

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МЕДИАСТИНИТА

Ю.А. Пархисенко\*, И.В. Юргелас\*, О.И. Денисова\*\*

\* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

\*\* ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1»

В данной статье проведен фармакоэкономический анализ лечения больных острым медиастинитом на этапе пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Переход на современные средства нутритивной поддержки, органоспецифическая направленность искусственного лечебного питания, оптимизация схем антимикробной терапии, микробиологических исследований и мониторинга микрофлоры позволил в основной группе больных существенно повысить показатели выживаемости в сравнении с группами контроля.

### ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия характеризуются повышением интереса научной общественности и практикующих врачей к экономической эффективности лекарственной терапии [1-4]. Во всем мире фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных средств, а результаты таких исследований являются обязательными для разработки протоколов лечения различных нозологий, федеральных программ, лекарственных формуляров. В условиях повышающейся стоимости медикаментозного лечения больному и обществу важно знать, насколько оправданы расходы на лечение теми или иными препаратами [5, 6].

Нерациональная фармакотерапия не только имеет низкую клиническую эффективность, но и зачастую является высоко затратной. Однако, сделать подобные выводы в каждом конкретном случае можно только путем применения системного многофакторного анализа, включающего экспертную оценку компонентов фармакотерапии, ее стоимости и эффективности [7, 8, 9].

Проведение фармакоэкономического анализа является достаточно сложным процессом, требующим специальной подготовки, информационной базы, оснащенной автоматизированными программами и т.д. Поэтому самостоятельно осуществить полный фармакоэкономический анализ, учитывающий все составляющие затрат на лечение, в клинической практике зачастую не представляется возможным. Тем не менее, необходимость оценки фармакоэкономических аспектов лечения

и оптимизации фармакотерапии ряда нозологий в настоящее время особенно актуальна.

Чрезвычайный научно-практический интерес представляет проведение подобного анализа лечения больных острым медиастинитом (ОМ) различного генеза – одним из жизнеугрожающих гнойно-септических осложнений, цифры летальности при развитии которого достигают 83,3–90 % [10].

Основными направлениями терапии ОМ наряду с многоэтапными хирургическими вмешательствами, являются адекватная антимикробная терапия и нутритивная поддержка. В ряде случаев причинами смерти больных ОМ являются некорректные неотложные хирургические состояния на фоне тяжелой основной и сопутствующей патологии. Распространение процесса на смежные серозные полости и клетчаточные пространства ведет к образованию глубоких флегмон шеи, острого или подострого пиопневмоторакса с развитием сепсиса, ограниченного или распространенного перитонита, инфекционно-токсического шока. Ограничение дальнейшего распространения инфекции с помощью рациональной антимикробной терапии (АМТ) является чрезвычайно актуальной задачей, давая возможность существенно повысить выживаемость больных при ОМ. Кроме того, ОМ сопровождается глубокими расстройствами системы гомеостаза – стрессовым гиперметаболизмом – гиперкатаболизмом, что требует доставки легко усваиваемых источников энергии и пластических компонентов для синтеза собственного белка. Именно поэтому искусственное лечебное питание (ИЛП) является обязательной составляющей интенсивной терапии ОМ, позволяя относительно физиологично корректировать метаболические расстройства и поддерживать жизнедеятельность организма в критическом постагрессивном периоде.

**Целью исследования** явилась фармакоэкономическая оценка стоимости и эффективности фармакотерапии ОМ при применении различных схем фармакотерапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели создана база данных о фармакотерапии 103 случаев ОМ за период с 1980 по 2005 гг. включительно. Выделены контрольные группы больных за период 1980-1987 гг. (19 случаев) и 1988-2000 гг. (60 случаев) и основная группа за период с 2001 по 2005 гг. (24 случая). Разработаны критерии оценки фармакотерапии, проведен анализ полученных сведений.

Исследование включало ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении в стационаре Воронежской областной клинической больницы №1.

Изучены случаи ОМ, осложнившего повреждения пищевода различного генеза (при травмах груди и шеи, во время лечебных и диагностических манипуляций, повреждения инородными телами), а также послеоперационный период после хирургической коррекции заболеваний пищевода и желудка (злокачественные новообразования пищевода и кардиального отдела желудка с переходом на абдоминальный и нижнегрудной отделы пищевода; фиксированные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; синдром портальной гипертензии, осложненный кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода).

При этом анализировались и оценивались следующие единицы наблюдения:

1. Перечень антимикробных препаратов (АМП).
2. Перечень препаратов, использованных для нутритивной поддержки (НП).
3. Среднесуточные дозы препаратов (АМП и НП).
4. Стоимость отдельных компонентов АМТ и НП.
5. Суммарная суточная стоимость АМТ и НП.
6. Исход лечения ОМ.
7. Летальность при тех или иных схемах фармакотерапии.
8. Разница суточной стоимости эффективной и неэффективной фармакотерапии.

### Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что за период 1980–2000 гг. и за период 2001–2005 гг. группы лекарственных средств, применявшиеся в фармакотерапии ОМ, существенно не изменились. Они включали инфузионные растворы, кардиотоники, АМП, препараты для НП, наркотические и ненаркотические

анальгетики и другие. Однако, значимые различия в фармакотерапии за два исследованных временных отрезка имелись по основным направлениям: антимикробной терапии и нутритивной поддержке больных ОМ.

Клиникофармакологический анализ АМТ больных ОМ за период 1980–2000 гг. показал [11], что не было существенных различий в выборе классов АМП, суточных доз и режимов АМТ в зависимости от этиологии ОМ, давности заболевания и других прогностически значимых параметров. Таким образом, с современных позиций противoinфекционной терапии у хирургических больных [12, 13] тактика АМТ ОМ носила хаотичный эмпирический характер. Из 293 схем моно- и комбинированной АМТ 163 (55,6%) схемам присвоен статус нерациональных по выбору препаратов. Среди схем монотерапии нерациональными были признаны 98,9% ввиду назначения препаратов пенициллинового ряда, аминогликозидов, сульфаниламидов, диоксилина и крайне редко – линкозамидов, хлорамфениколов, тетрациклинов, макролидов и прочих АМП.

Нерациональными по выбору препаратов были признаны соответственно 16,8% и 72% схем комбинированной терапии с сочетанием двух и трех препаратов. Речь идет о встретившихся сочетаниях препаратов одной группы – аминогликозидов с аминогликозидами, пенициллинов с пенициллинами, цефалоспоринов с цефалоспоринами, что не расширяло спектр активности, но повышало токсичность комбинации; пенициллинов с сульфаниламидами, что вело к ослаблению бактерицидного эффекта пенициллинов; аминогликозидов с цефалоспоринами I поколения, что повышало риск нефротоксичности, особенно у пожилых и при исходной патологии почек; хлорамфеникола с сульфаниламидами – ввиду антагонизма их действия. Использование в данных комбинациях сульфаниламидов является необоснованным, т.к. большинство клинически значимых возбудителей имеют к ним природную или приобретенную резистентность. Кроме того, сульфаниламиды имеют большое число побочных эффектов, в том числе токсических, что крайне неблагоприятно на фоне тяжелого состояния и массивной фармакотерапии. Включение в комбинированную АМТ аминогликозидов так же недостаточно оправдано в связи с высоким уровнем сформировавшейся антибиотикорезистентности у госпитальных возбудителей, частичной утратой активности в кислой среде гнойного очага. В исследованиях по АМТ бакте-

риального сепсиса показано, что добавление аминогликозидов к другой АМТ не повышало ее эффективность, но при этом значительно возрастала токсичность комбинации [14, 15].

При анализе режима дозирования АМП установлено, что в 65,5% схем суточная доза препаратов составляла менее 50% от рекомендуемой с учетом тяжести состояния, в 30% схем суточная доза составляла от 50% до 90% от рекомендуемой, в 3,1% схем дозирование приближалось к рекомендуемому, то есть от 90% до 100%, а в 1,4% схем дозы АМП превышали рекомендуемые.

Вместе с тем нельзя не отметить, что оценка режима дозирования могла выглядеть более бла-

гополучно, если бы во всех проанализированных случаях указывались данные мониторинга массы тела больных, функции печени, почек в сочетании с показателями уровня и динамики протеинемии и белковых фракций. Данные показатели существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов. Общеизвестно, что у части пациентов данной категории имеют место неблагоприятный социальный и соматический анамнез (пожилой возраст, сахарный диабет, хронический токсический гепатит, цирроз печени, хронический пиелонефрит), прогрессирование нарушений белково-энергетического статуса. В данной ситуации режим дози-

Таблица 1

Результаты клинкофармакологического анализа лечения больных острым медиастинитом в стационаре ГУЗ «ВОКБ №1» (за период 1980 – 2005 гг.)

Объект анализа / режим АМТ	Монотерапия		Комбинированная терапия (сочетание из 2-х АМП)		Комбинированная терапия (сочетание из 3-х АМП)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Схемы</b>	91	31,1	131	44,7	71	24,3	293	100
<b>Нерациональный выбор АМП</b>	90	98,9	22	16,8	51	72,0	163	55,6
<b>Суточная доза от рекомендуемой 1-50%</b>	65	71,4	91	69,5	36	50,7	192	65,5
<b>Суточная доза от рекомендуемой 50-90%</b>	21	23,1	34	26,0	33	46,5	88	30,0
<b>Суточная доза от рекомендуемой 90-100%</b>	4	4,4	4	3,1	1	1,4	9	3,1
<b>Суточная доза выше рекомендуемой</b>	1	1,1	2	1,5	1	1,4	4	1,4
<b>Адекватные схемы</b>	1	1,1	2	1,5	–	–	3	1,0

рования АМП в дозе 60–90% мог быть клинически обоснованным.

Лишь 1,02% (3) схем можно было признать полностью адекватными, что отражено в таблице 1. Полностью соответствовала указанным требованиям к рациональной фармакотерапии с учетом характера и степени тяжести основного заболевания, наличия дополнительных факторов риска монотерапия карбапенемами и комбинированная терапия цефалоспорином IV поколения – цефепимом (Максипимом), в сочетании метронидазолом.

Кроме того, недостаточное внимание уделялось микробиологическим исследованиям, мониторингу микрофлоры при данной нозологии. Напротив, целенаправленными и методичными микробиологическими исследованиями биоматериала от больных ОМ, проводимыми с 2001 г., нам удалось на практике подтвердить теоретические прогнозы и изменить тем самым представления торакальных хирургов о спектре вероятных возбудителей. Более того, изучение современных литературных данных и собственных клинических случаев лечения ОМ за период 2001–2005 гг. позво-

лило разработать практические рекомендации по оптимизации микробиологического мониторинга [16], индивидуализированной и основанной на совокупной информации тактике АМТ ОМ [11].

Анализ затрат на проведение АМТ ОМ в разные периоды времени показал, что ранее использовались относительно дешевые, доступные препараты: бензилпенициллина натриевая соль, ампиокс, ампициллин, гентамицин, канамицин, стрептомицин и другие. Однако, спектр их активности и неадекватное дозирование, с учетом наиболее часто использовавшихся схем терапии, не могли обеспечить достаточной клинической эффективности. Применение более дорогих АМП широкого спектра активности в рекомендуемых дозах (Максипима, Метрогила), значительно увеличило суточную стоимость АМТ, но при этом позволило эффективно воздействовать на очаг инфекции. Стоимость единицы отпуска АМП, входящих в схемы лечения в различные периоды времени, представлены в таблице 2. Для удобства сравнения использованы данные больничной аптеки (цены тендерных поставок АМП) по состоянию на январь 2005 г.

Таблица 2

Стоимость антимикробных препаратов, входящих в схемы лечения острого медиастинита (по ценам на медикаменты 2005 г.)

№ пп	Торговое наименование	Форма выпуска	Стоимость единицы отпуска (руб.)
1	Метрогил р-ор	Фл. 500 мг	11,0
2	Микосист капс.	150 мг № 2	350,0
		100 мг № 28	1717,0
3	Максипим пор.	Фл. 1,0	335,0
4	Ампиокс пор.	Фл.0,5	5,18,0
5	Гентамицин р-ор	Амп. 80 мг	1,2
6	Амикацин р-ор	Амп. 0,5	15,5
7	Цефазолин пор.	Фл. 1,0 г	10,65
8	Оксациллин пор.	Фл. 0,5 г	3,0
9	Канамицин р-ор	Амп. 1 г	4,0
10	Бензилпенициллин пор.	1 млн ЕД	2,5
11	Стрептомицин	1 млн ЕД (1 г)	2,84

Нутритивная поддержка в разные периоды времени так же отличалась как по препаратам выбора, так и по их дозированию, что целиком и полностью соответствовало этапам накопления отечественного [17-24] и мирового [25, 26] опыта по проблемам инфузионно-трансфузионной терапии при расстройствах питания, отраженного в многочисленных руководствах.

В период с 1980 по 2000 гг. в качестве препаратов для белкового питания использовались дорогостоящие, небезопасные, с низким потенциалом коррекции гипопроteinемии средства: свежемороженая плазма, раствор альбумина 10% и 20%, гидролизин, казеина гидролизат, раствор протеина. В настоящее время гидролизаты белков практически исключены из клинической практики в связи с малой эффективностью и большим числом побочных реакций. Высокое содержание гуминовых веществ и аммония способствует развитию тяжелых аллергических реакций. Более

того, отказ от белковых гидролизатов связан с трудностью сбалансирования их состава и сравнительно высокой коммерческой стоимостью. Свежемороженая плазма, кровь, эритроцитная масса, альбумин, протеин также не являются препаратами выбора для парентерального питания, поскольку гидролиз их белковых молекул до аминокислот занимает более 24 суток. При переливании указанных трансфузионных сред до 40% введенных донорских белков покидает сосудистое русло в течение 1-х суток.

В качестве источника углеводов преимущественно использовался раствор глюкозы 5%. В связи с низкой концентрацией последний не может рассматриваться как препарат НП в связи с тем, что для обеспечения суточной потребности необходимо введение чрезмерных объемов раствора, что чревато развитием гипергидратации.

Появление на российском фармацевтическом рынке растворов кристаллических аминокислот

Таблица 3

Стоимость препаратов для парентеральной нутритивной поддержки, входящих в схемы лечения острого медиастинита (по ценам на медикаменты 2005 г.)

Торговое наименование	Содержание основного вещества в 100 мл раствора (г.)	Единица отпуска	Стоимость единицы отпуска, (руб.)
Альбумин р-ор 10%	100,0	Фл. 200 мл	760,0
Аминопептид р-ор	5,6	Фл. 450 мл	225,0
Аминоплазмаль 10%	10,0	Фл. 500 мл	222,0
Аминосол-800	10,6	Фл. 500 мл	150,0
Гидролизат	5,62	Фл. 450 мл	275,0
Инфезол 40	3,94	Фл. 500 мл	240,0
Инфузамин	5,62	Фл. 450 мл	275,0
СЗП	7,5	Фл. 300 мл.	500,0
Протеин	4,8	Фл. 250 мл	750,0
Р-р глюкозы 5%	5,0	Фл. 400 мл	1,32
Р-р глюкозы 10%	10,0	Фл. 400 мл	2,65
Р-р глюкозы 20%	20,0	Фл. 400 мл	5,30
Липофундин МСТ/ЛСТ 10%	10,0	Фл. 500 мл	303,0

нашло закономерное отражение в рекомендательных письмах и составленных на их основе протоколах парентерального питания. С 1998–1999 гг. такие препараты как «Инфезол», «Аминоплазмаль», «Вамин» и другие составили достойную конкуренцию, а затем заменили представителей первого поколения препаратов азотистого питания за счет сбалансированного состава, высокого качества, большей безопасности и эффективности применения. При этом стоимость их не превысила стоимость ранее применявшихся средств (приведенных с корректировкой с учетом инфляции за 20-летний период), что отражено в таблице 3.

Оптимальными донаторами углеводов при парентеральной поддержке справедливо признаны 10% и 20% растворы глюкозы, а в качестве иных энергоносителей – жировые эмульсии II и III поколений (Липофундин МСТ/LCT, Структолипид).

Переход на использование современных сбалансированных растворов аминокислот, высококонцентрированных растворов углеводов, жировых эмульсий последних поколений, комбинированных препаратов водо- и жирорастворимых витаминов и микроэлементных взвесей, установление приоритетных органоспецифических направлений НП и динамики степени нутритивной недостаточности на основе анализа общесоматического и клинико-лабораторного профиля больных ОМ, применение специальных адаптированных смесей для энтерального питания явилось результатом разработки и внедрения в клиническую практику отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 2 и хирургического торакального отделения ВОКБ № 1 «Схемы искусственного лечебного питания в раннем постагрессивном периоде у больных острыми перфорационными и задними послеоперационными медиастинитами» [27].

Энергетическая ценность НП была оптимальной и составляла 3550 ккал/сут лишь за период 2001–2005 гг., минимальной – 2658 ккал/сут – за период 1988–2000 гг., когда затраты на НП были максимальными. Характер кривых метаболического статуса (плато на уровне 1–2 степени на протяжении большей части срока наблюдения) больных за период 1980–2000 гг., морфологически верифицированная в 40% случаев дистрофия паренхиматозных органов позволили присвоить большинству изученных протоколов статус нерациональных как по выбору препаратов (напр., препаратов белкового питания) или пренебрежению некоторыми нутриентами (жировые эмульсии), так и по режиму дозирования.

В таблице 4 отражены основные характеристики АБТ и НП и показатель летальности за различные периоды времени. Учитывая, что максимум летальных исходов приходился на ранний послеоперационный период – период пребывания пациентов в ОРИТ, для сравнения выбраны схемы фармакотерапии больных ОМ в данном отделении. Из представленных данных видно, что при применении оптимизированных схем фармакотерапии за период 2001–2005 гг. летальность больных ОМ сократилась с 61,3% до 41,6% – на 19,7%, что с одной стороны, подтвердило наши теоретические постулаты оптимизации лечения больных ОМ, с другой стороны, явилось поводом к расчету стоимости эффективной фармакотерапии и, соответственно, цены спасенной жизни.

Анализ средней суточной стоимости АМТ и НП (с учетом инфляции за 20-летний период), показал, что за период 1980–2000 гг. наиболее затратную часть лечения составляла нутритивная поддержка (преимущественно, белоксодержащие препараты, гидролизаты белка), на которую приходилось 96,5–98,2% от общей стоимости основных компонентов фармакотерапии. При этом, стоимость АМТ была невысокой и составляла лишь 1,8–3,5% от общей стоимости фармакотерапии (АМТ+НП). По сравнению с периодом 1980–1987 гг., обобщенная стоимость среднесуточных затрат за 1988–2000 гг. возросла в 1,9 раза. В этот период времени в стационаре стали более активно применяться различные белковые препараты, в том числе дорогостоящие (альбумин, СЗП). В дальнейшем, за период 2001–2005 гг., когда в нашу клиническую практику были внедрены современные препараты аминокислот, жировых эмульсий, 10% раствор глюкозы, стоимость среднесуточных затрат на нутритивную поддержку практически вернулась к прежним суммарным выражениям 90-х годов. В то же время, в несколько десятков раз увеличились среднесуточные затраты на АМП, удельный вес которых составил 49,1% от общей стоимости основных компонентов фармакотерапии. При этом, суммарная стоимость основных компонентов фармакотерапии возросла лишь на 3% от затрат предшествующего периода времени.

### Заключение

Таким образом, анализ средней суточной стоимости основных компонентов фармакотерапии ОМ показал, что минимальная эффективность затрат на АМП и НП отмечалась за период 1988–2000 гг., когда среднесуточная стоимость медикаментов была сопоставима с современной, а летальность при этом была выше на 28,4%.

Таблица 4

Характеристика основных компонентов фармакоотерапии острого медиастинита в стационаре ГУЗ «ВОКБ.№ 1» (за период с 1980 по 2005 гг.)

№ пп.	Годы	Характеристика НП			Характеристика АМТ	Летальность		
		Субстраты НП	Состав, г	Калорийность, ккал/сут		Абс.	Отн., %	
1	1980	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГБ</li> <li>• СЗП</li> <li>• Альбумин</li> <li>• Протеин</li> <li>• Глюкоза</li> <li>• Стол 1а, 1б</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Белки – 136,21 ± 8,5</li> <li>• Жиры – 100</li> <li>• Углеводы – 412,16 ± 3,8</li> </ul>	3137,18 ± 93,24	Моноотералия <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ампициллин</li> <li>• Гентамицин</li> <li>• Цефотаксим</li> </ul> Комбинация из 2-х препаратов	3,3 г	10	52,6
	1987							
2	1988	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГБ</li> <li>• СЗП</li> <li>• Альбумин</li> <li>• Протеин</li> <li>• АМК</li> <li>• Глюкоза</li> <li>• Стол 1а, 1б</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Белки – 169,24 ± 5</li> <li>• Жиры – 100</li> <li>• Углеводы – 388,33 ± 8,33</li> </ul>	2658 ± 72,2	8,2 млн ЕД / 1 г	42	70	
	2000							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гентамицин + Метрогил + Цефазолин</li> </ul>
3	2001 – 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АМК</li> <li>• ЖЭ</li> <li>• ЭС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Белки – 236,4</li> <li>• Жиры – 150</li> </ul>	3550	Цефепим + Метрогил	4 г / 1500 мг	10	41,6

**Примечание:** НП – нутритивная поддержка, АМТ – антимикробная терапия, ГБ – гидролизаты белков, СЗП – свежемороженая плазма, АМК – аминокислоты, ЖЭ – жировые эмульсии, ЭС – энтеральные смеси, БПНС – бензилпенициллина натрия соль. Расчетные данные о средней суточной стоимости АМТ и НП представлены в таблице 5.

Средняя суточная стоимость основных компонентов фармакотерапии острого медиастинита в стационаре ГУЗ «ВОКБ № 1» за период с 1980 по 2005 гг. (по ценам на медикаменты 2005 г.)

Годы	Нутритивная поддержка, (руб.)		Антимикробная терапия, (руб.)		Общая стоимость основных компонентов фармакотерапии, (руб.)		Эффективность, %
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1980 – 1987	1339,9 ± 330,7	96,5	49,4 ± 25,5	3,5	1389,3 ± 356,2	100,0	47,4
1988 – 2000	2658,0 ± 72,2	98,2	49,4 ± 25,5	1,8	2707,4 ± 97,9	100,0	30,0
2001 – 2005	1420,5 ± 222,0	50,9	1373,0 ± 670,0	49,1	2793,5 ± 892,0	100,0	58,4

Путем применения научно обоснованных, оптимизированных схем АМТ и НП с подтвержденной в ходе клинической апробации эффективностью за период 2001–2005 гг. удалось сократить сроки пребывания больного в стационаре в целом и в ОРИТ в среднем на 25%, сократить расход АМП и дорогостоящих препаратов крови, уменьшить длительность реабилитационного периода, в среднем на 20% снизить показатели летальности в группе больных ОМ по сравнению с предыдущим 20-летним периодом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекетов А.С. Применение анализа «затраты-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов / А.С. Бекетов // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 2. – С. 49-53.
2. Celeste Gaspari K. The use and misuse of cost-effectiveness analysis / К. Celeste-Gaspari // Soc. Sci. Med. – 1983. – Vol. 17, № 5. – P. 1043-1046.
3. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care / A. Donabedian // Milbank. Mem. Fund. – 1996. – Vol. 44. – P. 1066-1206.
4. Мыльникова И.С. Экономика лекарственной помощи / И.С. Мыльникова, А.П. Тернавский. – М., 2003. – 147 с.
5. Рудакова А.В. Цефалоспорины IV поколения в терапии тяжелых госпитальных инфекций: фармакоэкономические аспекты / А.В. Рудакова // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 9. – С. 33-40.
6. Леонтьев С.Л. Экспертиза фармакотерапии лекарственными средствами, подлежащими оплате из государственных источников финансирования / С.Л. Леонтьев // Актуальные вопросы клинической фармакологии: сб. материалов V Международ. конф. – М., 1998. – С. 58.

7. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ)/под ред. П.А. Воробьева. – М., 2000. – С. 28-48.

8. Яковлев С.В. Модельные фармакоэкономические исследования в антимикробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов / С.В. Яковлев, А.В. Рудакова // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 2. – С. 27-32.

9. Carrin G. Economic evaluation of healthcare interventions: a review of alternative methods / G. Carrin // Soc. Sci. Med. – 1984. – Vol. 19. – P. 1015-1030.

10. Абакумов М.М. Гнойный медиастинит / М.М. Абакумов // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 82-85.

11. Анализ антимикробной терапии острых медиастинитов и возможности её оптимизации / Ю.А. Пархисенко, О.И. Денисова, И.В. Юргелас, Ю.Н. Алимкина // Журнал теоретической и практической медицины. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 263-273.

12. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи / М.Н. Зубков. – М., 2002. – 270 с.

13. Рациональная антимикробная фармакотерапия: рук-во для практикующих врачей / под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М., 2003. – 1008 с.

14. Сидоренко С.В. Инфекции в интенсивной терапии / С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев. – М., 2003. – 208 с.

15. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов – М., 2002. – С. 265-267.

16. Пархисенко Ю.А. Оптимизация микробиологических исследований биологического материала в клинической практике / Ю.А. Пархисенко, О.И. Денисова, И.В. Юргелас // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию юбилею и 50-летию науч.-педагог. и обществ. деятельности д-ра мед. наук, проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, акад. РАЕН и МАИ Мясникова Альберта Дмитриевича. – Курск, 2005. – С. 303-305.
17. Абакумов М.М. Питание больных с повреждением пищевода / М.М. Абакумов, Ф.А. Бурдыга // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1977. – № 5. – С. 24-28.
18. Препараты для парентерального питания / Руководство по клинической трансфузиологии / под ред. Б.В. Петровского. – М.,----- 1979. – С. 202-206.
19. Климанский В.А. Трансфузионная терапия при нарушении питания / В.А. Климанский, И.А. Загреков // Трансфузионная терапия при хирургических заболеваниях. – М., 1984. – 252 с.
20. Искусственное лечебное питание в хирургии пищевода / Г.И. Лыскин, Г.Н. Щербакова, В.А. Андрианов, И.Н. Соловьева // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 10. – С. 54-59.
21. Никитский С.А. Сборник руководящих документов по трансфузионной терапии: методическое пособие для врачей / С.А. Никитский, А.В. Меркулов. – Воронеж, 1995. – 188 с.
22. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии / под ред. А.С. Ермолова, М.М. Абакумова. – М., 2001. – 389 с.
23. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С. Попова, А.Е. Шестопапов, Т.Ш. Тамазашвили, И.Н. Лейдерман. – М., 2002. – 320 с.
24. Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных : метод. письмо / сост. А.В. Бутров, Е.А. Евдокимов, А.Л. Костюченко, И.Н. Лейдерман, В.М. Луфт, Т.С. Попова, В.Б. Хватов, И.Е. Хорошилов, А.Е. Шестопапов. – М., 2003. – 45 с.
25. Barton R. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome / R. Barton, F. Cerra // Chest. – 1989. – Vol. 5. – P. 1153-1160.
26. Ackerman M. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional Support / M. Ackerman, N. Evans, M. Ecklund // Crit. Care Nurs. Clin. of North Am. – 1994. – Vol. 6. – P. 321-340.
27. Пархисенко Ю.А. Коррекция нутритивного статуса у больных острыми перфорационными и задними послеоперационными медиастинитами / Ю.А. Пархисенко, И.В. Юргелас, С.В. Ермоленко // Журнал теоретической и практической медицины – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 416-423.