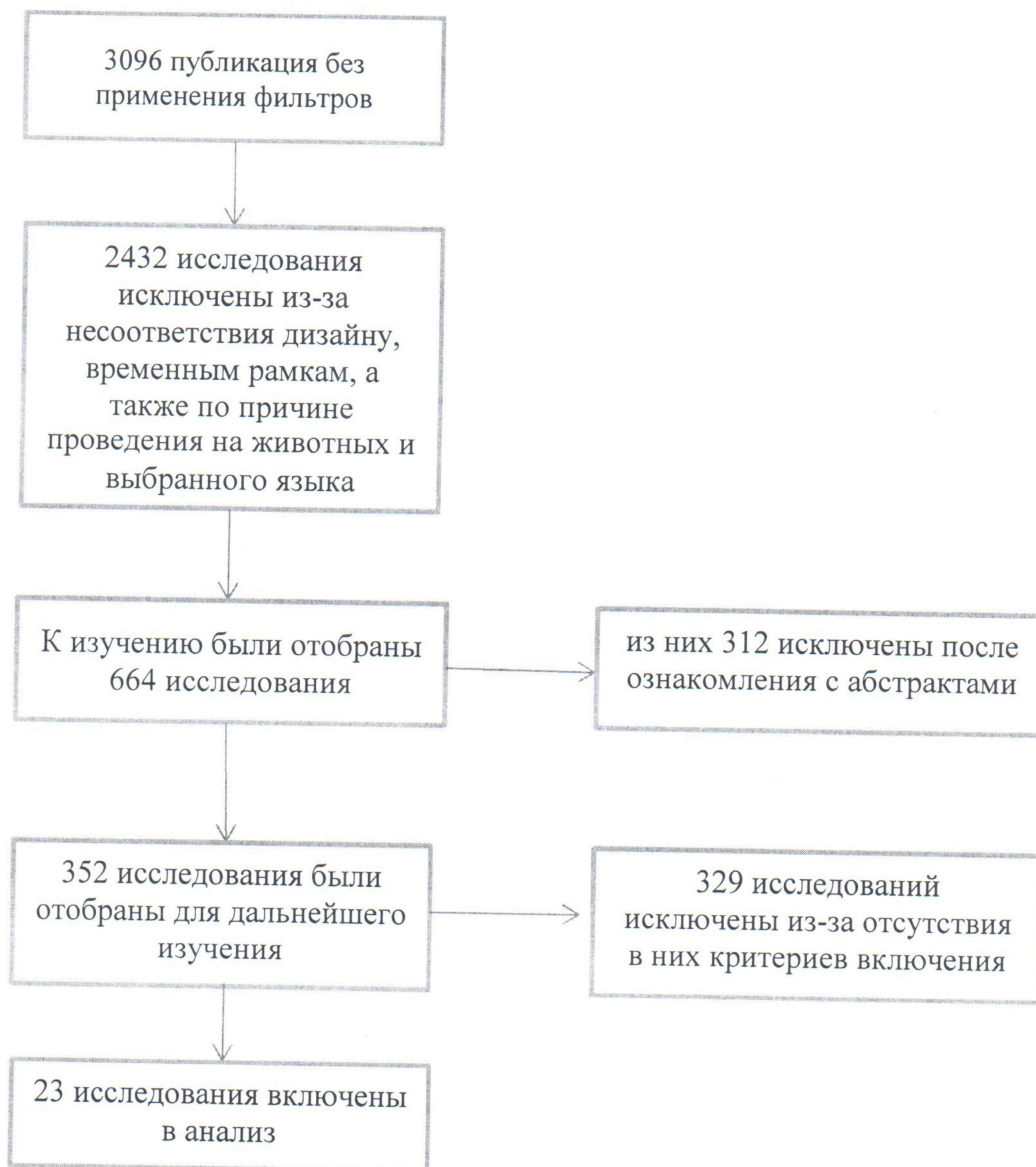
Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция, пациенты	Пациенты с фармакорезистентной эпилепсией, подлежащей хирургической коррекции
Вмешательство	Инвазивная электроэнцефалография в предхирургической диагностике эпилепсии
Альтернативное вмешательство	- Электроэнцефалография головного мозга; - Магнитно-резонансная томография; - Позитронно-эмиссионная томография.
Исходы	- ремиссия эпилептического статуса - показатель осложнений
- эффективности и безопасности	- длительность процедуры - побочные эффекты



- экономической эффективности	- процедурные затраты - затраты на стационарное лечение - QALY - общие затраты за 1 год
Источники	- систематические обзоры - мета-анализы - анализ эффективности затрат - анализ минимализации затрат

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы) путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

11 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

Поиск литературы выявил в общей сложности 23 исследования, соответствующие критериям включения.

Эффективность стереоэлектроэнцефалографии трудно оценить в виду специфических особенностей данной диагностической манипуляции. Точность стереоэлектроэнцефалографии при локализации эпилептогенной зоны будет зависеть, прежде всего, от точности установочной гипотезы перед имплантацией, а также от адекватности покрытия электрода и интерпретации записей и любых тестов в ходе стимуляции. Различные медицинские центры, равно как и сами пациенты, могут иметь различные критерии и пороговые значения, когда они будут проводить имплантацию и когда будут оценивать результаты оправданности хирургического вмешательства. Наконец, результаты любых последующих вмешательств по лечению будут в значительной степени зависеть от локальности и работоспособности лежащих в основе эпилепсии зон головного мозга, выбранных для исследования, а также от выбора метода хирургического лечения.

Эффективность может быть аппроксимирована, частично, процентом пациентов, которые продолжают лечение, и степенью свободы таких пациентов от эпилептических припадков. Тем не менее, следует иметь в виду, что выявление неоперабельной эпилептогенной зоны, не является причиной для отказа от стереоэлектроэнцефалографии. В 23 исследованиях, включающих в себя 2959 пациентов, перенесших стереоэлектроэнцефалографию, эпилептогенная зона была выявлена у 92% пациентов, 72% имели показания на операцию по коррекции эпилепсии, а 33% обрели свободу от судорог после операции.⁸

Учитывая растущее количество доказательств и восприятие пациентом того, что стереоэлектроэнцефалография менее инвазивна, чем субдуральные электроды, стереоэлектроэнцефалография может снизить порог эффективности для тех, кто проходит внутрочерепное исследование, и, таким образом, расширить потенциальный электорат для проведения инвазивного хирургического мониторинга населения с фармакорезистентной формой эпилепсии. Это может непреднамеренно снизить частоту локализации припадков и дальнейшего лечения пациентов. В одноцентровой серии Tandon с соавторами. Описал применение стереоэлектроэнцефалографии к более широкому диапазону сценариев, чем субдуральные электроды. Возможно, в результате стереоэлектроэнцефалографии с меньшей вероятностью приводят к резекции или абляции не эпилептогенных участков, чем случаи с субдуральными электродами (74,4% против 91,4%; $p < 0,001$). Тем не менее,

⁸ Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeno T, Rocamora R, Lopez JE, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martin MM. Stereoelectroencephalography for refractory epileptic patients considered for surgery: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Neurosurgery*. 2019;84(2):326–338.



благоприятные исходы наблюдались в 76,0% случаев стереоэлектроэнцефалографии по сравнению с 54,6% случаев применения субдуральных электродов, что позволяет предположить, что локализация, достигнутая с помощью стереоэлектроэнцефалографии, может быть более точной.⁹ Кроме того, стереоэлектроэнцефалография дает возможность отложить дальнейшие хирургические дискуссии и вмешательства на неопределенное время после пересадки в амбулаторных условиях. Для сравнения, хирургическое удаление субдуральных электродов обычно требует повторного открытия операционного участка, и поэтому резекции обычно выполняются одновременно. Хотя это изменение на практике потенциально полезно для принятия обоснованных решений, оно также может привести к тому, что большее количество пациентов будет потеряно для последующего наблюдения или выбора, чтобы отказаться от краниотомии, когда это рекомендуется. Эти факторы могут также сместить позиционирование стереоэлектроэнцефалографию из инвазивной диагностики в хирургическое лечение.

4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Опасения относительно безопасности стереоэлектроэнцефалографии, вероятно, способствовали ее медленному первоначальному принятию. Наиболее серьезной проблемой является возможность того, что многочисленные электроды, пропущенные без прямой визуализации через череп и твердую мозговую оболочку глубоко в мозг, могут вызвать внутричерепное кровоизлияние. Первые пионеры стереоэлектроэнцефалографии полагались на комбинацию ангиографии на основе катетера и стереотаксических систем, чтобы избежать повреждения кровеносных сосудов. Два недавних метаанализа, преимущественно основанные на опыте с катетерной ангиографией, обнаружили объединенные показатели распространенности кровоизлияния 0,4%¹⁰ и 1,0%¹¹, а в последнем исследовании сообщалось о 0,4%⁹ внутричерепных кровотечений, требующих хирургической эвакуации. Наиболее распространено внутримозговое кровоизлияние: наблюдались субдуральные и эпидуральные кровотечения. В последнее время в клинической практике отказываются от катетерной ангиографии, отдавая предпочтение магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томоангиографии. Исследования сообщают о столь же низких показателях кровоизлияния в диапазоне от 0% до 1%.¹²¹³ Различия в показателях кровоизлияния между исследованиями могут быть вызваны, по крайней мере частично, отсутствием стандартизированной отчетности. Совсем недавно, в

⁹ Tandon N, Tong BA, Friedman ER, et al. Analysis of morbidity and outcomes associated with use of subdural grids vs stereoelectroencephalography in patients with intractable epilepsy. JAMA Neurol. 2019

¹⁰ Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of Stereoelectroencephalography electrodes: a systematic review. J Clin Neurophysiol. 2016;33(6):490–502.

¹¹ Mullin JP, Shriver M, Alomar S, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereoelectroencephalography-related complications. Epilepsia. 2016;57(3):386–401

¹² Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Thompson S, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. Neurosurgery. 2016;78(2):169–180

¹³ Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. Neurophysiol Clin. 2015;45(1):113–119. doi:10.1016/j.neucli.2014



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

13 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

серии случаев одного медицинского центра из 549 имплантаций стереоэлектроэнцефалографии, McGovern с соавторами, сообщает о частоте любого кровоизлияния в 19,1% при рассмотрении рутинных операций послеоперационной компьютерной томографии специально для этой цели.¹⁴ В соответствии с другими отчетами, только у 2,2% были симптоматические кровоизлияния, постоянный дефицит 0,4% и смерть 0,2% (1 случай). Примечательно, что, поскольку их техника развивалась с течением времени, не было различий в частоте кровоизлияний между процедурами, выполняемыми с помощью ангиографии, компьютерной томоангиографии или магнитно-резонансной томографии, или с роботизированной стереотаксией на основе картирования головного мозга. Для сравнения, мета-анализ субдуральных электродных кровоизлияний показал общую распространенность кровоизлияний 4,0%, требующих хирургической эвакуации.¹⁵ В другом одноцентровом опыте сравнивали 139 процедур с использованием электродов и 121 случай стереоэлектроэнцефалографии, где Tandon с соавт. сообщили о 7 симптоматических кровоизлияниях в группе субдуральных электродов и ни одного в когорте стереоэлектроэнцефалографии.¹⁶ Учитывая широкое использование современных систем визуализации и стереотаксического наведения, разумно ожидать, что низкие показатели геморрагии от Стереоэлектроэнцефалографии могут сохраняться или улучшаться с течением времени.

Инфекция является вторым наиболее распространенным осложнением стереоэлектроэнцефалографии. Мета-анализ, проведенный Mullin с соавторами, показал совокупную распространенность данного осложнения 0,8%. Для сравнения, частота заражения субдуральными электродами, вероятно, превышает 5%.¹⁷ Сопоставимое сравнение, проведенное Tandon с соавторами, выявило 3 инфекции в когорте субдуральных электродов и ни одной в группе стереоэлектроэнцефалографии. Кроме того, электроды стереоэлектроэнцефалографии имплантируются через небольшие чрескожные разрезы и просверленные отверстия в черепе. Большинство инфекций разрешаются с помощью антибиотиков и/или поверхностной обработки без хирургического вмешательства. Инфекции субдуральных электродов часто требуют хирургической эвакуации и удаления дефектов и, в некоторых случаях, с наложением краниотомического лоскута с последующей дополнительной операцией по имплантации синтетической краниопластики после того, как разрешения инфекции.

В мета-анализе Mullin с соавторами также описывает такие осложнения, как аппаратные сбои, включая сломанные электроды и проблемы с записью, которые

¹⁴ McGovern RA, Ruggieri P, Bulacio J, Najm I, Bingaman WE, Gonzalez-Martinez JA. Risk analysis of hemorrhage in stereo-electroencephalography procedures. *Epilepsia*. 2019;60(3):571–580.

¹⁵ Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2013;54(5):828–839.

¹⁶ Tandon N, Tong BA, Friedman ER, et al. Analysis of morbidity and outcomes associated with use of subdural grids vs stereoelectroencephalography in patients with intractable epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019.

¹⁷ Gooneratne IK, Mannan S, de Tisi J, et al. Somatic complications of epilepsy surgery over 25 years at a single center. *Epilepsy Res*. 2017;132:70–77.



происходили с частотой 0,4% при стереоэлектроэнцефалографии. Для сравнения, частота сбоев в работе субдуральных электродов составляет приблизительно 1,3%. Другие редкие, зарегистрированные осложнения включают инфаркт, отек головного мозга, фотопсию и обратимую амнезию. В период мониторинга могут возникнуть дополнительные осложнения, включая тромбы глубоких вен, эмболию легочной артерии, инфекции мочевыводящих путей, психиатрические изменения и аллергические реакции. В целом, осложнения стереоэлектроэнцефалографии объединены с распространенностью 1,3%, с 5 зарегистрированными смертельными случаями из 2624 случаях.

Хотя вышеприведенные результаты основаны на исследованиях разного возраста, один мета-анализ специфически посвящен пациентам детского возраста, где описываются аналогичные неблагоприятные результаты.¹⁸ После стереоэлектроэнцефалографии 2,9% педиатрических пациентов страдали от внутримозгового кровоизлияния, и ни у одного пациента не было инфекционных осложнений. Для сравнения, субдуральные электроды приводили к внутримозговому кровоизлиянию у 10,7% детей и инфекции у еще 10,8%. Общая частота осложнений со стереоэлектроэнцефалогией составила 2,9% по сравнению с 10,7% субдуральными электродами. Более поздние серии стереоэлектроэнцефалографии, основанные преимущественно на роботах и магнитно-резонансной томографии, демонстрируют одинаково благоприятные результаты.^{19,20}

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки

Стереоэлектроэнцефалография позволяет избежать ненужных краниотомий и связанных с ними осложнений, пребывания в стационаре и соответствующих затрат. В отличие от этого, субдуральные электроды дают пациентам как минимум две краниотомии: одну для размещения и одну для удаления. После сбора достаточных данных по стереоэлектроэнцефалографии чрескожные электроды могут быть легко удалены и пациенты выписаны в тот же день. Затем клиническая команда может дополнительно проанализировать данные и обсудить варианты лечения с пациентом и его семьей, не увеличивая время имплантации и не увеличивая риск инфекции. Если приступы носят нефокальный или многоочаговый характер и целевое хирургическое вмешательство не показано, пациент, по крайней мере, избавлен от ненужной краниотомии. Для других пациентов подходящее лечение первой линии может быть другой стереотаксической процедурой, такой как лазерная интерстициальная терапия, радиочастотная термокоагуляция, чувствительная нейростимуляция или глубокая

¹⁸ Sacino MF, Huang SS, Schreiber J, Gaillard WD, Oluigbo CO. Is the use of stereotactic electroencephalography safe and effective in children? A meta-analysis of the use of stereotactic electroencephalography in comparison to subdural grids for invasive epilepsy monitoring in pediatric subjects. *Neurosurgery*. 2019;84(6):1190–1200.

¹⁹ McGovern RA, Knight EP, Gupta A, et al. Robot-assisted stereoelectroencephalography in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;23(3):288–296.

²⁰ Goldstein HE, Youngerman BE, Shao B, et al. Safety and efficacy of stereoelectroencephalography in pediatric focal epilepsy: a single-center experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(4):444–452.



стимуляция головного мозга, а не открытая резекция, также избавляющая таких пациентов от краниотомии.

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

Стереозлектроэнцефалография имеет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с субдуральными электродами, данный вид манипуляции может быть предпочтительным для определенных ситуаций как в качестве первой линии для инвазивного мониторинга, так и после проведенного хирургического лечения. Картирование эпилептогенных зон обеспечивает более стандартизованную двухмерную карту внешней поверхности мозга, что может быть предпочтительным для локализации одностороннего поверхностного неокортикального очага. Когда приступы находятся вблизи или с участием речевой коры, стандартизованная двумерная сетка также может быть использована для более подробного экстраоперационного функционального восстановления. В некоторых случаях может оказаться целесообразным использовать субдуральные электроды после стереозлектроэнцефалографии, например, когда стереозлектроэнцефалография подтвердила начало кортикального слоя, но границы зоны начала приступа и речевой коры остаются неясными.

5.2. Выводы о клинической безопасности

Наиболее серьезной проблемой является возможность того, что многочисленные электроды, пропущенные без прямой визуализации через череп и твердую мозговую оболочку глубоко в мозг, могут вызвать внутричерепное кровоизлияние. Инфекция является вторым наиболее распространенным осложнением стереозлектроэнцефалографии.

Поэтому точное соблюдение техники и следование протоколу проведения манипуляции является обязательным условием успеха и эффективного использования данной технологии в клинической практике хирургической коррекции фармакорезистентной формы эпилепсии.

5.3. Выводы об экономической эффективности

Стереозлектроэнцефалография позволяет избежать ненужных краниотомий и связанных с ними осложнений, пребывания в стационаре и соответствующих затрат. В отличие от этого, субдуральные электроды дают пациентам как минимум две краниотомии: одну для размещения и одну для удаления. После сбора достаточных данных по стереозлектроэнцефалографии чрескожные электроды могут быть легко удалены и пациенты выписаны в тот же день. Затем клиническая команда может дополнительно проанализировать данные и обсудить варианты лечения с пациентом и его семьей, не увеличивая время имплантации и не увеличивая риск инфекции. Если приступы носят нефокальный или многоочаговый характер и целевое хирургическое вмешательство не показано, пациент, по крайней мере, избавлен от ненужной краниотомии. Для других пациентов подходящее лечение первой линии может быть



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

16 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

другой стереотаксической процедурой, такой как лазерная интерстициальная терапия, радиочастотная термокоагуляция, чувствительная нейростимуляция или глубокая стимуляция головного мозга, а не открытая резекция, также избавляющая таких пациентов от краниотомии.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода: более эффективное и четкое картирование эпилептогенных зон головного мозга.

Недостатки метода: дороговизна используемых ИМН.

5.5. Конфликт интересов

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

6. Список использованных источников

1. Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA Jr, Boorman DW, et al: Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy. *Epilepsia* 57:1697–1708, 2016.;
2. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 1:3-7. Review;
3. Luders H., Noachtar S. Epileptic seizures. *Pathophysiology and Clinical Semiology*. / 2000 by Churchill Livingstone;
4. Jayakar, P., Gotman, J., Harvey, A., Palmieri, A., Tassi, L., & Schomer, D. et al. (2016). Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*, 57(11), 1735-1747;
5. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 2:S1-S3. Review;
6. Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of Stereoelectroencephalography Electrodes: A Systematic Review. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Dec;33(6):490-502;
7. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016 Mar;57(3):386-401;
8. Ollivier I, Behr C, Cebula H, Timofeev A, Benmekhbi M, Valenti MP, et al. Efficacy and safety in frameless robot-assisted stereo-electroencephalography (SEEG) for drug-resistant epilepsy. *Neurochirurgie* 2017;63:286–90;
9. Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeno T, Rocamora R, Lopez JE, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martin MM. Stereoelectroencephalography for refractory epileptic patients considered for surgery: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Neurosurgery*. 2019;84(2):326–338;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 315 от 16 октября 2019 г.

17 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

10. Tandon N, Tong BA, Friedman ER, et al. Analysis of morbidity and outcomes associated with use of subdural grids vs stereoelectroencephalography in patients with intractable epilepsy. JAMA Neurol. 2019;
11. Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of Stereoelectroencephalography electrodes: a systematic review. J Clin Neurophysiol. 2016;33(6):490–502;
12. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. Epilepsia. 2016;57(3):386–401;
13. Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Thompson S, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. Neurosurgery. 2016;78(2):169–180;
14. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. Neurophysiol Clin. 2015;45(1):113–119. doi:10.1016/j.neucli.2014;
15. McGovern RA, Ruggieri P, Bulacio J, Najm I, Bingaman WE, Gonzalez-Martinez JA. Risk analysis of hemorrhage in stereo-electroencephalography procedures. Epilepsia. 2019;60(3):571–580;
16. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2013;54(5):828–839;
17. Gooneratne IK, Mannan S, de Tisi J, et al. Somatic complications of epilepsy surgery over 25 years at a single center. Epilepsy Res. 2017;132:70–77.
18. Sacino MF, Huang SS, Schreiber J, Gaillard WD, Oluigbo CO. Is the use of stereotactic electroencephalography safe and effective in children? A meta-analysis of the use of stereotactic electroencephalography in comparison to subdural grids for invasive epilepsy monitoring in pediatric subjects. Neurosurgery. 2019;84(6):1190–1200;
19. McGovern RA, Knight EP, Gupta A, et al. Robot-assisted stereoelectroencephalography in children. J Neurosurg Pediatr. 2018;23(3):288–296;
20. Goldstein HE, Youngerman BE, Shao B, et al. Safety and efficacy of stereoelectroencephalography in pediatric focal epilepsy: a single-center experience. J Neurosurg Pediatr. 2018;22(4):444–452.

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Кулхан Т.Т.

**Ведущий специалист отдела
оценки медицинских технологий**

Салпынов Ж.Л.

**Начальник отдела
оценки медицинских технологий**

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦРИЛС и МТ

Табаров А.Б.