



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

1 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Пластика подклапанных структур митрального клапана на работающем сердце с применением устройства NeoChord DS1000
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК
3. Заявленные показания к применению	Дегенеративная болезнь сердца; пролапс митрального клапана; ИБС, осложненная отрывом хорд; лечение тяжелых форм ХСН
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	Стандартное восстановление митрального клапана хирургическим путем: протезирование или реконструктивная операция (резекция или использование искусственных хорд без резекции створки)
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Для проведения оперативного вмешательства выполняется левосторонний миниторакотомный доступ. Система NeoChord вводится через верхушку левого желудочка, между створками митрального клапана. Затем пролабирующая створка захватывается и при адекватном захвате шов разворачивается и прикрепляется к створке. Когда устройство захватывает створку, дисплей проверки створок дает информацию о качестве захвата створок. Далее устройство разворачивает шовный материал на расстоянии 4 мм от переднего края створки-мишени. Затем шов протягивают через верхушку сердца, система NeoChord DS1000 удаляется. Правильная длина шва определяется путем непрерывной 2 или 3D ЭхоКГ в онлайн режиме. Затраты на проведение вмешательства составляют 7 941 380 тенге, из них на устройство NeoChord 7 600 000 тенге.
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	Врачи-кардиохирурги, врачи функциональной диагностики



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

2 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

7. Результаты ОМТ

Трансапикальное восстановление митрального клапана на работающем сердце было введено недавно для лечения МР. NeoChord DS1000 - первое устройство, которое было клинически одобрено для восстановления митрального клапана путем имплантации неохорды пациентам с дегенеративной МР. Первоначальные результаты использования системы NeoChord DS1000 показали его эффективность для восстановления митрального клапана у некоторых пациентов с хорошими результатами, без рецидива пролапса, МР и кольцевой дилатации. Тем не менее, долговременную эффективность устройства необходимо доказать в рандомизированных исследованиях на большом количестве пациентов. Первые результаты изучения эффективности данной технологии в сравнении со стандартным хирургическим методом появятся только в июле 2025 года. Кроме того, в США, стране, где оно произведено, устройство NeoChord DS1000 ограничено для исследовательских целей. Для успешного применения данного устройства немаловажную роль играет опыт кардиохирурга и врача функциональной диагностики, а также знание анатомии клапана, что еще раз подтверждает необходимость индивидуального подхода при выборе оперативного вмешательства при митральной регургитации.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

3 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

ОМТ

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Митральная недостаточность (МН) - состояние, при котором во время систолы левого желудочка (ЛЖ) часть крови попадает в полость левого предсердия (ЛП) против нормального тока крови по камерам сердца. Этот патологический обратный ток крови носит название митральной регургитации (МР) [1].

Дефекты створок клапана часто встречаются при инфекционных эндокардитах и миокардитах, ревматических поражениях сердца. Перфорированные, неплотно смыкающиеся створки не способны удержать кровь в левом желудочке во время сокращений сердца. Кровь забрасывается обратно в левое предсердие и далее – в легкие. Разрыв сухожильных хорд чаще всего происходит при системных заболеваниях соединительной ткани и остром эндокардите. Створки клапана смещаются в полость предсердия, снижая эффективность работы сердца. Разрыв или склероз сосочковых мышц – это острое, угрожающее жизни состояние, которое развивается при инфаркте сосочковых мышц на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), опухолях сердца. При поражении сосочковых мышц створки клапана теряют точку фиксации, и клапан полностью прекращает свою работу [1-2].

Причиной митральной недостаточности чаще всего являются различные варианты пролапса митрального клапана, возникающие вследствие миксоматозной дегенерации или других генетически детерминированных заболеваний. Митральная недостаточность может возникать в результате дилатации ЛЖ при ИБС или других причин нарушения геометрии митрально-левожелудочкового комплекса. Митральная недостаточность также может возникать вследствие инфекционного эндокардита, нарушений обмена коллагена, разрыва хорд различной этиологии или вследствие ревматизма. У бессимптомных пациентов, имеющих хроническую выраженную митральную недостаточность, болезнь прогрессирует достаточно быстро, при этом риск развития сердечной недостаточности составляет около 10% в год. Острая митральная недостаточность обычно возникает вследствие ишемических причин или эндокардита, хотя молотящая створка как результат разрыва хорд может возникать из-за других причин. Остро возникшая митральная недостаточность имеет плохой прогноз. При этом операционная летальность является высокой, особенно если причиной митральной недостаточности является ИБС или инфекционный эндокардит [3-4].

Классификация МР:

По течению (скорости развития):

- острая МН возникает в течение минут и часов после появления причины;
- хроническая МН возникает в течение месяцев и лет после появления причины.

По времени возникновения:

- врожденная;
- приобретенная.

По причине развития:



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

4 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

- органическая недостаточность митрального клапана (МК) – НМК (обратный ток крови из ЛЖ в ЛП связан с непосредственным повреждением самого клапана, не полностью закрывающего левое предсердно-желудочковое отверстие во время сокращения желудочков сердца);

- функциональная или относительная НМК: обратный ток крови из ЛЖ в ЛП происходит при нормальном двустворчатом клапане.

По степени выраженности:

- 1 – незначительная - обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется непосредственно у створок МК, может встречаться у здоровых людей как вариант нормы;

- 2 – умеренная - обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется на расстоянии 1–1,5 см от МК;

- 3 – выраженная - обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется до середины предсердия;

- 4 – тяжелая - обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется во всем ЛП.

По этиологии:

- ишемическая;

- неишемическая.

МН может развиваться как при первичном поражении створок клапана, так и при поражении подклапанного аппарата, хорд и перерастяжении клапанного кольца.

Врожденная МН возникает в результате воздействия на организм беременной неблагоприятных факторов (например, радиационного или рентгенологического облучения, инфекции и др.). Варианты врожденной НМК:

- миксоматозная дегенерация преимущественно приводит к пролапсу МК;

- аномалии строения МК, например, расщепление передней створки МК;

- особенность строения хорд в виде их удлинения или укорочения.

Приобретенная органическая МН:

- ревматизм – самая частая причина МН. Выделяют две формы МН ревматического генеза – первичная МН («чистая» форма) с выраженным укорочением створок МК и вторичная МН (развивается при многолетнем длительном существовании митрального стеноза вследствие постепенного фиброзирования, сморщивания, укорочения и кальцификации створок МК);

- инфекционный эндокардит, при котором происходит разрушение створок МК;

- оперативное лечение митрального стеноза: при митральной комиссуротомии возможно появление НМК – увеличение тока крови делает явной скрытую до этого МН;

- закрытая травма сердца с разрывом створок МК.

Приобретенная относительная МН:

- расширение полости ЛЖ и растяжение фиброзного митрального кольца любого генеза (при артериальной гипертензии, постинфарктной аневризме, всех вариантах дилатационной кардиомиопатии – ДКМП, диффузном миокардите, тяжелых формах метаболической кардиомиопатии, в частности, при «спортивном сердце», постинфарктном кардиосклерозе);



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

5 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

- дисфункция папиллярных мышц (может развиваться вследствие их ишемии при кардиомиопатиях, миокардитах, ИБС, прежде всего, при остром инфаркте миокарда);
- ишемическая дисфункция сосочковых мышц и расширение митрального кольца развивается приблизительно у 30% больных с ИБС, подвергшихся аортокоронарному шунтированию;
- разрыв (отрыв) хорд или папиллярных мышц при остром инфаркте миокарда, инфекционном эндокардите, острой ревматической лихорадке, травме сердца;
- дисфункция папиллярных мышц может быть причиной чрезмерного растяжения и в конечном итоге разрыва сухожильных хорд. Разрыв сухожильных хорд может быть также следствием острой дилатации ЛЖ, независимо от причины, ее вызвавшей.
- первичный «идиопатический» кальциноз фиброзного кольца, хорд, папиллярных мышц (чаще встречается у пожилых людей) [5-6].

На сегодняшний день для оценки ишемической митральной недостаточности (ИМН) используется усовершенствованная классификация А. Carpentier [7]. Согласно ей выделяют:

I тип МН – перерастяжение клапанного кольца, створки МК не изменены и их подвижность не нарушена;

II тип МН – пролапс створки (или избыточная ее подвижность);

III тип МН – уменьшение подвижности створок (или их подтягивание).

В последующем были установлены подтипы:

IIIa – подтягивание створок в диастолу;

IIIb – подтягивание створок в систолу.

ИМН может появиться в результате I, II или IIIb типа дисфункции.

Острая постинфарктная регургитация МК может быть результатом II типа дисфункции в случае разрыва одной из папиллярных мышц. Однако по последним данным, причинами такой же недостаточности являются более мелкие и детальные изменения в структуре аппарата МК [10].

Хроническая ишемическая митральная регургитация появляется вследствие I или IIIb типов дисфункции. Чистая аннулярная дилатация, с сохранными створками (1-й тип), появляется вследствие ремоделирования ЛЖ. Но чаще всего хроническую форму характеризует IIIb дисфункция, которая появляется в результате смещения папиллярной мышцы и подтягивания створок. Нередко у больных с ИМР и кардиомиопатией I и IIIb типы дисфункции наблюдаются одновременно [8].

Факторы риска митральной недостаточности [9-10]:

- митральный пролапс или митральный стеноз;
- инфаркт миокарда;
- заболевания коронарных артерий и др.;
- инфекционные заболевания (эндокардит или ревматическая лихорадка);
- врожденные пороки сердца;
- возраст - к 40-50 годам многие имеют небольшую недостаточность митрального клапана, вследствие определенных заболеваний (гипертоническая болезнь и др.);
- низкий индекс массы тела.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

6 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Осложнения митральной недостаточности:

- гипертрофия и дилатация полостей сердца;
- сердечная недостаточность;
- нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий);
- легочная гипертензия.

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Недостаточность митрального клапана является наиболее распространенной формой нарушения структуры и функции клапанного аппарата сердца. Частота НМК в популяции колеблется от 4 до 15%, а при синдроме Марфана и синдроме Элерса-Данлоса достигает соответственно 91 и 45%, что расценивают как косвенное доказательство наследственного характера недостаточности митрального клапана. Заболеваемость митральными пороками среди мужчин и женщин одинакова. Выявлена сильная корреляционная связь между появлением митральной недостаточности и увеличением возраста [11].

1.3. Распространённость/заболеваемость

Клапанные пороки составляют около 25% от числа всех заболеваний сердца. По своей распространенности они уступают лишь ИБС и гипертонической болезни [12], и встречаются как в развивающихся странах, где по-прежнему высока заболеваемость ревматизмом, так и в странах Европы и США, где с ростом продолжительности жизни населения возрастает удельный вес пороков сердца, связанных с атеросклерозом и дегенеративными изменениями соединительной ткани. Поражения клапанного аппарата сердца часто являются причиной ранней инвалидизации. Это заболевание, отличаясь большой распространенностью, часто поражает людей трудоспособного возраста [13-14]. Из всех клапанов сердца наиболее часто развивается поражение митрального клапана [15-16]. Среди пациентов с митральной недостаточностью неревматического генеза мезенхимальная дисплазия является причиной развития порока в 40% наблюдений [17], а в странах Европы и США этим заболеванием страдает до 5% населения [18-20].

Заболеваемость МН в развитых странах составляет 5 случаев на 10 тысяч [21]. Изолированная МН встречается довольно редко (среди всех пороков сердца у умерших в 1,5–2% случаев, у больных – в 10% случаев).

Первые работы по эпидемиологии митральной недостаточности были выполнены при обследовании здоровых людей, согласившихся принять участие в исследовании, или пациентах, которым выполнялась доплерэхокардиография. Также, как и в исследованиях аортальной недостаточности, эти работы имели значительный разброс в результатах. Согласно этим работам, легкая митральная недостаточность встречается с частотой от 2,4% до 73% [22]. Некоторые из этих наблюдений отметили зависимость заболевания от возраста. В крупных популяционных исследованиях встречаемость легкой митральной регургитации составляет от 11% в исследовании «CARDIA» до 19% в исследовании «Framingham Heart» и 21% в исследовании «Strong Heart», что значительно выше, чем для аортальной недостаточности в той же популяции. Заболеваемость митральными пороками в исследовании «CARDIA» была одинаковой у мужчин (11,2%) и женщин (10,7%).



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

7 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Больных с выраженной митральной недостаточностью в этой относительно молодой популяции 23-35 лет выявлено не было. В Фремингемском исследовании большой группы пожилых, митральная недостаточность зарегистрирована у 87,7% мужчин (19,1% легкой степени или более) и 91,5% женщин (19,0% легкой степени или более). В исследовании «Strong Heart» легкая степень митральной недостаточности была диагностирована у 19,2% умеренная - у 1,6%, и тяжелая - у 0,5% обследуемых. В Фремингемском исследовании встречаемость митральной недостаточности зависела от возраста и низкого индекса массы тела. Наличие митральной недостаточности ассоциировалось с женским полом и не было связано с артериальной гипертензией. В «Strong Heart» обнаружены такие факторы риска, как высокий уровень креатинина, сопутствующий митральный стеноз, перенесенный ИМ и пролапс митрального клапана [23-26].

По мнению многих специалистов, в мире не существует полноценных сведений о распространенности клапанных пороков сердца, в связи с чем необходимо проведение глобального эпидемиологического исследования. Отдельные исследования дают представление о распространенности тех или иных пороков. Распространенность митральной регургитации в сочетании с пролапсом МК составляет 2–6% в популяции [27]. В исследовании Euro Heart Survey среди 10 207 пациентов с острым коронарным синдромом у 489 (4,8%) выявлено значительное поражение клапанов сердца: наиболее часто регистрировались ишемическая митральная регургитация и аортальный стеноз вследствие кальцификации клапана. Пациенты с клапанным поражением были старше, у них чаще встречались такие заболевания и осложнения, как сахарный диабет, ХПН, ХСН, реваскуляризация в анамнезе. Крупное европейское исследование Euro Heart Survey было инициировано Европейским обществом кардиологии с целью получения количественной информации о клапанных пороках сердца в Европе [28]. Исследование проведено с апреля по июль 2001 года в 92 центрах из 25 стран и включало 5001 взрослого пациента, в том числе 1750, 1407 и 400 – из стран Восточной, Западной и Северной Европы и 1444 – из стран бассейна Средиземного моря. Обследованная популяция состояла из пациентов, которые были госпитализированы в кардиологическое (2138 человек) или хирургическое (939 человек) отделение, и тех, кого наблюдали в амбулаторных условиях (1934 человека); отбор проводили 1 раз в неделю. Индивидуальная карта больного содержала 809 переменных и заполнялась только для пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст ≥ 18 лет и наличие на ЭхоКГ стеноза аорты с максимальной скоростью прохода струи $\geq 2,5$ м/с или митрального стеноза с площадью отверстия ≤ 2 см², или митральной/аортальной регургитации \geq II/IV степени, или эндокардита, оцениваемого по критериям Дьюка; а также для пациентов, которые подвергались любой операции на клапане сердца. Из всей популяции (5001 пациент) 71,9% не были оперированы; 28,1% имели в анамнезе операцию. Наиболее часто зарегистрированы: поражение аортального клапана (АК) в 44,3% случаев (стеноз – 33,9%, недостаточность – 10,4%), поражение МК – в 34,3% (стеноз – 9,5%, недостаточность – 24,8%); сочетанное поражение – в 20,2%; поражение клапанов правых отделов сердца – в 1,2%. Среди 1269 пациентов, оперированных во время проведения исследования, поражение АК зарегистрировано в 57,4% случаев (стеноз – 46,6, недостаточность – 10,8%); поражение МК – в 24,3% (стеноз



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

8 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

– 10,2, недостаточность – 14,1%); сочетанное поражение – в 16,8%; поражение клапанов правых отделов сердца – в 1,5% случаев.

Доля вмешательств, связанных с ишемической и дегенеративной митральной недостаточностью, увеличилась до 35%. Средний возраст оперируемых составил 61 год, минимальный – 11 лет и максимальный – 82 года. Среди всех вмешательств 40% составляет изолированная коррекция митрального порока, 33% – в сочетании с АКШ и 13% – с вмешательством на аортальном клапане [29].

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Сердечно-сосудистые заболевания, включая ИБС, остаются основной причиной смерти населения в мире. В 2012 г. в странах Европейского сообщества 38% смертей были обусловлены болезнями системы кровообращения (БСК) [30]. Ежегодная заболеваемость неосложненной стенокардией составляет около 1% у мужчин 45–56 лет и несколько более высоким уровнем у женщин до 65 лет. С возрастом заболеваемость ИБС растет, а гендерные различия сглаживаются, и в возрасте 75–84 лет она достигает 4% среди мужчин и женщин [31].

В 2014 г. в России смертность от БСК составила 51,1%, причем более, чем в половине случаев причиной смерти послужила ИБС [31]. В 3 раза более высокий уровень смертности от ИБС в РФ сочетается и с более, чем в 2 раза большей распространенностью ИБС, чем в США: 13,5% и 7% соответственно [32–33]. По данным анализа одномоментного популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье» в России, распространенность ИБС, установленной на основании наличия эпидемиологических критериев ИБС на ЭКГ (по Миннесотскому коду) и по вопроснику Роуза на выявление стенокардии, среди 1875 москвичей 55 лет и старше в 2014 г. составила 34,6% среди мужчин и 36% среди женщин, что значительно выше, чем в США (3–6%) и Великобритании (7–10%) [34–35]. Лица в возрасте до 45 лет составляют 3–10% среди больных ИБС. Причем, более, чем в половине случаев, заболевание у них дебютирует острым трансмуральным ИМ (в 92–95% случаев у мужчин). На фоне использования более чувствительных методов диагностики ИБС и снижения летальности при острых формах ИБС за счет применения высокотехнологичных методов лечения, распространенность хронических форм ИБС постепенно увеличивается [36]. Огромный социально-экономический урон, наносимый ССЗ, привел к активизации борьбы с ними в странах Западной Европы и США, результатом чего стало более, чем двукратное снижение их вклада в общую смертность [37–38]. В России с 2003 г. наметилась тенденция к сокращению доли умерших - в первом полугодии 2015 года она достигла 49,6%. При этом смертность от ИБС снизилась только на 10%. В ближайшие десятилетия ожидается увеличение распространенности БСК во всем мире. Прогнозируется, что распространенность ИБС к 2030 г. возрастет на 9,3%, а прямые медицинские затраты почти в 2 раза по сравнению с 2010 г. [39]. ИБС и осложнения, связанные с ней, остаются лидирующей причиной смертности и инвалидности, а случаи преждевременной смерти снижают производительность, тормозят экономический рост и создают серьезные социальные проблемы в большинстве стран. В настоящее время накоплены данные,



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

9 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

которые подтверждают, что меры вмешательства, представляющие собой «наиболее выгодные вложения» и направленные на уменьшение бремени преждевременной смертности от ССЗ, являются эффективными организационными решениями и экономически целесообразными инвестициями.

ВОЗ разработан глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ) и борьбе с ними на 2013-2020 гг., т.к. НИЗ, среди которых первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, являются основными причинами смерти в мире. По прогнозам экспертов, при сохранении нынешних тенденций к 2030 г. эпидемия НИЗ ежегодно будет уносить 52 миллиона человек. В связи с этим, необходим поиск путей улучшения лечебно-профилактической помощи лицам с ИБС и ее осложнениями. В тоже время, по сообщению министра здравоохранения РФ, экономический анализ, проведенный в 2015 г., показал, что бюджет теряет 13 млрд рублей из-за того, что пациенты не принимают назначенные лекарства после выполнения высокотехнологических операций, из-за чего у 50–70% пациентов развиваются рецидивы заболевания, при том, что стоимость всего необходимого медикаментозного лечения составляет 4,7 млрд. Было подсчитано, что при планируемом количестве вмешательств 132 тысячи и стоимости операции около 500 тысяч рублей, смерть 9 тысяч больных в течение года после нее приведет к потере 4,5 млрд, связанных только с прямыми затратами на операцию. Таким образом, недостаточно эффективное расходование бюджетных средств требует принятия решений на уровне правительства для перераспределения финансовых потоков в пользу повышения доступности и эффективности лекарственной терапии ССЗ [40].

В Казахстане зарегистрировано около 2 млн. человек, страдающих хроническими сосудистыми заболеваниями сердца – 12% трудоспособных граждан страны. Ежегодно миллиарды тенге Министерство здравоохранения РК тратит на решение проблемы ССЗ. Это приносит огромный социально-экономический ущерб Казахстану и приводит к большой нагрузке, ежегодно увеличивая бюджет системы здравоохранения, что в свою очередь ведет к непредусмотренным затратам государства [41-42].

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

Первый шаг в лечении клинически значимого порока митрального клапана – это медикаментозная терапия. В нее входят препараты, замедляющие работу сердца и снижающие силу его сокращений, антиагреганты и антикоагулянты, антибактериальные и противовоспалительные препараты при инфекционной этиологии порока. Больной с НМК – это больной как хирургический, так и терапевтический. Поэтому усилия терапевта должны быть направлены не только на подготовку пациента к хирургическому вмешательству, но и на предотвращение прогрессирования МН и профилактику ее осложнений. Причем это касается больных не только с первичной, органической НМК, но и со вторичной регургитацией, вызванной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) или ИБС. Медикаментозная терапия до определенного предела улучшает состояние пациента,



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

10 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

но радикально устранить причину болезни может только качественная хирургическая коррекция митрального клапана.

Лекарственная терапия

Основные группы препаратов, применяемые при МН:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) подавляют повышенную активность нейрогуморальных систем – уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, артериального давления, пост- и преднагрузки на миокард, диастолического давления в ЛЖ, усиление выведения натрия и воды (периндоприл, эналаприл, лизиноприл и др.);

- антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, термисартан) по спектру лечебных эффектов аналогичны иАПФ. Препараты этой группы являются более совершенной альтернативой иАПФ из-за несколько иного механизма действия (прямая, а не опосредованная блокада негативных эффектов ангиотензина II);

- β-Адреноблокаторы – обладают отрицательным хронотропным эффектом, уменьшающим степень гипоксического повреждения миокарда, устраняют токсическое действие катехоламинов на миокард, улучшают диастолическую функцию сердца как во время ранней активной, так и пассивной фазы диастолического расслабления миокарда, увеличивают плотность β-адренорецепторов, улучшают медленный кальциевый ток, модулируют пострецепторное ингибирование G-белка;

- диуретики применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных с ХСН (торасемид, фуросемид, индапамид и др.);

- нитраты используют для уменьшения притока крови к растянутому правому предсердию (нитроспрей, кардикет и др.);

- дезагреганты и антикоагулянты используют для профилактики тромбоэмболических осложнений;

- при наличии мерцательной аритмии применяются антиаритмические препараты, способствующие восстановлению правильного ритма (амиодарон, новокаиномид), при постоянной тахиформе мерцания предсердий назначаются сердечные гликозиды (дигоксин), антагонисты кальция (дигидропиридиновые) [1].

Хирургическое лечение

При наличии жалоб в большинстве случаев показана плановая операция, решение о ее проведении следует принимать индивидуально с учетом возраста, возможности пластики клапана, сопутствующих заболеваний, функции ЛЖ. При тяжелой МН и наличии жалоб операция показана при первичном поражении клапана (пролапс, ревматизм, врожденные пороки). Если при ишемической МН проводится коронарное шунтирование, то одновременно с этим, если возможно, делают пластику МК. При тяжелой МН, вызванной ДКМП, и наличии жалоб, не поддающихся медикаментозному лечению, пластика МК может улучшить самочувствие, однако данных о ее влиянии на прогноз у этих больных пока недостаточно. Более сложная ситуация возникает при тяжелой, но бессимптомной или почти бессимптомной МН. Выжидательная тактика до появления жалоб опасна возникновением тяжелой систолической дисфункции ЛЖ, что сильно ухудшает прогноз. После пластики МК смертность ниже, а сократимость ЛЖ



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

11 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

выше, чем после протезирования. Если пластика клапана невозможна, то оправданы выжидательная тактика и более поздняя операция. Для оценки риска дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти после операции по поводу тяжелой, но бессимптомной МН используют ряд клинических, ЭхоКГ- и гемодинамических показателей. Решение о сроках операции принимают индивидуально: учитывают клинические данные, результаты ЭхоКГ и катетеризации сердца, операционный риск и выполнимость пластики клапана.

Прогноз после операции ухудшается после 75 лет, при ИБС и почечной недостаточности. При ишемической МН прогноз хуже, чем при первичной МН. В зависимости от формы порока, кардиохирурги применяют одну из следующих процедур:

- аннулопластика – замена или реконструкция опорного кольца, которое окружает митральный клапан и надежно фиксирует его между левым предсердием и желудочком. Показана при МН с выраженной дилатацией сердца. Проводится при сохраненной подвижности клапанного аппарата и отсутствии кальциноза. В результате оперативного вмешательства обеспечивается более полное смыкание створок, уменьшается диаметр митрального отверстия, нормализуется внутрисердечный кровоток.

- реконструктивная хирургия клапанов сердца методом шовной пластики, направленных на улучшение функции сердечной мышцы: сшивание створок клапана при их расщеплении, укорочение нитей, соединяющих створки клапана и миокард, при их значительном удлинении. Хирургические операции методом шовной пластики проводятся только при отсутствии выраженной кальцификации и фиброза подлежащего реконструкции клапана сердца. Небольшие очаги кальциноза не являются противопоказанием для данной операции, они аккуратно иссекаются, полученный при этом дефект закрывают лоскутом перикарда или ушивают.

- париетальная резекция для восстановления клапанов сердца - проводится при тяжелом пролапсе МК, в основном на задней створке, так как она наиболее часто пролабирует при дегенерации клапана. Хирургическое вмешательство заключается в резекции провисающей створки вместе с разорванными или удлинёнными хордами. Образовавшийся промежуток закрывается швами, митральное кольцо после резекции укрепляется кольцом.

- протезирование – полная замена поврежденного митрального клапана биологическим или механическим протезом. Выполняется только при грубых изменениях его створок или подклапанных структур, а также в случае неэффективности ранее проведенной пластики клапана. Операция по протезированию МК проводится под общим наркозом, чаще на открытом сердце. Средняя продолжительность вмешательства – около 6 часов.

Хирургическое лечение противопоказано при наличии необратимых сопутствующих заболеваний (неизбежно приводящих к смерти в ближайшее время), а также при тяжелой сердечной недостаточности, не поддающейся медикаментозному лечению. Летальность при плановых операциях: протезирование МК – 2–7%, пластика митрального клапана – 1–4% [12].



В основе заболевания могут лежать принципиально различные дефекты структур клапана. Для выбора эффективной тактики лечения важно точно определить форму порока и причину его развития.



2.2. Стоимость/Затраты

Затраты на стандартное восстановление митрального клапана путем протезирования или реконструктивной операции зависят от вида операции, протеза (биологический, металлический) и составляют в среднем 1 900 000-2 200 000 тенге.

2.3. Недостатки

У бессимптомных пациентов с хронической МР нет общепринятой медикаментозной терапии. Так как при МР с нормальной фракцией выброса постнагрузка не увеличивается, препараты, уменьшающие постнагрузку, могут вызвать физиологическое состояние хронической низкой постнагрузки, которое пока еще очень мало изучено. В небольших исследованиях ингибиторы АПФ не вызывали заметного улучшения объемов ЛЖ и тяжести МР. Отмеченный в некоторых исследованиях положительный эффект может быть связан с блокадой тканевого ангиотензина, а не с вазодилатирующим эффектом препарата. Таким образом, при отсутствии артериальной гипертензии показания к



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

13 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

применению вазодилататоров или ингибиторов АПФ у бессимптомных пациентов с МР и сохраненной функцией ЛЖ не определены.

Реконструкция МК технически более сложна, чем протезирование МК, может потребовать более длительного периода искусственного кровообращения и не всегда успешна. Морфология клапана и хирургический опыт имеют критическое значение для успеха реконструкции клапана. Ревматический процесс с кальцификацией ограничивает возможность применения данной методики даже опытными хирургами. Частота повторной операции после реконструкции МК и после протезирования МК примерно одинакова. У пациентов, перенесших реконструкцию МК, частота повторной операции по поводу тяжелой рецидивирующей МР составляет 7–10% за 10 лет. Приблизительно 70% рецидивирующей МР, является следствием первичной операции и 30% – результатом прогрессирования порока [43]. Частота повторной операции ниже у тех пациентов, у которых первичная операция проводилась на деформированной задней створке, по сравнению с пациентами с двумя деформированными створками или с передней деформированной створкой [12]. Однако неудачная реконструкция МК приводит к необходимости протезирования клапана, что является само по себе осложнением, потому что добавляется риск протезирования для пациента, которому предварительно не требовалось протезирование. Следовательно, «профилактическая» операция у бессимптомного пациента с МР и нормальной функцией ЛЖ требует тщательного выбора клиники и хирурга для большей уверенности в достижении успешного результата операции.

Протезирование МК с сохранением хордального аппарата может привести к повреждению естественной ткани клапанного аппарата и постоянной потребности в антикоагулянтной терапии в последующем. Биологические протезы применяют у детей и женщин, которые планируют беременность. Биологические клапаны через 10–15 лет нуждаются в замене, так как они подвержены износу, кальцинозу [29]; во всех остальных случаях применяют механические клапаны (изготовленные из специальных медицинских сплавов металлов). Механические протезы МК более прочные, но их наличие повышает уровень протромбина в крови, провоцирует образование тромбов и требует постоянного применения антикоагулянтных средств.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

Разработка системы NeoChord DS1000 стала результатом многочисленных клинических исследований, которые продемонстрировали преимущество пластики митрального клапана перед его полной заменой. NeoChord DS1000 применяется для имплантации искусственных неохорд у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на фоне пролапса митрального клапана. Процедура проводится под общим обезболиванием, через мини-торакалотомический доступ (длина разреза не более 5-6 см). При этом пациента не подключают к аппарату искусственного кровообращения, сердце сохраняет свой естественный ритм. Под строгим визуальным контролем при помощи 2D или 3D чреспищеводной эхокардиографии, система NeoChord DS1000



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

14 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

вводится в левый желудочек. При этом на мониторе эхокардиографа в режиме реального времени отражается движение створок клапана – это позволяет незамедлительно оценить результат операции и, при необходимости, откорректировать положение или натяжение хорды.

На сегодняшний день использование системы NeoChord было успешно проведено у более чем 1000 пациентов в Европе, США, Китае. Результаты долгосрочного послеоперационного наблюдения (в течение 5 лет) подтверждают безопасность методики и ее эффективность в коррекции пролапса митрального клапана [44].

Зная анатомо-физиологическое взаимодействие всех элементов митрального клапана, можно понять, что при его замене, работа протеза по предупреждению регургитации из левого желудочка в предсердие в систолу является не вполне физиологичной и не может восстановить, либо сохранить нормальную работу левых отделов сердца. При этом краевые хорды и створки, кроме участков прикрепления опорных хорд, при протезировании митрального клапана утрачивают свое функциональное предназначение. Поэтому основная цель подобных вмешательств – максимальное сохранение функциональности клапана - достигается только при проведении реконструктивной операции - резекции или при имплантации искусственных хорд.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

Подготовка пациента к операции принципиально не отличается от существующей традиционной открытой операции на сердце. Положение пациента на спине с подъемом левой половины грудной клетки на 20 градусов. Обязательна подготовка чреспищеводного ЭХОэлектрокардиографического аппарата к работе в онлайн режиме.

Оперативное вмешательство проводится под общим обезболиванием, без использования аппарата искусственного кровообращения. Для проведения оперативного вмешательства выполняется левосторонний миниторакотомный доступ в 5-6 межреберье по передне-подмышечной линии (рис. 1). Система NeoChord (рис. 2) вводится через верхушку левого желудочка (латерально к вершине), между створками митрального клапана. Затем пролабирующая створка захватывается (рис. 3), и при адекватном захвате шов ePTFE разворачивается и прикрепляется к створке (рис. 4). Когда устройство захватывает створку, дисплей проверки створок дает информацию о качестве захвата створок. Далее устройство разворачивает шовный материал на расстоянии 4 мм от переднего края створки-мишени, шов протягивают через верхушку сердца, когда система NeoChord DS1000 удаляется. Правильная длина шва определяется путем непрерывной 3D ЭХОКГ в онлайн режиме.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

15 из 38

Отчет оценки медицинской технологии



Рис. 1 - Левосторонний миниторакотомный доступ

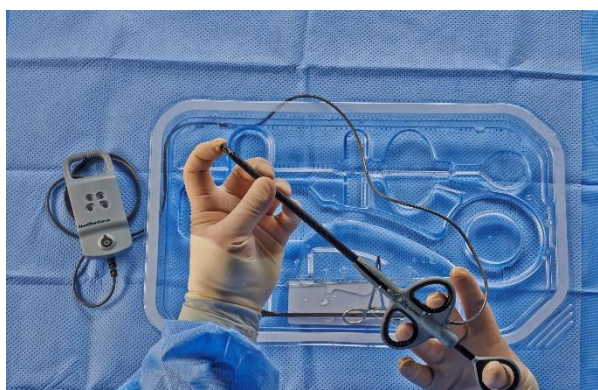


Рис. 2 - Комплект Устройства Neo-Chord DS1000

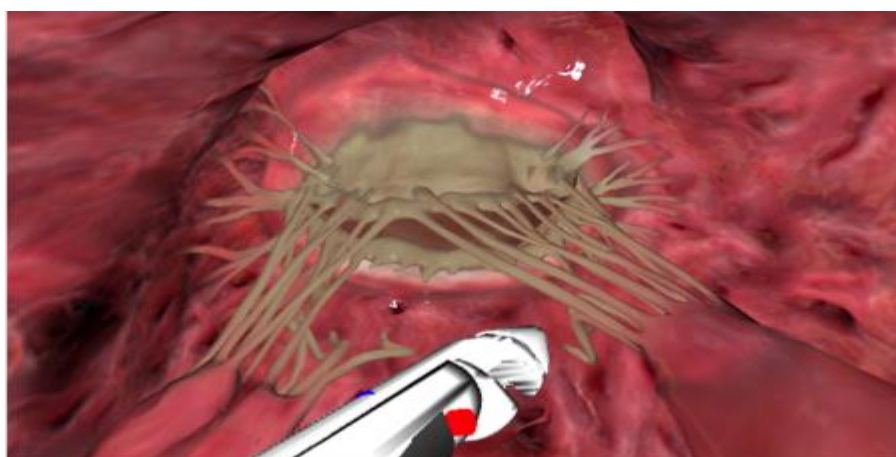


Рис. 3 - Отрыв хорд, пролабирование створок

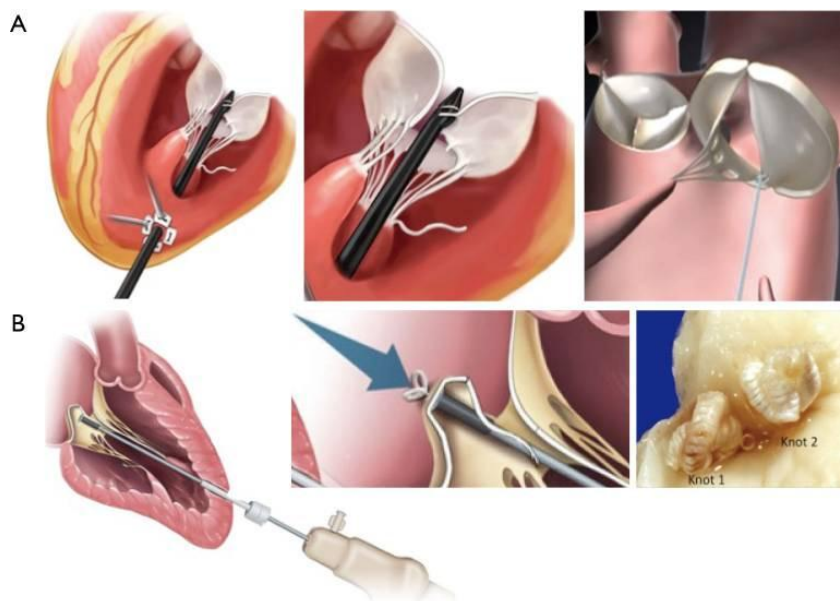


Рис.4 - Трансапикальное восстановление митрального клапана на работающем сердце с использованием искусственных неохорд Neo-Chord DS1000 с искусственным прикреплением хорды на краю створки (А), на рисунке В представлено сравнение с устройством Naaroon.

Операция проводится в кардиохирургической операционной. После процедуры при отсутствии осложнений пациента переводят в ОАРИИТ, кардиохирургическую палату.

Показания к использованию:

- дегенеративная болезнь сердца;
- пролапс митрального клапана;
- ИБС, осложненная отрывом хорд;
- лечение тяжелых форм хронической сердечной недостаточности.

Противопоказания:

Абсолютные:

- угрожающие жизни пациента состояния кардиального и некардиального генеза;
- отсутствие согласия пациента и/или его законных представителей на проведение

процедуры;

- тромб ЛЖ;
- инфекционные процессы (бактериальный эндокардит);
- индекс кальцификации ≥ 20 -30%.

Относительные:

- воспалительные заболевания грудной клетки;
- отсутствие доступа к крупным сосудам и/или нарушение их проходимости;
- обострение тяжелых хронических заболеваний;



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

17 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

- тяжелые травмы грудной клетки в анамнезе.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

NeoChord - это частная компания, специализирующаяся в области медицинских технологий, которая возглавляет деятельность по восстановлению митрального клапана у пациентов с митральной регургитацией. Передовой продукт компании - система доставки искусственных хорд NeoChord. Система была публично представлена в октябре 2012 года, а в декабре этого же года получила одобрение на рынке Европейского союза (СЕ). Новая технология позволяет с минимальной инвазией имплантировать искусственные соединительные хорды (chordae tendinae) без применения шунтирования. Технология NeoChord предоставляет пациентам альтернативу и предлагает более щадящий метод имплантации соединительных хорд при пролапсе митрального клапана [44].

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

Для проведения вмешательства с использованием устройства NeoChord необходимы кардиохирурги, прошедшие обучение данной методике и имеющие опыт, а также врачи функциональной диагностики для проведения в режиме реального времени ЭхоКГ.

Материально-техническое обеспечение нового метода лечения:

- устройство Neo-Chord DS1000;
- эхокардиографический аппарат с чреспищеводным датчиком с 2D и 3D-мерным изображением;
- компьютерный томограф с синхронизацией ЭКГ, минимально 64 среза;
- набор кардиохирургических инструментов (полный), взрослый;
- шовный материал;
- оксигенатор в комплекте с магистральями и канюлями и др.

Процедура проводится в кардиохирургической операционной.

По данным «Заявителя» в АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК имеются все необходимые материальные и кадровые ресурсы для выполнения данной технологии, за исключением самого устройства Neo-Chord DS1000.

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

Использование системы NeoChord DS1000 для имплантации искусственных неохорд у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на фоне пролапса митрального клапана, позволит проводить вмешательство без подключения пациентов к аппарату искусственного кровообращения, кроме того, в отличие от обычной хирургической операции, процедура будет проводиться через мини-торакалотомический доступ. Под визуальным контролем чреспищеводной эхокардиографии в режиме реального времени отражается движение створок клапана, что позволяет незамедлительно оценить результат операции и, при необходимости, откорректировать положение или натяжение хорды.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

18 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

На сегодняшний день использование системы NeoChord было успешно проведено у более чем 1000 пациентов в Европе, США, Китае. Результаты долгосрочного послеоперационного наблюдения (в течение 5 лет) подтверждают безопасность методики и ее эффективность в коррекции пролапса митрального клапана.

Тем не менее для данного метода характерны различные осложнения:

Кардиальные:

- фибрилляция желудочков;
- повреждение и разрыв МЖП; структур клапанного аппарата;
- кровотечение, требующее переливания компонентов крови.

Экстракардиальные:

- повреждение легких;
- кровотечение другой локализации;
- гемоторакс/пневмоторакс;
- неврологические (острое нарушение мозгового кровообращения).

3.6. Опыт использования в мире

NeoChord - это частная компания, специализирующаяся в области медицинских технологий, которая возглавляет деятельность по восстановлению работы митрального клапана сердца у пациентов с митральной регургитацией.

В начале 2013 года компания объявила, что начинает регистрацию участников исследования на трансапикальную имплантацию искусственных соединительных хорд («ТАСТ» — Transapical Artificial Chordae Tendinae). Первые коммерческие процедуры в европейских странах были запланированы на 1 квартал 2013 года. Предварительную процедуру регистрации курируют доктор Joerg Seeburger (Лейпциг Herzzentrum), доктор Giovanni Speziali (Питтсбургский университет) и доктор Richard Daly (клиника Майо).

David H. Adams, доктор медицинских наук, главный кардиохирург Mount Sinai Hospital, а также Marie-Josée и Henry R. Kravis, профессор и заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии в Медицинской школе Icahn, являются национальными со-руководителями исследования. В ноябре 2016 года доктор David H. Adams возглавил команду в больнице Mount Sinai, которая провела первую операцию в национальном испытании ReChord в Соединенных Штатах в ходе исследования эффективности восстановления митрального клапана без использования искусственного кровообращения посредством миниторакотомного доступа. В настоящее время в Соединенных Штатах ведется клиническое исследование для оценки использования NeoChord DS1000.

Mount Sinai Heart является ведущим многоцентровым клиническим исследованием минимально инвазивной технологии восстановления пролапса митрального клапана, которая может изменить стандарт медицинской помощи при недостаточности митрального клапана. ReChord Trial - это рандомизированное исследование Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA), в котором исследуется система NeoChord DS1000 при лечении пациентов с дегенеративной регургитацией митрального клапана.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

19 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Тридцать медицинских центров и 585 пациентов с односегментным пролапсом митрального клапана будут участвовать в семилетнем клиническом испытании, которое должно быть завершено в июле 2025 года [45]. По данным доктора El-Eshmawi, половине пациентов восстановление митрального клапана будет осуществлено с помощью устройства NeoChord, контрольной группе пациентов будет применен стандартный хирургический метод с искусственным кровообращением.

Хотя официальные данные о клинических испытаниях еще не доступны, доктор El-Eshmawi сообщает о том, что у пациентов в группе устройства NeoChord, восстановление после процедуры проходит быстрее, чем в контрольной группе.

При этом, FDA сообщает, что устройство NeoChord DS1000 - это исследовательское устройство, ограниченное федеральным законодательством США для исследовательского использования [46].

В таблице представлены результаты ранних клинических исследований по использованию устройства NeoChord для восстановления функции митрального клапана.

Таблица - Ранний клинический опыт имплантации неохорд трансапикальным доступом

№ п/п	Патология	Класс NYHA	Оценка степени регургитации	Кол-во хорд	продолжительность вмешательства	Ранние результаты	30-дневные результаты
Neo-Chord DS1000 [N = 30, первый клин опыт [47]	Изолированный пролапс задней створки (ЗС) МК	Класс II: 43%	2+: 10%	1-4	Не доступно	87% (снижение МР до $\leq 2+$)	59%
		Класс III: 57%	3+: 90%			У 4 - переход к стандартному открытому доступу пластики МК	МР класс $\leq 1+$: 71%
		Процедура уточнения:	86% MR ≤ 2 задне-боковой доступ				
		Рекомендация размещения нескольких неохорд (n=28)	У 4 - переход к стандартному открытому доступу пластики МК				
					Переход к задне-боковому доступу (n=15)	Основные побочные эффекты: 27% (1 смерть, 1 инсульт, 1	



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

20 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

							длительная вентиляция, 5 переливаний > 2 единиц крови)
Neo-Chord DS1000 [n=13] [48]	Изолированный пролапс ЗС МК	Класс II: 62% Класс III: 38%	3+: 77% 4+: 23%	2-4 2,7 ±0,8	113 ± 21 минута	92% Оценка МР: <1+: 83% 1+: 17% 1 переход на стандартное восстановление МК	Оценка МР: 0: 28% 1+: 36% 2+: 36% У 1 - рецидивирующая МР, требующая вмешательства из-за разрыва неохорды
Neo-Chord DS1000 [n=62] [49]	ЗС: 89% ПС: 6% Bileaflet: 5%	Класс I: 5% Класс II: 40% Класс III: 49% Класс IV: 6%	3+: 11% 4+: 89%	2-7 (медиа: 4)	Медиана: 130 минут	100% Оценка МР: 0: 57% 1+: 33% 2+: 35% 1 пациент прошел две процедуры	87% Оценка МР: 0: 46% 1+: 25% 2+: 13% 3+: 11% 4+: 2% 8 пациентам (13%) потребовалось повторное вмешательство для МР> 2+ Побочные эффекты: 1 инфаркт миокарда, 2 сепсиса; нет смерти или инсультов



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

21 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Neo-Chord DS1000 [n=50]	ЗС: 90%	Класс II: 29%	≥3 +: 100%	3-6 (медана: 4)	Медиана: 120 минут	100% Оценка МР: 0+: 45%	1 смерть, 1 инфаркт миокарда, 1 сепсис, без инсультов, без кровотечения Через 3 месяца: Общая выживаемость составила 98% Оценка МР: 0+: 33% 1+: 31% 2+: 25% 3+: 10 МР ≤2 + через 3 месяца: - изолированный пролапс сегмента Р2: 100% (10/10) - любой пролапс ЗС: 95,8% (23/24) Заболевания внутренних органов, ЖВП: 83,3% (10/12) У 5 пациентов (10,4%) развилась рецидивирующая тяжелая МР из-за разрыва передней нативной хорды. 4 из них были успешно оперированы
	ПС: 8%	Класс III: 65%				1+: 29% 2+: 22% 3+: 4%	
	Vileaflet: 2%	Класс IV: 6%					

Более подробно информация об опыте применения устройства Neo-Chord DS1000 указана в разделах 4.2 и 4.3.

3.7. Опыт использования в Казахстане



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

22 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

По данным «Заявителя» оперативное лечение с использованием устройства NeoChord DS1000 не проводилось.

3.8. Затраты/Стоимость

По данным «Заявителя» общие затраты на выполнение данной технологии на одного пациента составят 7 941 380,00 тенге, в том числе затраты на устройство NeoChord DS1000 – 7 600 000,00 тенге.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Устройство NeoChord DS1000 не зарегистрировано на территории Республики Казахстан.

4. Поиск доказательств

4.1. Для возможности проведения клинической эффективности, безопасности и экономической целесообразности транскатетерной имплантации внутрисердечного стимулятора, поиск литературных данных был проведен в базе данных MEDLINE (PubMed). Также в стратегии поиска были применены следующие электронные ресурсы: Cochrane Central Register of Controlled Trials <http://www.cochrane.org>, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>, TRIPdatabase: <https://www.tripdatabase.com/>, Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, CADTH <http://www.cadth.ca/>, HTAI <http://www.htai.or> по следующим ключевым словам: устройство NeoChord DS1000 (NeoChord DS1000 system), митральная регургитация (mitral regurgitation), восстановление митрального клапана (mitral valve repair), неохорда (neochord), клиническое исследование (clinical trial), экономическая эффективность (cost-effectiveness analysis).

Методология PICO

	Терминология на русском языке	Терминология на английском языке
Population или Patient – (население или пациент: Целевой контингент или пациент: для кого используется технология)	Пациенты с митральной регургитацией	Patients with mitral regurgitation
Intervention или Exposure (Вмешательство, воздействие: изучаемая технология, используемая для целевой группы)	Использование устройства NeoChord DS1000	Using NeoChord DS1000
Comparison (Альтернативная	Хирургическое	Surgical Mitral Valve



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

23 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

технология сравнения)	восстановление митрального клапана	Repair
Outcomes (Результат: конечные и промежуточные результаты оценки)	- степень митральной регургитации; - снижение конечного диастолического объема; - серьезные побочные эффекты.	- mitral regurgitation grade; - decreases in end-diastolic volume; - show serious adverse events.



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

Colli A., Manzan E., Zucchetta F. и др. (2014 г.) представлен случай восстановления передней створки митрального клапана транспикальным способом с использованием системы доставки неохорд NeoChord DS1000 на работающем сердце у 91-летнего мужчины. Пациент был направлен с острым отеком легких после застойной сердечной



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

24 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

недостаточности. Эхокардиография показала наличие тяжелой митральной регургитации в результате разрыва хорды на передней створке клапана. В анамнезе у пациента – артериальная гипертензия, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность средней тяжести, активно кровоточащий мочевого пузырь, полипы кишечника и правосторонний инфаркт миокарда, пролеченный чрескожным коронарным вмешательством 2 года назад. Летальность по шкале EuroSCORE II составила 6,31%, а показатель STS – 20,33%. Вмешательство было проведено под эхокардиографическим контролем. Пациент был выписан через 10 дней после операции. Через 4 месяца у пациента отмечалась легкая остаточная регургитация и I функциональный класс по NYHA. Данный случай продемонстрировал успешное восстановление передней створки митрального клапана с помощью транскатетерной процедуры с применением устройства NeoChord DS1000 [n=51].

Для лечения дегенеративной регургитации митрального клапана предложен трансапикальный метод восстановления клапана на работающем сердце с использованием устройства NeoChord DS1000. Colli A., Manzan E., Rucinkas K. и др. (2015 г.) в проспективном исследовании оценили безопасность и эффективность этого инновационного минимально инвазивного транскатетерного метода восстановления митрального клапана. В исследование были отобраны пациенты с симптомами тяжелой митральной регургитации с благоприятной анатомией клапана. Ранний успех устройства определялся как размещение по крайней мере двух неохорд с остаточной митральной регургитацией ≤ 2 степени после вмешательства. Первичные конечные точки безопасности и эффективности оценивались через 30 дней. В период с февраля 2013 г. по июнь 2014 г. в больницах Падуи и Вильнюсского университета проходили лечение 62 пациента со средним возрастом 66 лет (52-76) и медианным EuroSCORE I 1,9% (0,9-6). 56 пациентов (88,9%) имели пролапс задней створки клапана, 4 (6%) – пролапс передней створки и 3 (5%) – комбинированное поражение. Ранний процедурный успех был достигнут у всех пациентов. 2 неохорды были имплантированы 2 пациентам (3%); 3 из 20 (32%); 4 из 28 (44%); 5 из 10 (16%); 6 из 2 (3%) и 7 из 1 (2%). Через 30 дней основные нежелательные явления включали 1 острый инфаркт миокарда (2%), успешно пролеченный чрескожным методом и 2 (3%) случая сепсиса. MR отсутствовала через 30 дней у 29 пациентов (46%), степень 1+ у 16 (25%), степень 2+ у 10 (16%), степень 3+ у 7 (11%) и степень 4+ у 1 (2%). Все 8 пациентов с MR $>2+$ были успешно прооперированы повторно с помощью обычной операции или устройства NeoChord. Авторы исследования считают, что первоначальные результаты использования устройства NeoChord DS1000 у небольшого числа пациентов показывают, что трансапикальное восстановление митрального клапана без использования искусственного кровообращения возможно и безопасно. Эффективность сохраняется в течение 30-дневного периода наблюдения со значительной клинической выгодой для пациентов [n=52].

Имплантация искусственной хорды для восстановления митрального клапана требует проведения открытой операции с применением искусственного кровообращения. Трансапикальная имплантация искусственных хорд на работающем сердце – это новый хирургический метод, предложенный для лечения дегенеративной регургитации



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

25 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

митрального клапана. Данная процедура выполняется с использованием устройства NeoChord DS1000, которое облегчает как имплантацию, так и регулировку длины искусственных хорд при непосредственном проведении 2-х и 3-х мерной эхокардиографии. В своей работе Wróbel K., Kurnicka K., Zygiel M. и др. (2016 г.) представили первый опыт применения системы NeoChord DS1000 в Польше. 3 сентября 2015 г. 2 пациентам мужского пола 60 и 55 лет с тяжелой МР вследствие пролапса задней створки митрального клапана была сделана трансапикальная имплантация искусственных хорд на работающем сердце. Вмешательство было выполнено с помощью левой миниторакотомии под общим наркозом в кардиохирургическом отделении с использованием 2-х и 3-х мерной ЭхоКГ. Ранний процедурный успех, подтвержденный 3-мерной ЭхоКГ, был достигнут у обоих пациентов с имплантацией 6 искусственных хорд у первого пациента и 3 искусственных хорд у другого. Обе процедуры прошли без осложнений, послеоперационные осложнения также не отмечались. Пациенты были выписаны домой на 8 и 6 дни соответственно. Авторы пришли к заключению, что использование системы NeoChord DS1000 для имплантации и регулировки длины хорд при непосредственном проведении 2-х или 3-х мерной ЭхоКГ, возможно и безопасно [53].

Трансапикальное ЭХО-направленное восстановление с использованием системы NeoChord – это процедура для коррекции митральной регургитации без необходимости проведения аннулопластики при дегенеративном поражении митрального клапана. Не имея строгих критериев для определения нормальных размеров кольца для пациентов, подвергающихся восстановлению митрального клапана, можно упустить тех пациентов, которые могут максимально извлечь выгоду из данной процедуры. Целью исследования Colli A., Vesola L., Montagner M. и др. (2018г.) явилось выявление того, может ли новый эхокардиографический показатель прогнозировать послеоперационные результаты после восстановления митрального клапана с использованием NeoChord. В исследование были включены все пациенты с поражением задней створки митрального клапана, которые перенесли вмешательство посредством NeoChord в период с ноября 2013 по январь 2016 г. с предоставлением полной послеоперационной эхокардиографической оценки в течение 1 года. Отношение створки к кольцевому пространству определяли, как соотношение между суммой длины передней створки и длины задней створки по сравнению с переднезадней длиной. Измерения проводились с помощью 2-х мерной ЭхоКГ. В исследование были включены 66 пациентов. В 1 год наблюдения МР отсутствовала у 24 (38%) пациентов, была легкой у 28 (44%), умеренной у 10 (16%) и тяжелой у 1 (2%). Логистический регрессионный анализ идентифицировал отношение створки к кольцу как положительный прогностический предиктор МР для значений >1,35 в первые 3 месяца, 1,30 в 6 месяцев и 1,25 в 1 год. В 30 дневный срок данное отношение не было связано с оценкой остаточной МР. Авторы считают, что отношение створки к кольцевому пространству является положительным предиктором МР при 1-летнем наблюдении и может быть использовано для выявления пациентов, которым показано вмешательство с использованием системы NeoChord [54-56].

С целью оценки долгосрочных результатов после восстановления митрального клапана с использованием системы NeoChord было проведено исследование Kiefer 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

№314 от 24 октября 2019 г.

26 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Meier S., Noack T. и др. (2018г.) в Лейпцигском центре сердца. 6 пациентов прошли курс лечения тяжелой первичной МР с помощью системы NeoChord в рамках первоначального исследования безопасности и осуществимости процедуры. Первичной патологией у всех пациентов был изолированный пролапс задней створки. Успешное восстановление митрального клапана было достигнуто у 5 из 6 пациентов путем имплантации трех неоход под чреспищеводной ЭхоКГ и в условиях нормальной нагрузки на левый желудочек. 1 пациенту интраоперационно была проведена открытая замена митрального клапана в результате травмы створки. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений у всех остальных пациентов. 2 пациента должны были пройти повторную операцию в связи с рецидивом МР через 3 и 16 месяцев после операции. Оставшиеся 3 пациента находились под наблюдением в течение 5 лет. У пациентов не отмечались какие-либо сердечные симптомы, а трансторакальное обследование показало наличие МР легкой и средней степени тяжести через 1, 2 и 5 лет наблюдения. Отмечалась тенденция к обратному ремоделированию левого желудочка без увеличения митральной кольцевой дилатации в течение 5 лет. По мнению авторов, использование системы NeoChord для восстановления митрального клапана у некоторых пациентов дает очень хорошие отдаленные результаты без рецидива пролапса, МР и кольцевой дилатации [57].

Wang L.H., Pu Z.X., Kong M.J. (2019г.) сообщили о первых 4 случаях применения системы NeoChord у пациентов с пролапсом митрального клапана в Китае. 4 пациентам в возрасте 86, 84, 80 и 60 лет с тяжелой МР была проведена транскапикальная имплантация искусственных хорд на работающем сердце 9 и 10 апреля 2019 г. под общим наркозом и под руководством 2-х мерной и 3-х мерной чреспищеводной ЭхоКГ. Восстановление митрального клапана с помощью устройства NeoChord было успешно выполнено с имплантацией 3 искусственных хорд у первого пациента и 3, 2 и 3 искусственных хорд у следующих пациентов соответственно. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ и трансторакальная ЭхоКГ перед выпиской показали только легкую и умеренную МР у всех пациентов, без каких-либо послеоперационных осложнений. Не отмечались изменения и в течение 1 месяца наблюдения. Авторы исследования считают, что восстановление клапана с помощью системы NeoChord у китайского населения осуществимо [58].

Wróbel K., Kurnicka K., Zygiel M. и др. (2019 г.) представили ранние результаты одноцентрового исследования по восстановлению митрального клапана на работающем сердце с использованием системы NeoChord. 37 пациентов с тяжелой симптоматической МР в период с сентября 2015 по декабрь 2018 года (78% мужчин; средний возраст $62,3 \pm 13,4$ года). Были оценены стандартные послеоперационные осложнения в области кардиохирургии, а также осложнения, связанные с устройством NeoChord, кроме того, был оценен успех хирургического вмешательства на ранних стадиях, что определялось снижением МР до менее, чем умеренного уровня путем имплантации по меньшей мере 2 неоход. Во время этой серии вмешательств, как отмечают авторы, не отмечалась гемодинамическая нестабильность из-за кровотечения или аритмии. Не было никаких серьезных побочных эффектов, включая смерть, инсульт или острый инфаркт миокарда. У 9 (24%) пациентов развился эпизод периперационной фибрилляции предсердий. Операция была завершена у 98% пациентов с менее, чем умеренной МР. У одного



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

27 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

пациента (2%) была умеренная МР в конце операции. Авторы пришли к выводу, что трансапикальная имплантация с помощью системы NeoChord – это безопасная, минимально инвазивная процедура, с небольшими осложнениями. У правильно подобранных пациентов этот метод обеспечивает успешное лечение дегенеративной недостаточности митрального клапана. Результаты зависят от анатомии клапана, поэтому решающее значение имеет предоперационный выбор пациента [59-60].

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

Интерес к транскатетерному лечению пороков митрального клапана растет, в связи с чем, Seeburger J., Rinaldi M, Nielsen SL. и др. в своей работе (2014г.) оценили безопасность и эффективность устройства NeoChord DS1000. Данная система позволяет проводить трансапикальное восстановление митрального клапана на работающем сердце с имплантацией искусственных неохорд. В многоцентровое исследование были включены пациенты с тяжелой митральной регургитацией вследствие изолированного заднего пролапса. Всем пациентам была проведена трансапикальная имплантация неохорд без использования искусственного кровообращения. В 7 центрах было зарегистрировано 30 пациентов. Основные нежелательные явления включали 1 смерть из-за посткардиотомного синдрома и сопутствующего сепсиса и 1 незначительный инсульт с полным выздоровлением пациента после 30-дневного контрольного визита. Другие пациенты испытывали серьезные процедурные нежелательные явления, связанные с повторной операцией или переходом на стандартное лечение. Высокий процедурный успех (размещение не менее 1 неохорды и снижение митральной регургитации от 3+ или 4+ до $\leq 2+$) был достигнут у 26 пациентов (86,7%). У 4 пациентов неохорды не были размещены по техническим и/или индивидуальным причинам. Этим пациентам было проведено интраоперационное (3 пациента) или постоперационное (1 пациент) стандартное восстановление митрального клапана. Через 30 дней у 17 пациентов сохранялась степень митральной регургитации $\leq 2+$. 4 пациента, у которых развилась рецидивирующая МР, были успешно пролечены открытым восстановлением митрального клапана в течение 30-дневного наблюдения. Результаты улучшались с обретением опыта: длительное снижение МР до $\leq 2+$ через 30 дней было достигнуто у 5 (33,3%) из первых 15 пациентов и 12 (85,7%) из последних 14 пациентов. Авторы считают, что трансапикальная имплантация искусственных хорд на работающем сердце с применением устройства NeoChord DS1000 технически безопасна и применима, что дает дополнительный потенциал для повышения эффективности и долговечности проводимых вмешательств [47].

В исследовании Rucinskas K., Janusauskas V., Zakarkaite D. с соавт. (2014г.) оценивались безопасность и эффективность системы NeoChord DS1000, предназначенной для доставки искусственных хорд сухожилий (неохорд) на работающем сердце минимально инвазивным методом с помощью левой переднелатеральной миниторакотомии. 13 пациентов с тяжелой митральной регургитацией и пролапсом задней створки митрального клапана перенесли операцию с использованием системы



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

28 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

NeoChord DS1000. Размеры митрального клапана составили: переднезадний 34 мм (29-45 мм), медиолатеральный 40 мм (29-58 мм). У всех пациентов фракция выброса превышала 55%. На работающем сердце через левую переднелатеральную торакотомию под чреспищеводным эхокардиографическим контролем устройство NeoChord DS1000 было введено в левый желудочек на расстоянии 2-4 см заднелатерально от вершины. Пролапсированную створку захватывали с помощью устройства и расширенный политетрафторэтиленовый шов разворачивали и прикрепляли к задней створке. У 6 пациентов количество петель неохорд составило 2, у 4 пациентов – 3 и 4 у 2 пациентов. Всех пациентов наблюдали в течение 6 месяцев. Средняя продолжительность операции составила 113 минут (80-150 минут), МР 2 степени в течение 6 месяцев отмечалась у 11 пациентов (85%). У одного пациента (8%) отмечался рецидив МР через месяц, другому пациенту использовался метод обычного восстановления митрального клапана из-за повреждения створки устройством. Других серьезных осложнений, связанных с процедурой, не отмечалось. По данным авторов, трансапикальная имплантация неохорд на работающем сердце осуществима, может быть безопасной и характеризуется более коротким временем проведения операции. Однако, для подтверждения данных результатов, как считают авторы, необходимы более масштабные исследования и более длительное наблюдение [48].

В работе Kavaklı AS., Ozturk N.K., Ayoglu R.U. (2016г.) представлено анестезиологическое управление процедурой трансапикального вмешательства при поражении митрального клапана. В наблюдательное исследование были включены 12 пациентов, которым была проведена пластика митрального клапана с помощью системы NeoChord DS1000 в период с июня 2014 г. по декабрь 2015 г. Были получены следующие результаты: снижение интраоперационного использования переливания крови до 660 ± 196 мл; в отделении интенсивной терапии отмечалась потребность в $0,8 \pm 0,7$ единицах эритроцитарной массы и $2,0 \pm 0,9$ единицах свежемороженой плазмы. Инотропная терапия была использована у 5 пациентов. Наблюдалась значительная разница в уровне артериального давления до имплантации и после вмешательства - $70,9 \pm 4,5$ мм рт.ст. и $51,7 \pm 5,8$ мм рт.ст. соответственно. Статистически значимое увеличение среднего артериального давления было продемонстрировано с момента имплантации до постимплантационного периода - $51,7 \pm 5,8$ мм рт.ст. против $67,0 \pm 6,8$ мм рт.ст. соответственно. Не было никаких значимых различий в объеме форсированного выдоха в пред- и постоперационном периодах. У 1 пациента потребовалось проведение дефибрилляции, а преходящая фибрилляция предсердий наблюдалась у 1 пациента. У 1 пациента в постоперационный период возник ателектаз. Средний балл по визуальной аналоговой шкале составил $3,6 \pm 1,4$, а среднее потребление трамадола в отделении интенсивной терапии 77 ± 39 мг. Время экстубации и средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и больнице составили $2,6 \pm 0,5$ часа, $19,8 \pm 2,7$ часа, 5 ± 1 день соответственно. Авторы пришли к выводу, что использование устройства NeoChord DS1000 требует комплексного анестезиологического управления и обязательное проведение во время процедуры чреспищеводного эхокардиографического исследования [51].



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

29 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Система NeoChord DS1000 является относительно новой процедурой, которая используется для коррекции регургитации митрального клапана, облегчая трансапикальную имплантацию искусственных хорд с помощью небольшой левой торакотомии на работающем сердце. Учитывая, что процедура является новой и незнакомой для многих, L'Acqua C., Salvi L., Nafi M. (2017г.) поделились в своей работе идеями клинического управления, чтобы затронуть некоторые основные темы, которые могут иметь значение. Авторы представили выводы по применению данной системы у 28 пациентов. Учитывая, что успех данной процедуры в значительной мере связан с качеством 3-х мерной ЭхоКГ, процедуру с применением системы NeoChord не следует предлагать пациентам, которым чреспищеводная ЭхоКГ противопоказана или, когда визуализация ЭхоКГ имеет высокую вероятность низкого качества. Более того, во время процедуры чреспищеводная ЭхоКГ является не только системой мониторинга, но диагностическим инструментом, с которым должен обращаться опытный эхокардиограф. Для получения хорошего эффекта от процедуры, авторы упоминают несколько предложений: боль при проведении торакотомии может быть устранена с помощью кожного пластыря с фентанилом; в качестве премедикации фентанил применяется за 8 часов до операции с последующим переходом на парацетамол; пациентам следует соблюдать нормотермию с помощью согревающих предметов одежды и настоев; требуются внешние дефибрилляторные подушечки, так как осуществляется миниторакотомия. Чтобы правильно оценить количество МР, необходимо поддерживать предварительную нагрузку. Необходима полная антикоагуляция гепарином, а также протамином. Для быстрой экстубации следует использовать протокол ускоренной анестезии (полное внутривенное или ингаляционное). Основной проблемой данной процедуры является потенциально большая потеря крови при введении устройства через верхушку левого желудочка. Сбор крови во время операции с помощью устройства для сохранения клеток с последующим введением пациентам, позволил снизить переливание продуктов крови: 3 пациента (10%) получали 1 или 2 единицы эритроцитарной массы и только 1 пациент свежезамороженную плазму. У всех пациентов поддерживался уровень артериального давления выше 65 мм рт.ст. с помощью кристаллоидов, а вазоактивные препараты были необходимы 50% пациентов. Средняя продолжительность процедуры составила $3 \pm 0,7$ часа. Среднее время экстубации (3 ± 2 часа) было аналогично тому, что было обнаружено в исследовании Kavakli AS. и др. Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составило $1 \pm 0,7$ дня. Одному пациенту потребовалась хирургическая ревизия при чрезмерном кровотечении, во время пребывания в отделении интенсивной терапии был отмечен 1 эпизод фибрилляции предсердий. Как заметили авторы работы, в качестве альтернативы системе NeoChord DS1000 существуют другие похожие технологии, которые находятся на стадии изучения, например, Harpoon TSD-5 относится к той же категории, но характеризуется меньшим диаметром (3 против 8 мм); клапанным интродьюсером, который сводит к минимуму кровотечения, связанные с процедурой; возможностью вставки хорд в любом месте створки, а не в пределах 4 мм от свободного края; принципиально другим механизмом закрепления. По мнению авторов, обычное использование такой новой технологии требует дополнительного опыта в



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

30 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

хирургическом и анестезиологическом лечении пациентов, перенесших имплантацию с помощью системы NeoChord DS1000 [52].

Целью исследования Samalavicius R.S., Norkiene I., Drasutiene A. (2018г.) было описание анестезиологического обеспечения и процедурного успеха у пациентов, которым проводилась трансапикальная имплантация искусственных хорд с использованием системы NeoChord. В обсервационное проспективное исследование были включены 76 пациентов, которые перенесли восстановление митрального клапана с декабря 2011 г. по декабрь 2016 г. Сбалансированная анестезия с комбинацией фентанила, севофлурана и пропофола использовалась у всех пациентов. Температура тела каждого пациента поддерживалась на уровне $>36^{\circ}\text{C}$. 2-х и 3-х мерная ЭхоКГ использовалась у всех пациентов для наведения устройства на заднюю створку митрального клапана (68 из 76 пациентов), переднюю створку (3 из 76) или обе створки (5 из 76). После эффективного захвата створок были развернуты искусственные хорды. Положение и функции искусственных хорд оценивали степень регургитации при натяжении хорд. Средний возраст пациентов составил 60 ± 13 лет (33-87 лет), а соотношение мужчин и женщин составляло 52/24. Результаты: большинство пациентов имели тяжелую степень МР (степень 4+ у 25 (33%) пациентов, степень 3+ у 51 (67%) пациентов. Средняя предоперационная EuroSCORE II составила $1,23\%\pm 1,16\%$ (0,46%-4,23%). Медиана продолжительности процедуры составила 120 минут (межквартильный интервал [IQR] 115-145 минут). После процедуры у 42 (56%) пациентов была тривиальная МР, у 27 (36%) была МР 1+ степени, у 4 (5%) МР 2+ степени, у 2 (3%) МР $>2+$. Один пациент перенес обычное восстановление митрального клапана из-за перфорации задней створки. Пациенты хорошо переносили всю процедуру, гемодинамика оставалась стабильной в большинстве случаев. Только 20 (26%) пациентов нуждались в низкой дозе инотропной поддержки во время операции. У всех пациентов послеоперационное течение протекало без осложнений. Среднее время экстубации составило 4 часа (IQR, 2,6-6), а продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составило 22 часа (IQR, 21-24). Пятерым (6,6%) пациентам потребовались аллогенные препараты крови. Авторы пришли к выводу, что анестезия для трансапикальной имплантации NeoChord может быть безопасно выполнена в условиях работающего сердца, с низкой периоперационной заболеваемостью и редкими переливаниями крови. Чреспищеводная эхокардиография имеет решающее значение для руководства, безопасности и эффективности процедуры [53].

Colli A., Vesola L., Montagner M. и др. (2018г.) ретроспективно проанализировали данные исходной и ранней послеоперационной 3-х мерной чреспищеводной ЭхоКГ 66 пациентов, которым была выполнена операция с использованием устройства NeoChord для лечения изолированного пролапса задней створки митрального клапана. Авторы наблюдали значительное острое снижение индексированного конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) ($\Delta\%=14$, $p<0,001$), фракции выброса ЛЖ ($\Delta=5,7\%$, $p=0,002$), индексированного объема левого предсердия ($\Delta=14,7\%$, $p=0,045$) и давления в легочной артерии ($\Delta=2,1\%$, $p=0,026$). Среди геометрических параметров митрального клапана наблюдались значительное уменьшение переднезаднего диаметра клапана ($\Delta=7\%$,



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

31 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

$p < 0,001$), индекса сферичности ($\Delta=8\%$, $p < 0,001$), окружности кольцевого пространства ($\Delta=0,9\%$, $p=0,021$) и площади кольца ($\Delta=2,7\%$, $p=0,018$). Через 1 год 53 пациента (85,5%) имели МР \leq легкую, в то время как 9 пациентов (14,5%) имели МР \geq умеренную. Отмечались уменьшение переднезаднего диаметра (ОШ=0,14, ДИ -3,83; 0,08, $p < 0,001$), окружности кольцевого пространства (ОШ=0,27, ДИ -2,98; 0,37, $p=0,005$), площади митрального клапана (ОШ=0,39, ДИ -2,46; 0,61, $p=0,04$), аортомитрального угла (ОШ=0,38, ДИ -2,49; 0,54, $p = 0,002$) и конечного диастолического объема левого желудочка (iEDV) (ОШ=0,44, ДИ -2,44; 0,81, $p=0,001$). По данным авторов, трансапикальная коррекция с использованием системы NeoChord вызывает важные интраоперационные изменения анатомии митрального клапана у пациентов с дегенеративной митральной регургитацией. Острые изменения отмечались в течение 1 года наблюдения [54].

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

Поиск исследований, изучающих экономическую эффективность применения предлагаемой технологии не дал результатов.

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

Опубликованные в настоящее время результаты исследований по применению устройства NeoChord посвящены эффективности и безопасности данной технологии.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

Развитие хирургического восстановления митрального клапана, начатое в начале 70-х годов Аленом Карпентье, резко изменило прогноз и ведение пациентов с тяжелой первичной митральной регургитацией [55]. Реконструктивная хирургия постепенно становится эталоном в лечении дегенеративной МР из-за низкой частоты осложнений, в сравнении с протезированием клапана [56]. Однако успех вмешательства зависит от дополнительных факторов, включая квалификацию хирурга и тяжесть поражения клапана. Рецидив МР является далеко не единственным осложнением, обусловленным как процедурными сбоями, так и продолжающимся дегенеративным процессом [57]. Рецидивирующая МР является одной из наиболее частых состояний для повторной операции на митральном клапане после восстановления. В большинстве случаев повторной операции ($> 50\%$) замена митрального клапана протезом должна быть выполнена из-за прогрессирующего развития дегенеративного заболевания. Согласно опубликованной литературе, глобальный процент пациентов, перенесших повторную операцию митрального клапана по любой причине, колеблется от 0,7% до 10,5% (в среднем 2,5%). Однако время до повторной операции остается неясным. Свобода от



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

32 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

повторной операции митрального клапана через 1 год и 5 лет обычно указывается как более 94% [58].

Доступен широкий спектр хирургических подходов для восстановления митрального клапана, которые направлены на восстановление естественного движения створки при сохранении клапана и створок, которые хорошо сочетаются друг с другом [59]. Недавние исследования показали, что методы, которые учитывают анатомическую перестройку тканей, а не резецируют пораженную часть митрального клапана, имеют сопоставимые клинические результаты и потенциально более эффективны для поддержания динамики митрального клапана [60]. В течение последних нескольких десятилетий замена хорд расширенными политетрафторэтиленовыми (ePTFE) швами стала стандартным инструментом в реконструктивной митральной хирургии как стандартными, так и малоинвазивными подходами [61]. Действительно, эта стратегия предпочтительнее сокращения хорды или переноса хорды, что не всегда приводит к предсказуемым и долговременным результатам [62-63]. Искусственные хорды связывают митральный клапан и левый желудочек и восстанавливают анатомическую структуру и функцию митрального клапана, сохраняя натяжение между створкой клапана и подклапаным аппаратом. Замена хорд является безопасным и эффективным средством коррекции пролапса передней или задней створок митрального клапана с хорошими отдаленными результатами. Широкое использование искусственных хорд в случаях сложных поражений с участием передней или двух створок позволяет восстановить митральный клапан в более чем 95% случаев [64]. Кроме того, этот подход может ограничить или избежать резекции створки при обширном пролапсе задней створки митрального клапана. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании использование петель неохорд для коррекции пролапса задней створки митрального клапана привело к сходным клиническим и эхокардиографическим результатам, но большей степени коаптации, по сравнению с традиционными методами резекции створок [65]. До недавнего времени для замены хорд требовалась операция на открытом сердце с шунтированием для остановки сердца во время процедуры [66].

Трансапикальное восстановление митрального клапана на работающем сердце было введено недавно для лечения МР, потенциально снижая хирургическую заболеваемость. NeoChord DS1000 - первое устройство, которое было клинически одобрено для восстановления митрального клапана путем имплантации неохорды пациентам с дегенеративной МР. Первоначальные результаты использования системы NeoChord DS1000 показали его эффективность для восстановления митрального клапана у некоторых пациентов с хорошими результатами, без рецидива пролапса, МР и кольцевой дилатации. Тем не менее, долговременную эффективность устройства необходимо доказать в рандомизированных исследованиях на большом количестве пациентов. Первые результаты изучения эффективности данной технологии в сравнении со стандартным хирургическим методом появятся только в июле 2025 года. Кроме того, в США, стране, где оно произведено, устройство NeoChord DS1000 ограничено для исследовательских целей [46].



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

33 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

Для успешного применения данного устройства немаловажную роль играет опыт кардиохирурга и врача функциональной диагностики, а также знание анатомии клапана, что еще раз подтверждает необходимость индивидуального подхода при выборе оперативного вмешательства при митральной регургитации.

5.2. Выводы о клинической безопасности

Устройство NeoChord DS1000 одобрено для восстановления митрального клапана путем имплантации неохорды пациентам с дегенеративной МР Европейским союзом, в Китае, может быть использовано для исследования в США. Первые результаты использования системы NeoChord DS1000 показали его относительную безопасность, однако его применение диктует необходимость индивидуального подхода, в связи с особенностями анатомии митрального клапана. Безопасность и отдаленные результаты у пациентов с МР, которым проводят восстановление МК с использованием системы NeoChord, необходимо оценивать более тщательно, включая более крупные когорты пациентов. Технология новая даже для американской кардиохирургии. Первые результаты, оценивающие безопасность данной технологии в сравнении со стандартными хирургическими методами будут опубликованы не ранее июля 2025 года [45].

5.3. Выводы об экономической эффективности

Поскольку исследований, изучающих экономическую целесообразность применения данного устройства в доступной литературе не обнаружено, выводы об экономической эффективности данной технологии могут быть только прогностическими. Приведенные в работах результаты о снижении количества дней в отделении интенсивной терапии, общего времени, проведенного в стационаре, снижение общего количества осложнений, уменьшение переливания крови и др. свидетельствуют о снижении расходов на данное вмешательство, что является экономически целесообразной стратегией. Тем не менее, сокращение сроков госпитализации и другие, вышеперечисленные факторы, не оправдывают затраты на внедрение данной дорогостоящей технологии.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода:

- 1) небольшой доступ через левую переднюю миниторакотомию;
- 2) восстановление на работающем сердце, т.е. без использования искусственного кровообращения;
- 3) сокращение сроков госпитализации;
- 4) непродолжительное пребывание в блоке интенсивной терапии.

Недостатки метода:

- 1) высокая стоимость устройства;
- 2) проведение вмешательства возможно только при наличии чреспищеводной ЭхоКГ;



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

34 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

3) необходимость обучения и достаточного опыта у кардиохирурга и врача функциональной диагностики;

4) риск кровотечения и необходимости в переливании крови и ее компонентов.

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. Шостак Н.А., Клименко А.А., Аничков Д.А., Новиков И.В. Митральные пороки сердца и легочная гипертензия в практике ревматолога и терапевта. - Лекция №2. Митральная недостаточность. Современные вопросы диагностики и лечения). - РМЖ. 2009; 8:514.

2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 180.

3. Дземешкевич, С.Л. Дисфункция миокарда и сердечная хирургия: классификация, диагностика, хирургическое лечение / С.Л. Дземешкевич, Л.У. Стивенсон – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

4. Марченко, С.П. Функциональная анатомия митрального клапана при его недостаточности / С.П. Марченко, Э.Х. Настрев, А.Н. Куликов и соавт // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. - №1. - С3-6.

5. Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. и др. Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Вып. № 6; 7.

6. Carabello V. A. Modern Management of Mitral Stenosis. // Circulation. 2005; 112:432-437.

7. Rosendael P.J., Katsanos S., Kamperidis V. et al. New insights on Carpentier I mitral regurgitation from multidetector row computed tomography// Am. J. Cardiol. 2014; 114 (5): 763–768.

8. Дземешкевич, А.С. Дисплазии митрального клапана у взрослых: выбор хирургической методики // Хирургия. – 2013. - №2. – С.40 – 44.

9. Trichon B.H., Felker G.M., Shaw L.K., Cabell C.H., O'Connor C.M. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. Am J Cardiol. 2003;91(5):538-43. PMID: 12615256. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03301-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03301-5)

10. Unger P., Magne J., Dedobbeleer C., Lancellotti P. Ischemic mitral regurgitation: not only a bystander. Curr Cardiol Rep.2012;14(2):180-9. PMID: 22203438.



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

35 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

11. Мовсесян Р.Р., Ким А.И., Ерохина О.В. Протезирование митрального клапана в раннем послеоперационном периоде у ребенка 10 месяцев после выполнения радикальной коррекции общего открытого атриовентрикулярного канала // Детские болезни сердца и сосудов, - 2010. - N 3.- С.65-67.

12. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Вавилов П.А. и др. Показания к хирургическому лечению больных с заболеваниями клапанов сердца // Сердце. - 2008. - 7(2). - 113-7.

13. Бегун Д. Н., Морозова Т. А., Сурикова А. В. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема // Молодой ученый. — 2019. — №8. — С. 25-28.

14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol., 2014. 63 (22): e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.

15. Горбаченков А.А., Поздняков Ю.М. Клапанные пороки сердца: митральные, аортальные, сердечная недостаточность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 112 с.

16. Ильяш М.Г. Новое в лечении пороков сердца. — К., 2005. — С. 53-66.

17. Алексеева Л.А., Дземешкевич С.Л., Шереметьева Г.Ф. и др. Дисплазия клапанов сердца как причина клапанной недостаточности в кардиохирургии (клинико-морфологические сопоставления) // Вестник АМН СССР. - 1990.- № 10.- С. 13–17.

18. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. М.: Стаун Кантри, 2014. 80 с.

19. Vahanian A. et al. 2012 ESC Clinical Practice Guidelines on the management of Valvular Heart Disease // European Heart Journal. — 2012. — 33. — 2451-2496. doi:10.1093

20. Faxon D.P. et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — 52(8). — 676-85.

21. Статистика сердечно-сосудистых заболеваний в Европе. <http://medbe.ru/materials/obshchee/statistika-serdechnosudistykh-zabolevaniy-v-evrope>

22. Бокерия Л.А., ред. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2001.

23. Reid CL, Anton-Culver H, Yunis C, Gardin JM. Prevalence and clinical correlates of isolated mitral, isolated aortic regurgitation, and both in adults aged 21 to 35 years (from the CARDIA study). Am J Cardiol. 2007;99(6):830–4.

24. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999;83(6):897–902.

25. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). Am J Cardiol. 2001; 87(3):298–304.

26. <https://www.cardia.dopm.uab.edu/>



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

36 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

27. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2009. 356 с.

28. Ogawa H., An Y., Ikeda S., Aono Y., Doi K., Ishii M., Iguchi M., Masunaga N., Esato M., Tsuji H., Wada H., Hasegawa K., Abe M., Lip G.Y.H., Akao M.; Fushimi AF Registry Investigators. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*. October 2018;49 (10): 2301-2308. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021396.

29. С.В. Исаков, Е.В. Немченко, Л.Б. Митрофанова, А.В. Павлов, Л.Е. Елисеев, Е.Ф. Павлыш, С.С. Степанов, М.ИТ. Гордеев. Отдаленные результаты митрального протезирования у пациентов с недостаточностью митрального клапана при мезенхимальной дисплазии. // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2005. - Т.6, №3. - С.23.

30. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281–2329. – doi:10.1093/eurheartj/ehf150.

31. Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;1:6-34.

32. Александрова Г.А., Лебедев Г.С. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году // Статистические материалы. – Часть III. – Москва, 2012. Доступно: <http://www.mednet.ru>

33. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. – Geneva: World Health Organization; 2011.

34. Zohoori N., Mroz T.A., Popkin B., Glinskaya E., Lokshin M., Mancini D., Kozyreva P., Kosolapov M., Swafford M. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis: the Russian Longitudinal Monitoring Survey. *World Dev* 1998; 26: 1977-1993.

35. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V.M., Metelskaya V., Deev A., Andreev E., Jdanov D., Vaupel J.W. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress, Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009;9: 293 doi:10.1186/1471-2458-9-293. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/293>)35.

36. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Рос кардиол журн* 2012; 5: 6-11.

37. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028-3034.

38. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

37 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

39. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – 123(8) – P.933-44.

40. Glenn T. Центр СМИ ВОЗ. Мировая статистика здравоохранения 2014г.: значительный рост продолжительности жизни // <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/ru>

41. Давлетов К.К. Анализ стандартизированной смертности от болезней системы кровообращения в 2008-2012 гг. в Казахстане /К. К. Давлетов, С. Ф. Беркинбаев //Евразийский журнал внутренней медицины. – 2014. – №1. – С. 28-34.

42. Бермагамбетова Г.Н. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей стран СНГ //Вестник КАЗНМУ. – 2013. – №1. – С. 71.

43. Горбаченков А.А., Поздняков Ю.М. Клапанные пороки сердца: митральные, аортальные, сердечная недостаточность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 112 с.

44. <https://neochord.com/>

45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02803957>

46. <https://www.mitralvalverepair.org/neochord-minimally-invasive-mitral-valve-repair>

47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076529>

48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100100>

49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180097>

50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655529>

51. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193687981401245X?via%3Dihub>

52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690455>

53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714712>

54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398137>

55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29481644>

56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514183>

57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29729267>

58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171942>

59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31119000>

50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043981>

51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27671218>

52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666933>

53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283917>

54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395366>

55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6887954/>

56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568020/>

57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154786/>

58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154786/>

59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939558/>

60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200397/>

61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713304/>

62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654480/>



**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

№314 от 24 октября 2019 г.

38 из 38

Отчет оценки медицинской технологии

63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222177/>

64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698565/>

65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026803/>

66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962321/>

Эксперт по оценке медицинских технологий

Г.Гурцкая

**Главный специалист-аналитик
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Г.Мухаметжанова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров