

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi inhaleeritava NO-ga (lämmastikoksiid) püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel, 1 tund
<b>Taotluse number</b>	1608
<b>Kuupäev</b>	27.02.2024

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on olemasoleva tervishoiuteenuse sihtgruppi muutmine – inhaleeritava lämmastikoksiidi (iNO) kasutamise laiendamine raviks pulmonaalhüpertensiooniga (PH) lastele ja täiskasvanutele intensiivraviosakonna tingimustes ja diagnostikaks kopsuveresoonte reaktiivsuse uurimisel PH korral. Hetkel on tervishoiuteenuse koodi 336R kasutamine lubatud vaid neonatoloogia osakonnas.

Ravimi müügilajärgne näidustus:

- $\geq 34$ . rasedusnädalal sündinud PH kliiniliste või ehhokardiograafiliste tunnustega respiratoorse hüpoksiaga vastsündinute raviks, et parandada oksügenisatsiooni ja vähendada kehavälise membraanoksügenisatsiooni (ECMO) vajadust;
- täiskasvanute ning laste (sünnist kuni 17. a vanuseni) südamekirurgiaga seotud peri- ja postoperatiivse PH raviks, et vähendada selektiivselt pulmonaalarteri rõhku ja parandada parempoolset ventrikulaarset funktsiooni ja oksügenisatsiooni. (1, 2)

Teenuse osutamise näidustuste laiendamine on õige, asjakohane ning Eesti oludes põhjendatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on osaliselt esitatud näidustuse aluseks oleva haigusseisundi kirjeldus, mistõttu ekspert lisab omapoolse ülevaate tervise seisundist.

PH on hemodünaamiline ja patofüsioloogiline seisund, mille korral on parema südamepoole kateteriseerimisel otseselt mõõdetud keskmine pulmonaalarteri rõhk (mPAP) puhkeolekus  $>20$  mmHg (normaalne mPAP on  $14 \pm 3$  mmHg). PH on komplikatsiooniks erinevate südame- ja kopsuhaiguste puhul, kuid võib tekkida ka mittekardiopulmonaalsete haigusseisundite korral, aga PH tekkimine on alati, sõltumata algpõhjusest, raske prognoosi näitaja. Patofüsioloogilistest, prognostilistest ja ravi iseärasustest lähtudes on PH klassifitseeritud viide põhilisse rühma:

1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) – põhjused on idiopaatiline, pärilik, ravimite ja toksiinidega seotud, assotsieeritud, kapillaaride/veenide haaratusest ja vastsündinute püsiv PAH.
2. Vasaku südamepoole haigustega seotud PH – tingitud vasaku vatsakese säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusest, (kergelt) langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusest, südameklappide haigustest ja

kaasasündinud või omandatud kardiovaskulaarsetest häiretest, mis viivad postkapillaarse PH-ni.

3. Kopsuhaiguste ja/või hüpokseemiaga seotud PH – põhjused on obstruktiivsed, restriktiivsed ja nende kombinatsiooniga kopsuhaigused, hüpoventilatsiooniga kulgevad sündroomid, hüpoksia ilma kopsuhaigusega, kopsude arenguanomaaliad.
4. Kopsuarteri obstruktsiooniga seotud PH – tingitud kroonilisest tromboemboolilisest PH-st (CTEPH) ja kopsuarteri obstruktsioonist muudel põhjustel.
5. Ebaselgete ja/või multifaktoriaalsete mehhanismidega PH – hematoloogilised, süsteemsed, metaboolsed haigused, krooniline neerupuudulikkus, kasvajatest tingitud trombootilised mikroangiopaatiad kopsudes, fibroseeriv mediastiniit.

Kõikide PH vormide levimus kokku on 1% maailma populatsioonist. Ohustatud on kõik vanusegrupid, kuid kardiopulmonaalsete põhjuste tõttu on esinemissagedus kõrgem >65-aastaste hulgas. Vasaku südamepoole haigused on juhtiv põhjus PH tekkeks (2013. a aruande põhjal oli maailmas 61,7 miljonit juhtumit), teine sagedasem põhjus on krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK). Seega kõige sagedamini esineb 2. ja 3. rühma PH-d, 1., 4. ja 5. rühm on harvikaigused (nt PAH levimus on 48–55 juhtu miljoni elaniku kohta, haigestumus ~6 juhtu, CTEPH levimus 26–38 juhtu miljoni elaniku kohta, haigestumus 2–6 juhtu).

Enne PH ravi alustamist on oluline haiguse ja selle vormi täpne diagnoos, kuna erinevate haiguste puhul on PH patogenees ja hemodünaamiline seisund erinev, mistõttu ühele PH vormile efektiivne ravi võib teiste PH vormide puhul olla kahjulik.

Hemodünaamiliste näitajate alusel, millest olulisim on vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhkude väärtus, eristatakse prekapillaarset ja postkapillaarset PH vormi. Prekapillaarse PH korral on vasakpoolsete südameõõnte täitumisrõhud normaalsed, s.t invasiivselt mõõdetud kopsuarteri kinnikiilumisrõhk (PCWP) on  $\leq 15$  mmHg. See esineb PAH, kopsuhaigustest põhjustatud PH ja CTEPH korral. Postkapillaarse PH korral on PCWP  $>15$  mmHg ja see esineb vasaku südamepoole haiguste korral.

Sümptomid on jagunevad varasteks ja hilisteks. Varased sümptomid on pingutusdüsnoe, nõrkus, jõuetus ja kiire väsimine, bendopnoe (düsnoe ettekummardamisel), südamepekslemine, verikõha, koormusaegne kõhu puhitumine ja iiveldus, kaalutõus vedelikupeetusest, süngoobid (koormuse ajal või vahetult pärast). Hilised ja harvad sümptomid tulenevalt kopsuarteri laienemisest on pingutusaegne rindkerevalu, hääle kähedus, hingeldus, kõha, vilistav hingamine, alumiste hingamisteede infektsioonid, kopsuosade atelektaasid. (3, 4)

PH diagnoosimise eelduseks on esmalt oskus haiglust kahtlustada. Tavauuringutest tehakse füüsikaline läbivaatus, EKG, rindkere röntgenograafia, vereanalüüsid. Spetsiaaluuringud tehakse vastavalt PH diagnostika algoritmile.

Vasoreaktiivsustest on näidustatud ainult idiopaatilise PAH, päriliku PAH ja ravimite kasutamisest tingitud PAH korral selekteerimaks patsiente, kes oleksid ravitavad kaltsiumikanali blokaatorite (KKB) suurte annustega (vasoreaktiivse fenotüübi tõttu parema prognoosiga). Teistel PAH-i ja PH-ga patsientidel (rühmad 2–5) ei ole see test soovitatav, kuna vasoreaktiivsuse tõenäosus on väga väike ja/või on vastunäidustatud tingituna kopsuturse riskist. Farmakonidena on kasutusel iNO 10–

20 ppm ja inhaleeritav iloprost või kui eelnimetatud ei ole kättesaadaval, siis veenisine epoprostenool. (3)

NO toodetakse L-arginiinist veresoonte endoteelirakkudes ja see difundeerub ümbritsevasse veresoone silelihasesse lõõgastades neid üle tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) tõusu, s.t väheneb süsteemne ja kopsuringe vaskulaarne toonus. Inhaleerides NO dilateerib kopsuvaskulatuuri selle ventileeritavates alades. iNO vasodilateeriv efekt on kiire toimealgusega ja lühikese poolestusajaga (15–30 s), mistõttu efekt süsteemsetele veresoontele on väike, seega on tegu kõrgelt selektiivse lühitoimelise kopsude vasodilataatoriga.

iNO on praegu ametlikult heakskiidetud ravimeetod vastsündinute persisteriva PH korral. iNO on proovitud pikaajalise püsiravina 1. grupi PAH puhul, kuid selle manustamine on keerukas, efekt ebaühtlane ja pikaajaline toime elulemusele on uurimata. 3. faasi topeltpimendatud platseebokontrolliga randomiseeritud kliiniline uuring hindas vahelduva iNO manustamise efektiivsust ja ohutust 1. grupi PAH haigetel, kes olid teisi PH ravimeid juba saanud, kuid see lõpetati enneaegselt, kuna NO ei näidanud mingit kliinilist efektiivsust. iNO ei ole soovitatud ka teiste PH tüüpide ravis, kuna senised uuringud on näidanud vähest või olematut kasu. Seevastu on iNO kasutatud edukalt allasetseva PH-ga haigetel, kes muutuvad akuutselt hüpokseemiliseks ja/või hemodünaamiliselt ebastabiilseks. Kliinilist teaduspõhisust on vähe, kuna iNO kasutatakse juhupõhiselt, kui kõik muud ravimeetmed on ebaõnnestunud. Olukorrad, kus PH haiged võivad saada kasu iNO-st, on akuutse haiguse tõttu ägenev PAH (nt pneumoonia tõttu) ning PH, mis tekib nt kopsutransplantatsiooni, -reseksiooni, kopsuarteri reseksiooni või südameoperatsioonide järgselt. iNO on sagedasti kasutusel intra- ja postoperatiivselt kardiokirurgias vähendamaks parema südamepoole puudulikkust samal ajal omades minimaalseid kõrvaltoimeid süsteemsele vererõhule ja oksügenisatsioonile. Samas teaduslikku tõenduspõhisust sellele on vähe. iNO on kasutusel ka viimase meetmena ägeda hüpokseemiaga ja/või hemodünaamiliselt ebastabiilsetel ilma allasetseva kopsuhaigusega patsientidel, kellel muud ravimeetmed on osutunud ebapiisavaks. Tõenduspõhisust on taaskord vähe, edukaid juhtumeid on nähtud kopsuarteri trombemboolia (KATE) ja akuutse respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) korral. Seega iNO võib teatud kliinilistes situatsioonides parandada hemodünaamilisi parameetreid ja vere hapnikuga varustatust nii allasetseva PH puhul kui ilma selleta, kui kõik muud meetmed on proovitud või seisundi halvenemist põhjustav protsess on ümberpööratav ja olemas on ohutum ravi. Seevastu pikaajaline iNO manustamine ei ole näidanud efekti ja seda seostatakse rohkemate kõrvaltoimetega. (5)

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Taotluse tõenduspõhisuse aluseks diagnostilises küsimuses on Euroopa Kardioloogide Seltsi/Euroopa Kopsuarstide Seltsi 2015. a juhised PH diagnoosimiseks ja raviks, seejuures ilmus 2023. a alguses 2022. a uuendatud väljaanne, iNO kasutamine vasoreaktiivsustestis on ka vastavalt sellele asjakohane. (3) Taotluse tõenduspõhisuse aluseks raviküsimustes on Euroopa Kardiotorakaalkirurgide Assotsiatsiooni 2019. a konsensusdokument ja viis erinevat ülevaateartiklit (intensiivravi pärast kopsuarteri endarterektoomiat, kopsutransplantatsiooni anesteetiline käsitlus, iNO ravi kopsutransplantatsioonil

Jaapanis, iNO COVID-19 korral ning NO kriitilises seisundis patsientide korral), mis kõik olid asjakohased.

Tõenduspõhisus kliiniliste uuringute põhjal:

1. iNO kasutamine ägeda KATE korral (iNOPE)

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimendatud mitmekeskuselisse uuringusse kaasati 78 ägeda KATE-ga ja parema vatsakese düsfunktsiooniga normotensiivset patsienti. 2 patsienti loobusid vabatahtlikult, allesjäänud randomiseeriti nii, et 38 said ravi iNO-ga ja 38 inhaleeritud lämmastikuga (platseebo) 24 h jooksul. Vereanalüüse ja ehokardiograafia (ehhoKG) leidu hinnati 24 h, 28 ja 90 päeva pärast ravi. Esmane tulemusnäitaja oli ehhoKG-I normaalne parem vatsake ja troponiini väärtus  $<14$  pg/mL. iNO grupis saavutas esmase tulemusnäitaja 9/38 (24%) ja platseebogrupis 5/38 (13%), tulemus ei olnud statistiliselt oluline ( $p=0,375$ ). Teisene tulemusnäitaja oli BNP kontsentratsioon  $<90$  pg/mL ja Borgi düspnoe skaala  $\leq 2$ . iNO grupis saavutas teisese tulemusnäitaja 6/38 (16%) ja platseebogrupis 13/38 (34%), tulemus ei olnud statistiliselt oluline ( $p=0,111$ ). Lisaks hinnati elulemust 28 ja 90 päeva pärast ravi (gruppide vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust) ning tervisega seotud elukvaliteeti 90 päeva pärast ravi (gruppide vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust). *Post-hoc* analüüsis hinnati 71 adekvaatse kvaliteediga ehhoKG-d ja leiti, et iNO grupis oli 24 h hiljem parema vatsakese dilatatsioon ja/või hüpokinees normaliseerunud 19/35 (54%) ja platseebogrupis 10/36 (28%) patsientidest ning erinevus oli statistiliselt oluline ( $p=0,03$ ). Seega iNO tõstis tõenäosust vasaku vatsakese hüpokineesi ja dilatatsiooni elimineerimiseks ehhoKG-l. Mitte ükski iNO grupi patsient ei vajanud protokollil ajal ravi eskalatsiooni, seevastu 4 platseebogrupis patsienti vajasis esmalt fibrinolüüsi ja seejärel embolektoomiat. iNO grupis ei registreeritud olulisi kõrvaltoimeid. (6)

2. iNO kasutamine täiskasvanute ja laste ARDS-i puhul

Publitseeritud randomiseeritud kontrolluuringute süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, millesse kaasati 14 uuringut (1275 patsienti), millest 5 hõlmasid ka lapsi. Esmane tulemusnäitaja oli üldine suremus ja 28 päeva suremus. iNO grupis oli üldine suremus 337/415 ja kontrollgrupis 346/420 (RR 1,04; 95% UV 0,9–1,19). 28 päeva suremus iNO grupis oli 282/362 ja kontrollgrupis 307/383 (RR 1,08; 95% UV 0,92–1,27). Suremus pediaatrilises alagrupis oli 266/454 iNO grupis ja 181/3820 kontrollgrupis (RR 0,78; 95% UV 0,51–1,18). Teised tulemusnäitajad olid veritsuse episoodid, tüsistused statsionaarsel ravil viibides,  $P_aO_2/F_iO_2$  suhe, invasiivse kopsude kunstliku ventilatsiooni vabad päevad, kopsude kunstliku ventilatsiooni päevade arv, keskmise kopsuarteri rõhu paranemine, mehaanilise ventilatsiooni kestus, oksügenisatsiooni indeks, methemoglobiini kontsentratsioon  $>5\%$ , NO kontsentratsioon  $>3$  ppm, multiorganpuudulikkuse lahenemine, elukvaliteedi hinnang, intensiivravi osakonnas ja haiglas viibimise pikkus, kulutõhusus. Kokkuvõtlikult näitas ülevaade, et vaatamata ajutiselt paranevale oksügenisatsioonile,  $P_aO_2/F_iO_2$  suhtele ja oksügenisatsiooni indeksile, ning vaatamata sellele, et iNO andis märke raske hingamispuudulikkuse esinemissageduse vähenemisest, ei vähendanud see suremust ega intensiivraviosakonnas või haiglas viibimise kestust. Seevastu näis, et iNO põhjustab täiskasvanutel neerufunktsiooni häireid. Mitme alarühma ja tundlikkuse analüüsi järgselt ei näidanud iNO olulisi eeliseid. Selle uuringu alusel

ei leitud, et iNO rutiinne kasutamine raske hingamispuudulikkuse korral oleks näidustatud. (7)

### 3. iNO COVID-19-ga seotud ARDS korral

17 publitseeritud uuringu süstemaatiline ülevaade (712 patsienti) ja neist 8 kaasati meta-analüüsi (265 patsienti). Analüüsi võeti uuringud, kus oli iNO (koos või ilma muu vasodilataatoriga) võrdlus platseeboga (standardravi). Esmase tulemusnäitaja olid oksügenisatsiooni paranemine  $\geq 20\%$  (seda hinnati muuhulgas  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  suhte,  $P_{aO_2}$  ja  $S_pO_2$  järgi). iNO grupis 166 (63%) paranes oksügenisatsioon, paranemise suhtarv oli 0,66 (95% UV 0,47–0,84), heterogeensus uuringute vahel oli kõrge. Ohutusprofiili selles artiklis ei hinnatud. (8)

Taotluses esitatud kliinilised uuringud on asjakohased, andmed uuringute tulemusnäitajate ja nende numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektselt esitatud.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud info, et võimalikud kõrvaltoimed/tüsistused on neerukahjustus ja methemoglobineemia. Esimese raviks on välja toodud neeruasendusravi. Seega esitatud andmed on küll asjakohased ja korrektsed, kuid osalised, mistõttu ekspert lisab omapoolse lühiülevaate teistest võimalikest kõrvaltoimetest ja methemoglobineemia ravist.

Teised võimalikud kõrvaltoimed iNO manustamisel on hemodünaamilise ebastabiilsuse süvenemine (raviks lõpetada iNO manustamine), tagasilöögi PH (võib tekkida, kui lõpetada järsult iNO manustamine, iNO taasalustamine võib taastada hemodünaamilise stabiilsuse). (5)

Omandatud methemoglobineemia (nt ravimitest, antud juhul iNO) ravimeetodid on methemoglobineemiat põhjustava ravimi manustamise lõpetamine, toetavad meetodid (hüdratsioon, vajadusel lisahapnik, kardiopulmonaalne toetus), veenisine metüleensinine (peamine ravimeetod vähendamaks methemoglobiini taset, liiga kiire manustamise korral tekib paikset suur toimeaine kontsentratsioon, mis soodustab täiendavalt methemoglobineemiat), askorbiinhape (kasutusel, kui metüleensinine ei ole saadaval), N-atsetüültsüsteiin (täpne toimemehhanism ei ole teada), haigusjuhtudes on veel kirjeldatud refraktoorse methemoglobineemia ravi vereülekannete, verevahetuse, hemodialüüsi ja hüperbaarilise hapnikuga. (9)

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on öeldud, et kopsutransplantatsiooni suuremad keskused kasutavad laialdaselt iNO perioperatiivses perioodis vaatamata puudulikule tõenduspõhisusele (Jaapani publikatsioon näitab, et 98% keskustest kasutab rutiinselt iNO). iNO kasutamine ravis tugineb juhenditel, mille tõenduspõhisuse tase on reeglina ekspertide arvamus, mis tugineb juhtivate keskuste kasutuskogemusel ja väiksemal määral randomiseeritud uuringutel. Randomiseeritud uuringute läbiviimine kriitilises seisundis patsientidel on raske, kuna nende arv on tagasihoidlik. Esitatud info on korrektne ja asjakohane.

## **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Eestis ravikindlustuse poolt rahastatav tervishoiuteenus kehaväline membraanoksügenisatsioon, mis on invasiivne meetod piiratud näidustustega.

Taotleja põhjendab klassikalise tõenduspõhisuse vähesust iNO puhul sellega, et seda rakendatakse üli-raskete patsientide puhul, kellel muu ravi on maksimaalselt kasutatud ja sisuliselt on valikud ravi lõpetamine või iNO kasutuselevõtt. Randomiseeritud topelt-pimendatud uuringuid on väga vähe, väikeste populatsioonidega ja reeglina ühekeskuselised, tulemused on vasturääkivad. Juhtivate organisatsioonide juhised näevad ette iNO kasutamise, kui maksimaalne ravi ei anna efekti ja kaalumisel tuleb ECMO. Esitatud info on asjakohane, seega otsene võrdlus ja sealt tulenev teaduspõhisus puudub.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses on kajastatud kahte eri ravijuhendit, millest ühele (Euroopa Kardioloogide Seltsi/Euroopa Kopsuarstide Seltsi 2015. a juhend PH diagnoosimiseks ja raviks) on 2023. a ilmunud uus täiendatud versioon, sellele vaatamata on taotluses välja toodud soovitusel ka uues versioonis olemas. Seega taotluses kajastatakse asjakohaseid ravijuhendeid ning taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutajaks Regionaalhaigla III astme intensiivravi osakonda, aga eksperdi arvates võiks kaaluda teenuse võimaldamist III astme intensiivravivõimekusega piirkondlikes haiglates (Regionaalhaigla, TÜK, Tallinna Lastehaigla).

### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutamine statsionaaris, mis on asjakohane, kuna raviprotseduuri korral rakendatakse seda raskes seisundis haigetele intensiivraviosakonnas, diagnostilise protseduurina kardioloogia ja pulmonoloogia statsionaarsetele haigetele.

### **9.3. Raviarve eriala**

Taotluses on nimetatud raviarve erialadena kardioloogia, pulmonoloogia ja anestezioloogia, mis on asjakohased.

### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Taotluses on välja toodud, et on keeruline hinnata minimaalset kordade arvu, kuna tegemist on viimase võimaluse protseduurina, kuid eelduste kohaselt on selliseid haigeid kuni 20 tükki aastas. Hinnang on asjakohane.

## 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus + 9.6 Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses on kirjeldatud, et protseduuri kasutamise kogemus on käesolevalt Regionaalhaigla intensiivravi osakondades ja diagnostilistes toimingutes kardioloogia osakonnas ning lisakoolitus ülejäänud personalile (pulmonoloogia osakond) võiks toimuda jooksvalt. Seni on NO tarbija viinud läbi 4–6 h kestvaid koolitusi. Lisaks toob taotleja välja, et TÜK-s on meetod kasutusel lasteintensiivravi osakonnas, samuti kasutatakse iNO-d südamekirurgia järgselt, kopsusiirdamise operatsiooni ajal ja järgselt, PH diagnostikas vasoreaktiivsustesti läbiviimisel ehk ka seal on olemas valmisolek teenuse osutamiseks. Põhjendus on asjakohane.

### 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on taotletavat teenust osutatud vastsündinutele, täiskasvanute puhul ei ole teenust kodeeritud, mistõttu puuduvad vastavad andmed.

### 11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed ning täiendamist ei vaja.

### 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga.

### 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Omaosalus ei ole põhjendatav.

### 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

### 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemust.

### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses leitakse, et vajalik on kohaldamise tingimuste sätestamine. Tervishoiuteenust võib läbi viia Regionaalhaigla ja erialad, mis võivad tervishoiuteenust pakkuda, on pulmonoloogia, kardioloogia ja intensiivravi. Regionaalhaiglas on kompetents ja tingimused iNO raviks ja diagnostilise protseduurina rakendamiseks. Eksperdi arvates võiks ohutu ja optimaalse tervishoiuteenuse tagamiseks kaaluda kohaldamisena teenuse võimaldamist kõigis III astme intensiivravivõimekusega piirkondlikes haiglates (Regionaalhaigla, TÜK, Tallinna Lastehaigla).

### 17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on olemasoleva tervishoiuteenuse sihtgruppi muutmine – inhaleeritava lämmastikoksiidi (iNO) kasutamise laiendamine raviks PH-ga lastele ja täiskasvanutele intensiivraviosakonna tingimustes ja diagnostikaks kopsuveresoonte

reaktiivsuse uurimisel PH korral. Hetkel on tervishoiuteenuse koodi 336R kasutamine lubatud vaid neonatoloogia osakonnas.

Euroopa Kardioloogide Seltsi/Euroopa Kopsuarstide Seltsi 2022. a juhistes PH diagnoosimiseks ja raviks on antud juhised, et vasoreaktiivsustest on näidustatud idiopaatilise PAH, päriliku PAH ja ravimite kasutamisest tingitud PAH korral selekteerimaks patsiente, kes oleksid ravitavad KKB suurte annustega. Omandatud PH korral (kardiokirurgiliste operatsioonide järgselt, kopsusiirdamise ajal ja järgselt, KATE ajal ja järgselt, tõsise ARDS korral) on klassikalist tõendus põhjust vähe, kuna seda rakendatakse üliharvade patsientide puhul, kellel muu ravi on maksimaalselt kasutatud ja sisuliselt on valikud ravi lõpetamine või iNO kasutuselevõtt. Randomiseeritud topeltblinditud uuringuid on väga vähe, väikeste populatsioonidega ja reeglina ühekeskuselised, tulemused on vasturääkivad. Juhtivate organisatsioonide juhised näevad ette iNO kasutamise, kui maksimaalne ravi ei anna efekti ja kaalumisel tuleb ECMO.

Ohutu ja optimaalse tervishoiuteenuse tagamiseks kaaluda tervishoiuteenuse kohaldamisena teenuse võimaldamist III astme intensiivravi võimekusega piirkondlikes haiglates pulmonoloogia-, kardioloogia- ja intensiivraviosakondades.

Olemasoleva tervishoiuteenuse sihtgrupi laiendamine aitaks parandada PH ravivõimalusi lastel ja täiskasvanutel intensiivraviosakonna tingimustes ning diagnostikat kopsuveresoonte reaktiivsuse uurimisel PH korral Eestis. Samuti võimaldaks teha statistikat ning hinnata paremini teenuse efektiivsust ja ohutust, kui teenus on ametlikult lubatud ja kodeeritav.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Ravimiregistri ravimi omaduste kokkuvõtte. Lämmastikoksiid MESSER, 800 ppm (v/v). 2023. Link: [https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1864773.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1864773.pdf)
2. Euroopa Ravimiameti ravimi omaduste kokkuvõtte. INOmax 400 ppm mol/mol. Link: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210219150878/anx\\_150878\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210219150878/anx_150878_et.pdf)
3. Humbert M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal, 2023, Jan;61(1),2200879. Link: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
4. Anton L. Ülevaade pulmonaalhüpertensiooni erinevate vormide ravi võimalustest. Eesti Arst, 2016, Apr;95(4),257–260. Link: <https://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/download/12908/7991/>
5. Klinger JR. Inhaled nitric oxide in adults: Biology and indications for use. UpToDate, 2022. Link: [https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use?search=Inhaled%20nitric%20oxide%20in%20adults%3A%20Biology%20and%20indications%20for%20use&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E85&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use?search=Inhaled%20nitric%20oxide%20in%20adults%3A%20Biology%20and%20indications%20for%20use&source=search_result&selectedTitle=1%7E85&usage_type=default&display_rank=1)
6. Jeffrey AK et al. Inhaled nitric oxide to treat intermediate risk pulmonary embolism: A multicenter randomized controlled trial. Nitric Oxide, 2019, March;84(3),60–68. Link: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.01.006>
7. Gebistorf F et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database Systematic Reviews.



Cochrane Database Systematic Reviews, 2016, Jun;27(6),CD002787. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464789/>

8. Alqahtani JS et al. Inhaled nitric oxide for clinical management of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, Oct;19(19),12803. Link: <https://doi.org/10.3390/ijerph191912803>
9. Iolascon A et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology*, 2021, Dec;96(12),1666–1678. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9291883/>