



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

1 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

Краткое резюме

| | |
|--|--|
| 1. Объект экспертизы | Применение оксида азота у новорожденных с легочной гипертензией |
| 2. Заявитель, номер, дата исх.письма | Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства. |
| 3. Заявленные показания к применению | Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) |
| 4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан | Существующий метод экстракорпоральной мембранной оксигенации рассматривается как вторая линия терапии. |
| 5. Краткое описание, предварительная стоимость | По данным заявителя планируемые затраты для 10 пациентов: баллон с газом Монооксид азота 1000ppm, - 5 897 000,00 тенге. |
| 6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства | В медицинской организации Заявителя имеются следующие условия для проведения данного метода: Наличие обученных специалистов: Неонатологи, анестезиолог-реаниматолог, - врачи высшей, первой квалификационной категории. |
| 7. Результаты ОМТ | Доказана клиническая эффективность и безопасность метода при персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Технология включена в клинический протокол РК по лечению стойкого фетального кровообращения/ персистирующей легочной гипертензии у новорожденного в качестве основного симптоматического лечения. Технология представлена в тарификаторе ГОБМП и ОСМС без учета стоимости газовой смеси. Высокая стоимость газовой смеси диктует необходимость ее включения в расчеты действующего тарифа. |

iNO

ДИ

PPHN/ ПЛГ

FDA

ЭКМО

ОИТН

БPD

Вдыхание окиси азота

Доверительный интервал

Персистирующая (Постоянная) легочная гипертензия у новорожденных

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Отделение интенсивной терапии новорожденных

Бронхолегочная дисплазия



1. Описание заболевания

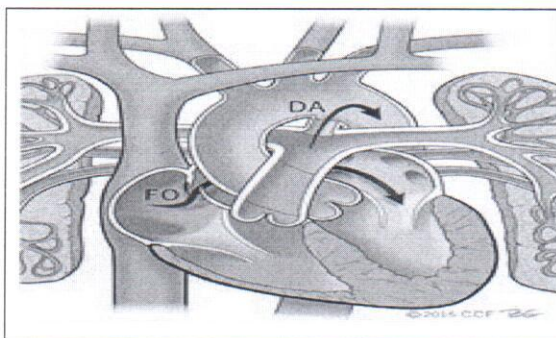
1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Персистирующая легочная гипертензия новорожденного (PPHN) определяется как нарушение нормального кровообращения, которое происходит после рождения. Это синдром, характеризующийся выраженной легочной гипертензией, которая вызывает гипоксемию, вторичную по отношению к шунтированию крови справа налево в овальном отверстии и артериальном протоке¹. Это обычно происходит у доношенных детей или детей, которые родились в возрасте 34 недель и более. Это состояние также известен, как постоянная легочная гипертензия у новорожденного (PPHN) и / или синдром постоянного кровообращения плода.

При недоношенности рассматриваемое заболевание встречается довольно редко. Это объясняется тем, что гладкая мышечная ткань, окружающая легочные артериолы, формируется лишь на 28-й неделе беременности, а газообмен осуществляется через плаценту, при этом больший процент крови проникает в аорту непосредственно из правого желудочка через боталлов проток.

Хотя **причина PPHN** неизвестна, определенные факторы увеличивают риск развития PPHN у ребенка. Эти факторы включают в себя:

- Мекониевая аспирация - это происходит, когда ребенок вдыхает свой меконий (с или без асфиксии)
- Инфекционное заболевание
- Респираторный дистресс-синдром (RDS) или пневмония или сепсис (дезадаптация легочной сосудистой системы) - это затруднение дыхания возникает у детей, у которых легких развиты не полностью
- Реконструированная легочная сосудистая сеть (недоразвитие) с нормальной паренхимой легкого (первичная или идиопатическая); или гипоплазия легких (недоразвитие) из-за олигогидрамниоза или врожденной диафрагмальной грыжи (CDH) или внутренней обструкции (полицистемия с гипервязкостью)
- Недостаток кислорода до или во время родов.



При PPHN сосуды легких открываются недостаточно, вызывая «противодавление» и сердце продолжает использовать «внутриутробные» (до рождения) пути кровообращения. Эти ярлыки (на иллюстрации) - артериальный проток (DA) и овальное отверстие (FO) - позволяют крови с низким содержанием кислорода смешиваться с кровью, перекачиваемой в остальную часть тела ребенка.

В дополнение к этим известным факторам риска недавно было высказано предположение, что перинатальная среда, включая воздействие никотина и некоторых лекарств, ожирение и

¹ <https://emedicine.medscape.com/article/898437-overview>



**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 |
| | №310 от 11 октября 2018 г. | 3 из 15 |

Отчет оценки медицинской технологии

диабет у матери, эпигенетика, болевые раздражители и роды при кесаревом сечении, может также повлиять на РРHN².

Симптомы РРHN включают в себя:

- Проблемы с дыханием, такие как учащенное или замедленное дыхание
- цианоз кожных покровов
- верхние и нижние конечности прохладные на ощупь
- Кровяное давление по низкое
- Низкий уровень кислорода в крови³

1.2. Популяция (характеристика, количество). Распространённость/заболеваемость

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (РРHN) наблюдается примерно у 2/1000 живорожденных детей.^{4,5} В 2016 году был (Nakwan H, Chaiwiriawong P.) проведен международный опрос по всему миру по распространенности РРHN. Были опрошены респонденты из 51 стран. Этот опрос показывает, что РРHN широко варьирует по всему миру⁶. Заболеваемость РРHN в Соединенных Штатах составляет примерно 1,9 на 1000 живорождений (0,4–6,8 на 1000 живорождений) и в Великобритании 0,43–6/1000 живорожденных, при этом уровень смертности колеблется от 4% до 33%⁷. Риск смертности у младенцев ≥ 34 недель гестационного возраста при искусственной вентиляции легких оценивается в 5%; приблизительно у 11% развивается хроническое заболевание легких и приблизительно у 9% возникают серьезные неврологические осложнения⁸.

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Легкие степени РРHN с минимальным респираторным дистрессом обнаруживаются в комнате новорожденного. С такими детьми можно управлять с помощью поддерживающей терапии и кислородных добавок. Средняя степень быстро ухудшаться и требуют подачи кислорода для расширения легочной сосудистой системы: искусственной вентиляции легких, вдыхание оксида азота и, в тяжелых случаях, Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Тяжелая гипоксемия и сердечно-легочная нестабильность при РРHN требует поддержки интенсивной терапии. Хотя смертность, связанная с РРHN, значительно уменьшилась с улучшением медицинской помощи, остается потенциальный риск инвалидности, связанной с нервной системой, что требует тщательного наблюдения за больными детьми после выписки.⁹

² <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005>

³ <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16020-persistent-pulmonary-hypertension-in-the-neonate-pphn>

⁴ <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580763>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589551>

⁷ <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16020-persistent-pulmonary-hypertension-in-the-neonate-pphn>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605071>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342684>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

4 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

В Республике Казахстан при стойком фетальном кровообращении/ персистирующей легочной гипертензии у новорожденного (ПЛГН) в качестве основного симптоматического лечения в клиническом протоколе прописан оксид азота (NO). Также монооксид азота прописан в клиническом протоколе «Применение монооксида азота для лечения легочной гипертензии» у взрослых и детей. По информации РЦЭЗ, применение монооксида азота в лечении ПЛГН за 2018 год и 6 мес. 2019 года в информационной системе «Электронный регистр стационарных больных» не зарегистрировано.

2.2. Стоимость/Затраты

Технология представлена в тарификаторе ГОБМП и ОСМС без учета стоимости газовой смеси.

Тарифы на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования *

| № | Полный код услуги | Наименование услуги | Стоимость ** | Формы предоставления медицинской помощи: стационарная помощь | Гарантированный объем бесплатной медицинской помощи (ГОБМП)*** |
|------|-------------------|--|--------------|--|--|
| 1547 | D93.980.051 | Применение монооксида азота в лечении легочной гипертензии (без учета стоимости газовой смеси) | 172600,34 | √ | 1 |

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

Постоянная легочная гипертензия у новорожденных (PPHN) является серьезным и, возможно, фатальным синдромом, характеризующимся устойчивым повышением у плода легочного сосудистого сопротивления при рождении, которому необходимо неотложная помощь. Несмотря на четкую демонстрацию селективных и сильных легочных сосудорасширяющих свойств, только ингаляционная терапия NO была официально одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и Европейским агентством оценки медицины для клинического использования при лечении новорожденных с персистирующей легочной гипертензией. В течение последних десятилетий вдыхаемый NO остается центральной терапией для PPHN.¹⁰

Использование оксида азота в неонатальной практике будет весьма весомым вкладом в снижении перинатальных потерь новорожденных с PPHN при рождении. Вдыхаемый оксид азота(iNO), селективный легочный вазодилататор, снижает потребность в экстракорпоральной

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092344>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

5 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

мембранной оксигенации у доношенных детей¹¹; однако он не улучшает смертность. Остается спорным вопросом по оказанию долгосрочных положительных эффектов на недоношенных детей.¹² Тем не менее iNO предотвращает легочную недостаточность и обладает нейропротекторной способностью.¹³

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

Первые отчеты об использовании вдыхаемого оксида азота были опубликованы в 1991 году. В 1999 году FDA одобрило ингаляционную окись азота (iNO) для использования у детей с RPHN. Это было основой лечения RPHN¹⁴.

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

В отделе детской хирургии Национального научного центра материнства и детства Корпоративном фонде «University Medical Center» имеются следующие условия для проведения данного метода:

- 1) Обученные специалисты: Неонатологи, анестезиолог-реаниматолог, - врачи высшей, первой квалификационной категории
- 2) Необходимая материально-техническая база.

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

Персистирующая легочная гипертензия у новорожденного (RPHN) остается серьезной проблемой для неонатологов, где легочная гипертензия, прогрессирующие легочные сосудистые функциональные и структурные изменения приводят к увеличению легочного сосудистого сопротивления, отказа правого желудочка и смерти. При использовании в качестве ранней спасательной терапии при RPHN вдыхаемый оксид азота может оказывать благоприятное воздействие, что снижает смертность / развитие бронхолегочной дисплазии (BPD). Крупное исследование показало, что лечение вдыхаемым оксидом азота более эффективно у более крупных недоношенных детей.¹⁵ По Post hoc анализам (Van Meurs et al. 2005), у недоношенных детей ППЛГ получивших iNO рожденные с весом более 1000 г показатель смертности и развитие БЛД ниже, чем у рожденных с весом менее 1000 г.¹⁶ Позднее лечение с помощью ингаляций оксида азота у детей, требующих постоянную респираторную поддержку может быть эффективным в снижении смертности / BPD (и продолжительности респираторной поддержки и госпитализации). Есть некоторые свидетельства того, что позднее лечение может быть более эффективным, если его начинать через 7–14 дней, чем через 15–21 день. Раннее профилактическое ингаляционное лечение оксидом азота влияет на снижение смертности / BPD. Величина эффекта такова, что лечение 17 детей вдыхаемой окисью азота предотвратит 1

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564297>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372677>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301538>

¹⁴ <https://www.nature.com/articles/jp201037>

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000352>

¹⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000352>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

| | | |
|--|-----------------------------------|-----------------|
| Отдел оценки медицинских технологий | <i>Номер экспертизы и дата</i> | <i>Страница</i> |
| | №310 от 11 октября 2018 г. | 6 из 15 |
| Отчет оценки медицинской технологии | | |

смерть ребенка и (или) развитие BPD [9]. Лечение 14 детей вдыхаемым оксидом азота предотвратит развитие у одного ребенка тяжелой ИВЛ / перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Вдыхание оксида азота снижает риск черепно-мозговой травмы, определяемый как тяжелое внутримозговое кровоизлияние (IVH), перивентрикулярная лейкомаляция (PVL) или вентрикуломегалия¹⁷.

По данным заявителя, использование оксида азота в неонатальной практике будет весьма весомым вкладом в снижении перинатальных потерь новорожденных с легочной гипертензией при рождении и, следовательно, поспособствует снижению неонатальной смертности в целом.

3.6. Опыт использования в мире

Хотя Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование оксид азота в США в 1999 году, в Европе оно получило одобрение к применению лишь 2007г. Вдыхаемый оксид азота часто используется за пределами лицензионного показания (не по назначению) у недоношенных новорожденных [16]. Есть Европейский регистр ингаляционного оксида азота, который собирает демографические, клинические и терапевтические данные из семи европейских центров iNO терапии для мониторинга клинического использования iNO, выявление побочных эффектов¹⁸.

3.7. Опыт использования в Казахстане

Данная медицинская технология проводилась в рамках мастер - класса (по 024 бюджетной программе) на базе Национального научного центра материнства и детства Корпоративного фонда «University Medical Center». Оксид азота включен в перечень основных лекарственных средств в Клинический протокол диагностики и лечения стойкого фетального кровообращения/персистирующего легочного гипертензии у новорожденного (2016). В КЗГ есть применение монооксида азота в лечении легочной гипертензии (без учета стоимости газовой смеси).

По информации РЦЭЗ, применение монооксида азота в лечении ПЛГН за 2018 год и 6 мес. 2019 года в информационной системе «Электронный регистр стационарных больных» не зарегистрировано.

Закись азота зарегистрирована в *Государственном реестре ЛС, МИ и МТ РК*

| | |
|-----------------------|------------------------|
| Регистрационный номер | РК-ЛС-5№021465 |
| Тип | Лекарственное средство |
| Торговое название | Азота закись |
| Дата регистрации | 25.06.2015г. |
| Срок | 5 лет |
| Дата истечения | 25.06.2020 г. |
| АТХ классификация | (N01AX63) Закись азота |
| Дозировка | Нет данных |
| Лекарственная форма | Газ сжатый |

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675351/>

¹⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219040>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

7 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

3.8. Затраты/Стоимость

Планируемые затраты по данным заявителя на 10 пациентов составляет: балон с газом Монооксид азота 1000ppm, - 5 897 000,00 тенге.

4. Поиск доказательств

4.1. Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: nitric oxide, premature infants, pulmonary hypertension in newborns.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed, Кокрановская библиотека, Медлайн.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 19 лет (с 2000 по 2019 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2000-2016 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

В итоге путем ограничительного фильтра были отобраны 11 высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы), которые соответствуют вышеописанным критериям.

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

С 1 октября 2009 г. по 1 октября 2014 г. Смит Д.П. и Перес Ю.А. (2016) провели ретроспективный обзор новорожденных с РРHN. 24 новорожденным в течение 2,5-6,3 дней подавали iNO. Все дети выжили. Было установлено, что неинвазивный метод iNO является эффективным и хорошо переносимым передовым подходом к лечению РРHN у недоношенных и доношенных детей.¹⁹

В систематическом обзоре рандомизированных исследований iNO (А. Пелиовский и др., 2012), iNO в дозах от 10 до 80 промилле значительно улучшала оксигенацию по индексу оксигенации ($OI = FiO_2 \times \text{среднее давление в дыхательных путях} \times 100 / PaO_2$) по сравнению с плацебо или стандартным лечением (средняя разница между ОИ 45,49 [95% ДИ от 34,66 до 56,3]), а также снижала частоту смерти или потребность в ЭКМО у детей с РРHN (ОР 0,68 [95% ДИ 0,59–0,79]) (7). Эта разница была обусловлена главным образом снижением потребности в ЭКМО (0,63 руб. [95% ДИ от 0,54 до 0,75]) без влияния на смерть (ОР 0,91 [95% ДИ от 0,60 до 1,37]) (7). Терапия iNO не снижала смертность среди детей с врожденной диафрагмальной грыжей (ОР 1,09 [95% ДИ от 0,95 до 1,26]). Раннее начало iNO улучшало оксигенацию без снижения частоты смерти или потребности в ЭКМО по сравнению с началом при $OI > 25$ (8). iNO не влияет на развития нервной системы (ОР 0,97 [95% ДИ от 0,66 до 1,44]). Но при этом отдаленные результаты не были изучены.²⁰

¹⁹ [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cost+effective+use+of+nitric+oxide+in+newborns+Persistent+pulmonary+hypertension+of+the+newborn+\(PPHN\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cost+effective+use+of+nitric+oxide+in+newborns+Persistent+pulmonary+hypertension+of+the+newborn+(PPHN))

²⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299357/>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

8 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

В систематическом обзоре Нимиш Субедара и Криса Дьюхерста (2007) были рассмотрены 11 рандомизированных контролируемых исследований по эффективности вдыхаемого iNO у недоношенных детей, где Кинселла и его коллеги (2006) отмечают эффективность применения iNO у крупных недоношенных детей с массой тела от 1000 до 1250²¹ г. Исследователи рандомизировали 793 недоношенных детей (сроком около 34 недель) которые получили вдыхаемый оксид азота или газообразный плацебо. Средний возраст малышей около 30 ч, средний индекс оксигенации, получавших вдыхаемый оксид азота и контрольные образцы, составлял 5,4 и 5,8 соответственно, а средний курс применения составляла 14 дней. Предварительные анализы в подгруппах показали, что вдыхаемый оксид азота снижал развитие BPD / смерть у более крупных недоношенных детей с массой тела от 1000 до 1250 г (ОР 0,60, 95% ДИ от 0,42 до 0,86), а у детей с массой тела при рождении 750–999 г. оказался менее эффективным. Вдыхание оксида азота снижает риск черепно-мозговой травмы, определяемый как тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние (IVH), перивентрикулярная лейкомаляция (PVL) или вентрикуломегалия (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55-0,98, количество, необходимое для лечения (NNT) 16). Баллард и его коллеги (2006) отмечают, что младенцы, получавшие вдыхаемый оксид азота, были выписаны раньше и получали более короткую терапию для респираторной поддержки и дополнительного кислородного лечения, что предполагает менее тяжелое хроническое заболевание легких (ХЗЛ), а Дэни и его коллеги (2006) считают эффективным оксид азота у недоношенных детей с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, кроме детей весом при рождении <750 грамма [16].

Шах ДМ и Kluckow M. (2011) рассмотрели из акушерской и неонатальной базы данные 10 младенцев с признаками РРHN. Из всех детей, которые получали терапию iNO умерли двое детей. Выживаемость до выписки составила 69%. Авторы считают, что наблюдается улучшение РРHN после лечения iNO²².

Gonzalez A. et al. (2010) исследовали 56 новорожденных с умеренной дыхательной недостаточностью, где 28 новорожденным после рождения до 48 ч подключили iNO. У 7 с iNO (25%) по сравнению с 17 без iNO (61%) ОI > 40 (P <0,05). В группе iNO среднее значение ОI значительно уменьшилось с 22 (исходный уровень) до 19 через 4 часа (P <0,05) и оставалось ниже с течением времени: 19 (12 часов), 18 (24 часа) и 16 через 48 часов. Напротив, ОI увеличился в контрольной группе и оставался значительно выше, чем в группе раннего iNO в течение первых 48 ч исследования: 22 (исходный уровень), 29, 35, 32 и 23 через 4, 12, 24 и 48 ч соответственно (P <0,01). Из 17, 6 контрольных пациентов, у которых развился ОI > 40, были успешно пролечены далее iNO. 9 из оставшихся 11 контрольных пациентов и 6 из 7 пациентов с iNO, у которых ОI > 40, несмотря на использование iNO добавили высокочастотную колебательную вентиляцию (HFOV). 1 пациент из группы iNO и 2 из контрольной группы умерли. Авторы считают, что раннее применение iNO у новорожденных с умеренной дыхательной недостаточностью улучшает оксигенацию и снижает вероятность развития тяжелой гипоксической дыхательной недостаточности.²³

²¹ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa060442?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

²² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309877>

²³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890345>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

9 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

В Японии было проведено общенациональное исследование (Shiraisi J. et al., 2019) по использованию iNO у крайне недоношенных детей. Анкетный опрос проводился с мая по сентябрь 2015 года. Анкеты о лечении РРHN с iNO были отправлены в 213 перинатальные медицинские центры (РМС), которые имели оборудование iNO в Японии. В общей сложности 143 из 213 РМС предоставили ответы (67,1%). По данным анкет, ингаляционная окись азота использовалась преимущественно у крайне недоношенных детей в качестве ранней спасательной терапии РРHN.

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

Обширные подтверждающие данные демонстрируют общую безопасность и эффективность iNO при гипоксемической дыхательной недостаточности у доношенных новорожденных, о чем свидетельствует одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США. Gaudard P et al. (2018) провели многоцентровое проспективное обсервационное исследование 236 пациентов: 117 взрослых и 81 детей с ЛГ, связанной с кардиохирургией, и 38 новорожденных с РРHN. Вдыхание NO было начато до поступления в ОИТ в 57%, 12,7% и 38,9% с начальной дозой 10 (10, 15) частей на миллион, 20 (18, 20) частей на миллион и 17 (11, 20). ч / млн и средняя продолжительность введения 3,9 (1,9, 6,1) дня, 3,8 (1,8, 6,8) дня и 3,1 (1,0, 5,7) дня, соответственно, для взрослого населения, детской кардиологической группы и новорожденных. Лечение проводилось с применением синхронно с ИВЛ. Доза постепенно снижалась до отмены в 86% случаев в соответствии с обычной процедурой. Неблагоприятные события включали эффект отмены для 3,4% (95% доверительный интервал [ДИ], 0,9% -8. 5%) взрослых, 1,2% (95% ДИ, 0,0–6,7%) детей и 2,6% (95% ДИ, 0,1–13,8%) новорожденных и метгемоглобинемия превысила 2,5% для 5 из 62 наблюдаемых пациентов. Также были применены другие вазодилататоры были в комбинации с NO у 23% взрослых, 95% детей и 23,7% новорожденных. Пребывание в ОИТ составило соответственно 10 (6, 22) дней, 7,5 (5,5, 15) дней и 9 (8, 15) дней, а смертность в ОИТ составила 22,2%, 6,2% и 7,9% для взрослых, детей и новорожденных соответственно. Это исследование подтверждает безопасность терапии NO в 3 популяциях с низким уровнем эффекта отмены. Постепенная отмена NO в сочетании с легочными вазодилататорами является текущей практикой в этой группе населения. Использование NO-устройств последнего поколения позволило добиться хорошего соответствия рекомендациям.²⁴ Hascoet Y.M. et al. (2005) тоже считают безопасным iNO у недоношенных детей, но не приводит к значительному улучшению интактной выживаемости на 28-й день.²⁵ Кондури и его коллеги при длительном наблюдении за младенцами, получившими в ранние сроки iNO при РРHN, отметили нарушение развития нервной системы примерно у 25% детей и нарушение слуха примерно у 23%.²⁶

В исследованиях Chotigeat U и его коллег (2007) 55 новорожденным с РРHN, где назначили вдыхание оксида азота в качестве стандартной терапии пациентам с двумя показателями

²⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341967>

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haskoet+J.M.%2C+Fresson+J.%2C+Claris+O.+et+al.+Safety+and+efficacy+of+nitric+oxide+therapy+in+premature+infants.>

²⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307536>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

10 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

оксигенации> или = 20 с интервалом не менее 30 минут после применения аппарата искусственной вентиляции легких. Вдыхание оксида азота значительно улучшило индекс оксигенации, отношение артериального альвеолярного напряжения кислорода ($a / A O_2$) и градиент альвеолярного артериального кислорода у выживших через один час после лечения. Самое раннее улучшение насыщения кислородом было в течение десяти минут. Выживаемость составила 76,4 %. При введении оксида азота не было острых осложнений. При длительном наблюдении были обнаружены хронические заболевания легких, замедленное развитие и тяжелая потеря слуха. Авторы считают, что вдыхаемый оксид азота следует применять на ранних стадиях при тяжелой гипоксической дыхательной недостаточности с постоянной легочной гипертензией новорожденного и может улучшить показатели выживаемости без каких-либо серьезных непосредственных побочных эффектов.²⁷

Радулов Р et al. (2016) представили шесть детей с РРНН, получавших лечение iNO. По данным авторов, клинический эффект препарата был быстрым, а гемодинамика стабилизировалась. Все дети выжили без побочных эффектов и с лучшим результатом со стороны нервной системы²⁸.

Наличие нарушений развития нервной системы и болезней может отражать тяжесть основных заболеваний, с которыми сталкиваются эти дети, а не осложнения iNO или ЭКМО.

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

Angus DC et al. (2003) в РКИ провели моделирование по методу Монте-Карло, чтобы получить оценки различий в затратах и эффективности iNO за 1 год. Эффективность выражалась при выживании с поправкой на качество, предполагая, что качество жизни = 1 без сопутствующей патологии, 0,7 с 1 сопутствующей патологией и 0,49 ($0,7 \times 0,7$) с 2 сопутствующими заболеваниями и построили базовый случай. По данным результатов, iNO был и более эффективным, и недорогим (экономия- 1880 долларов, несмотря на расходы общие расходы на применение данной технологии в 5150 долларов, и уменьшается потребность в ЭКМО), с 84,6% вероятности того, что коэффициент рентабельности был лучше, чем 100 000 долларов за год с поправкой на качество. Авторы считают, что с точки зрения общества США, iNO имеет благоприятный профиль экономической эффективности в центрах ЭКМО и в местных больницах.²⁹

По данным Lorch SA et al. (2004) добавление iNO в схему лечения РРНН увеличило стоимость лечения младенца в среднем на 1141 доллар, главным образом из-за увеличения количества дней искусственной вентиляции легких. Использование iNO привело к спасению жизней на 3,4% больше и увеличению средней полезности на одного ребенка на 6%. Коэффициент дополнительной рентабельности составил 33 234 долл. США за спасенную жизнь и 19 022 долл. США за год с поправкой на качество жизни. Модель была устойчива к изменениям вероятностей исхода, стоимости и переменных полезности. Только 3,6% исследований с использованием вероятностного анализа чувствительности показали, что

²⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375630>

²⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370497>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654609>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

11 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

iNO дороже, чем обычная терапия, тогда как 35,7% испытаний показали, что iNO дешевле и эффективнее, чем обычное лечение. Авторы считают, что с точки зрения общества iNO не экономичен.

Во время госпитализации ребенка существуют критические моменты времени, которые могут повысить эффективность и, следовательно, стоимость лечения для этой группы пациентов. Нимиш Субедар и Крис Дьюхерст (2007) тоже считают, что iNO является одним из самых дорогих методов лечения, используемых в лечении новорожденных, и это вызывает вопросы относительно его экономической эффективности.

Кесслер М (2012) тоже придерживается мнения, что рациональное использование этого дорогостоящего лечения позволит максимизировать затраты: извлечь выгоду и избежать потенциального воздействия неизвестных побочных эффектов³⁰.

Kilchemmann FC et al. (2016) рассчитали дополнительные показатели эффективности затрат (ICER), провели детерминистический анализ чувствительности и оценили вероятностное влияние на бюджет с использованием программного обеспечения TreeAge Pro Healthcare 2014 для определения эффективности затрат вдыхаемого азота оксида в лечении дыхательной недостаточности, связанную с легочной гипертензией на новорожденных по сравнению с обычной медицинской помощью. Ежегодно 7 новорожденных и более с PPHN проходящих лечение оксидом азота обходятся менее дорого, чем перевод в более сложную единицу.

С точки зрения чилийской региональной больницы, включение вдыхаемого оксида азота в лечение неонатальной дыхательной недостаточности в большинстве случаев является оптимальной альтернативой. Большинство неонатальных центров Таиланда (Khorana M., 2011) считают, что вдыхание оксид азота является дорогостоящим и недоступным³¹.

По данным Carlos Augusto Cardim de Oliveira et al (2000), ингаляционная терапия с NO дешевле чем ЭКМО; стоимость лечения 3 пациентов с ЭКМО эквивалентна стоимости системы для доставки NO еще нескольким пациентам³². Бибан П. (2004) тоже считает, что использование iNO у новорожденных с PPHN снижает потребность в ЭКМО.³³ По анализам Кондури и его коллег, раннее использование iNO снижает сроки госпитализации и снижает стоимость лечения доношенных / поздних недоношенных детей с гипоксической дыхательной недостаточностью (HRF), связанные с легочной гипертензией.³⁴

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

Материалы по стандартной операционной процедуре, описывающие социальные, правовые и этические аспекты метода заявителем не представлены.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности

³⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24027689>

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22043756>

³² <https://pdfs.semanticscholar.org/6d8f/1252bed8f5433c917f6d9e24ad7366893672.pdf>

³³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173704>

³⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853867>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

12 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

1. Использование iNO, особенно в ранние сроки повышает показатель выживаемости новорожденных РРНН (76,4%), снижает риск развития тяжелой гипоксической дыхательной недостаточности, и потребность в ЭКМО.

2. Применение iNO эффективно не только в отношении доношенных, но и у недоношенных новорожденных РРНН с весом более 1000 г.

3. Доказана общая безопасность iNO при гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных. Предполагается, что наличие нарушений развития нервной системы и нарушения со стороны других органов является отражением тяжести основных заболеваний, а не осложнениями вмешательства.

5.2. Выводы об экономической эффективности

Несмотря на то, что ингаляционная терапия с NO считается дорогостоящим методом лечения, однако, раннее использование iNO снижает сроки госпитализации и снижает стоимость лечения в дальнейшем, снижает потребность в ЭКМО и имеет благоприятный профиль экономической эффективности.

5.3. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода:

- без цвета и без запаха
- быстрое действие, полный ответ обычно в течение минуты
- безопасность
- короткое время экспозиции
- нет системных побочных эффектов из-за немедленной инактивации путем сочетания с гемоглобином с образованием метгемоглобина

Недостаток метода:

- высокая стоимость
- короткая продолжительность эффекта, требует постоянного применения, при необходимости длительного применения
- требует громоздких переносных цистерн для амбулаторного использования
- абстинентный синдром, состоящий из ухудшения гемодинамики и газообмена, создает потенциальное препятствие для длительного использования

5.4. 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



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

13 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

1. Kate A Tauber, MD. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) Updated: Sep 03, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/898437-overview>
2. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né : rôle de l'environnement périnatal. March 2013, Pages 169-177 March 2013, Pages 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213613000077?via%3Dihub>
3. Jayasree Nair MBBS, MD Satyan Lakshminrusimha MD Update on PPHN: Mechanisms and treatment. March 2014, Pages 78-91 March 2014, Pages 78-91. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.004>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580763>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014600051300133X?via%3Dihub>
4. Ann R Stark, MD. Eric C Eichenwald, MD. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580763>
6. Nakwan H, Chaiwiriawong P. Международный опрос по поводу хронической легочной гипертензии у новорожденного : необходимость в научно обоснованном лечении. 2016 сент. 16; 9 (3): 243-50. doi: 10.3233 / NPM-16915133. PMID: 27589551. DOI: 10.3233 / НМП-16915133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589551>
7. Сатьян Лакшминрусимха, Мартин Кесслер. Persistent Pulmonary Hypertension in the Neonate (PPHN). American Academy of Pediatrics. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16020-persistent-pulmonary-hypertension-in-the-neonate-pphn>
8. Clark R.H. Epidemiology of respiratory failure in newborns born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. J Perinatol. 2005; 25 : 251–257. doi: 10.1038 / sj.jp.7211242. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605071>
9. Mamta Fuloria, Judy L. Aschner. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. August 2017. 220-226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342684>
10. Abman SH. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2013;218:257-76. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092344>
11. Nicoletta Iacovidou, Aggeliki Syggelou, Vassilios Fanos, Theodoros Xanthos. The use of Sildenafil in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Review of the Literature. Volume 18, Issue 21, 2012. DOI: 10.2174/1381612811209023034 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564297>
12. Maria Carmela Muraca, Simona Negro. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure. 28 Feb 2012, Published online: 12 Mar 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372677>
13. Lauren Love; Wanda Bradshaw. Efficacy of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Neonates. 12(1):15–20, FEBRUARY 2012. DOI: 10.1097/ANC.0b013e318242ddfc. PMID: 22301538. Issn Print: 1536-0903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301538>
14. R H Clark, R L Ursprung, M W Walker, D L Ellsbery & A R Spitzer. The changing pattern of inhaled nitric oxide use in the neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2010; 30 : 800–804. doi: 10.1038 / jp.2010.37. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

14 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

<https://www.nature.com/articles/jp201037>

15. Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure. Krisa P. Van Meurs, M.D., Linda L. Wright, M.D., Richard A. Ehrenkranz, M.D. et al. N Engl J Med 2005 353 13–22. [PubMed] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000352>

16. Nimish Subhedar and Chris Dewhurst. Is nitric oxide effective in preterm infants? Sept. 2007; 92 (5): F337-F341. doi: 10.1136 / adc.2006.107490. PMID: 17712184
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000352>

17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2675351/>

18. Chris Dewhurst, Hafis Ibrahim, Sylvia Göthberg, Baldvin Jónsson, Nimish Subhedar, Use of inhaled nitric oxide in the new born period: results from the European inhaled nitric oxide registry. 04 May 2010. doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01722.x.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219040>

19. Smith D.P., Perez J.A. Noninvasive inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A single center experience. 2016 май 19; 9 (2): 211-5. doi: 10.3233 / NPM-16915092. PMID: 27197931. DOI: 10.3233/HMP-16915092

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cost+effective+use+of+nitric+oxide+in+newborns+Persistent+pulmonary+hypertension+of+the+newborn+\(PPHN\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cost+effective+use+of+nitric+oxide+in+newborns+Persistent+pulmonary+hypertension+of+the+newborn+(PPHN))

20. A. Pellwsky. Inhaled nitric oxide use in newborns. 2012 Feb; 17 (2): 95–97.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299357>

21. John P. Kinsella, M.D., Gary R. Cutter, Ph.D., William F. Walsh, M.D., Dale R. Gerstmann, M.D., Carl L. Bose, M.D., Claudia Hart, M.D., Kris C. Sekar, M.D., Richard L. Auten, M.D., Vinod K. Bhutani, M.D., Jeffrey S. Gerdes, M.D., Thomas N. George, M.D., W. Michael Southgate, M.D. et al. Early Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Respiratory Failure. N Engl J Med 2006 355 354–364. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa060442?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

22. Dharmesh M Shah, Martin Kluckow. Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: Usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). 2011 июнь; 47 (6): 340-5. doi: 10.1111 / j.1440-1754.2010.01982x. Epub 2011 фев 11. PMID: 21309877. DOI: 10,1111 / j.1440-1754.2010.01982.x. [MEDLINE].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309877>

23. A González, J Fabres, I D'Aprémont, G Urcelay, M Avaca, C Gandolfi, J Kattan Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. pages 420–424 (2010).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890345>

24. Gaudard P, Barbanti C, Rozec B, Mauriat P, M'rini M, Cambonie G, Liet JM, Girard C, Leger PL, Ассаф Z, Damas P, Лорон G, Lecourt L, Amour J, Pouard P. Новые методы введения вдыхаемого оксида азота в отделениях интенсивной терапии после кардиохирургических вмешательств или для неонатальных показаний: проспективное наблюдательное исследование. 2018 апр; 126 (4): 1234-1240. doi: 10.1213 / ANE.0000000000002813. PMID: 29341967. DOI: 10,1213 / ANE.0000000000002813. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341967>



**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

№310 от 11 октября 2018 г.

15 из 15

Отчет оценки медицинской технологии

25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haskoet+J.M.%2C+Fresson+J.%2C+Claris+O.+et+al.+Safety+and+efficacy+of+nitric+oxide+therapy+in+premature+infants.>
26. G. Ganesh Konduri, Betty Vohr, Charlene Robertson, Gregory M. Sokol, Alfonso Solimano, Joel Singer, Richard A. Ehrenkranz, Nalini Singhal, Linda L. Wright, Krisa Van Meurs, Eileen Stork, Haresh Kirpalani, Abraham Peliowski, Yvette Johnson. Early Inhaled Nitric Oxide Therapy for Term and Near-Term Newborn Infants with Hypoxic Respiratory Failure: Neurodevelopmental Follow-Up. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307536>
27. Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapattanakul Bt. Inhalation of nitric oxide in newborns with severe hypoxic respiratory failure. 2007 Feb.; 90 (2): 266-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375630>
28. Radulova P, Vakrilova L, Slancheva B, Marinov R, Zlatkov V. TREATMENT WITH INO OF INFANTS WITH PPHN. Jan 2016, 55(4):58-64]. PMID:29370497. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370497>
29. Derek C. Angus, Gilles Clermont, R. Scott Watson, Walter T. Linde-Zwirble, Reese H. Clark, Mark S. Roberts. Cost-Effectiveness of Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Neonatal Respiratory Failure in the United States. <https://pediatrics.aappublications.org/content/112/6>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654609>
30. Кесслер М. Руководство по рациональному и экономически эффективному использованию iNO-терапии у доношенных и недоношенных детей. J Clin Neonatol. Apl 2012; 1 (2): 59-63. doi: 10.4103 / 2249-4847.96739. PMID: 24027689. PMCID:PMC3743146. DOI: 10.4103 / 2249-4847.96739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24027689>
31. Khorana M, Yookaseam T, Layangool T, Kanjanapattanakul Bt, Paradeevisut H. Результат орального силденафила терапии на постоянной легочной гипертензии от новорожденных в Королеве Сириkit Национального института здоровья ребенка. 2011 авг; 94 Suppl 3: S64-73. PMID: 22043756. [MEDLINE] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22043756>

**Главный специалист-аналитик
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Ведущий специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Руководитель ЦРИЛСиМТ

Г. Мухаметжанова

Ж. Салпынов

З. Жолдасов

А. Табаров