

УДК 616.24'002'085.33.003

Н.М. Кондрашова, Л.В. Куколь

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,
МООО фармакоэкономических исследований,
Владивостокский филиал

Ключевые слова: фармакоэкономика, пневмония, антибактериальные препараты.

Пневмонии – одна из актуальных проблем пульмонологии. По данным А.Г. Чучалина [18], распространенность пневмоний среди взрослого населения составляет 5'8 на 1000 человек. В США ежегодно регистрируется 2'4 млн случаев внебольничной пневмонии (т. е. у 1,5% населения), по поводу которых совершается около 110 млн врачебных визитов в год [23, 28]. Ежегодные затраты, связанные с диагностикой и лечением пневмонии, составляют около 5 млрд долларов США. Около 80% больных получают амбулаторное лечение, стоимость которого приближается к 1 млрд долларов США (10% этих затрат приходится на антибактериальную терапию); в госпитализации ежегодно нуждаются более 600 000 человек [20, 21]. Пневмонии находятся в ряду ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний, занимая шестое место среди причин общей смертности в развитых странах [15, 23, 29]. В России к середине 90'х годов XX века этот показатель достиг 18 на 100 000 населения [18].

В нашей стране экономические исследования в медицине делают первые шаги, в то время как за рубежом они активно проводятся на протяжении десятилетий. Во Франции с 1997 г. ни один новый препарат не допускается к применению без фармакоэкономической оценки. В Австрии включение препарата в перечни лекарственных средств для обеспечения населения без экономического обоснования невозможно. Авторитетная американская организация ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research) проводит регулярные конференции по проблемам фармакоэкономики.

В настоящее время экономические исследования, посвященные лечению инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в нашей стране немногочисленны. Большинство из них посвящены внебольничной пневмонии, однако встречаются работы, в которых анализируются экономические аспекты терапии острого и хронического бронхитов [3, 4, 7, 10, 16, 27], а также госпитальной пневмонии [8, 23, 29].

Пневмония, как и другие инфекции нижних дыхательных путей, являются основным показанием к назначению антибиотиков. Доля антибактериальных препаратов в структуре всех выписываемых средств состав-

ляет от 3 до 25% [11], а расходы стационаров на антиинфекционные препараты – 50'60% [25, 28]. Антибиотики относятся к наиболее дорогостоящим лекарствам. Затраты на антибактериальные препараты весьма значительны, что определяет актуальность изучения эффективных схем лечения, отличающихся экономической рентабельностью.

По оценкам специалистов, в 20% случаев антибактериальная терапия оказывается безуспешной, что требует замены антибиотика (порой количество заменяемых средств более пяти) [22]. Нерациональное применение антибиотиков приводит к удорожанию лечения за счет его коррекции при неэффективности, как правило, более дорогим препаратом, повторных визитов к врачу, дополнительно назначаемых обследований, увеличения длительности лечения и затрат на выплаты по листкам нетрудоспособности. Нельзя забывать и о лечении побочных эффектов антибиотикотерапии как источнике дополнительных расходов [12, 23].

Следует различать понятия стоимость антибиотика и стоимость антибактериальной терапии. Под стоимостью антибиотика подразумевается его закупочная цена (цены на антибактериальные препараты у организаций по оптовой продаже лекарственных препаратов, в аптеках). Понятие «стоимость антибактериальной терапии» гораздо шире, оно включает в себя несколько позиций:

1. Закупочная стоимость антибиотика.
2. Стоимость введения препарата:
 - а) *специальные медицинские принадлежности: шприцы, иглы, системы для инфузионных растворов, дезинфектанты и др.,*
 - б) *стерилизация,*
 - в) *затраты рабочего времени среднего медицинского персонала,*
 - г) *утилизация шприцев, игл и других расходных материалов.*
3. Стоимость пребывания пациента в стационаре по поводу основного заболевания и его осложнений.
4. Стоимость консультаций специалистов.
5. Стоимость дополнительного лечения при клинической неэффективности.
6. Стоимость дополнительного лечения при возникновении нежелательных реакций.
7. Стоимость лабораторных и диагностических исследований:
 - а) *микробиологические исследования (выделение и идентификация возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам),*
 - б) *терапевтический лекарственный мониторинг (при применении ванкомицина, аминогликозидов и т.п.),*
 - в) *клинические и биохимические анализы,*
 - г) *инструментальные методы исследования.*
8. Стоимость лечения пациента в амбулаторных условиях (долечивание).

Одной из точек приложения фармакоэкономического анализа является обоснование экономической целесообразности применения тех или иных групп

антибактериальных препаратов по результатам уже проведенных ранее рандомизированных клинических испытаний. Так, M.P. Fink et al. [23] проанализировано рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование по сравнению результатов лечения госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией ципрофлоксацином и имипенемом/циластатином. Стоимость терапии ципрофлоксацином оказалась более низкой. Отмечена устойчивая тенденция и к лучшим исходам в группе ципрофлоксацина. Факторами, предрасполагающими к положительному исходу, были отсутствие искусственной вентиляции легких, низкие баллы по шкале APACHE, отсутствие инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*. В одном из центров, участвовавших в исследовании, провели анализ частоты клинических неудач и их стоимости. В группе ципрофлоксацина дополнительная антибактериальная терапия потребовалась 21% пациентов, в группе имипенема — 50% пациентов. Общая стоимость дополнительной антибиотикотерапии в группе ципрофлоксацина была в 4 раза ниже, чем в группе имипенема. Сроки госпитализации были ниже в группе ципрофлоксацина. Общая стоимость курса терапии в группе ципрофлоксацина оказалась на 25% ниже, чем в группе имипенема. В данном исследовании ципрофлоксацин был признан лидирующим препаратом.

Важным показателем, который может повлиять на выбор антибиотика, является «стоимость/эффективность». О.И. Карпов и др. [6] предлагают рассчитывать две его разновидности — базовый и интегральный индексы. Значение первого заключается в том, что он позволяет произвести скрининговую оценку экономической эффективности любого антибиотика при данной патологии еще до начала лечения. В его числителе располагают стоимость лекарственного лечения, в знаменателе — процент успешного лечения. Этот индекс позволяет ориентировочно установить наиболее привлекательные по эффективности и стоимости антибиотики. Интегральный же индекс учитывает еще и затраты на проведение курса повторной антибиотикотерапии, ликвидацию побочных эффектов, т.е. все дополнительные затраты на медикаментозное лечение, а также расходы на госпитализацию. Интегральный показатель важен для оценки экономической эффективности антибиотиков в конкретном исследовании. Таким образом, базовый и интегральный показатели по-разному ставят предпочтения в рациональном выборе антимикробной терапии.

Большинство авторов предпочитает более простой и доступный путь фармакоэкономического анализа — исследование/наблюдение (как ретроспективное, так и проспективное) [12, 14, 24].

Экспериментальное проспективное фармакоэкономическое исследование подразумевает активное вмешательство в лечебно-диагностический процесс (внесение изменений и дополнений в обычную традиционную схему лечения). Этот более сложный путь поиска эффективных и экономически выгодных лечебных программ практически не встречается при оценке терапии ИНДП. К.Н. Сазановым и др. в 2000 г. была предпри-

нята попытка определить экономическую эффективность альтернативного метода введения антибиотиков и других препаратов при лечении пневмонии. Предложен новый способ доставки лекарственных препаратов непосредственно в очаг воспаления путем высокочастотной инфузии, что, по мнению авторов, позволяет купировать симптомы пневмонии в течение 3 суток, чем достигается значительная экономия финансовых средств и сокращение срока нетрудоспособности, оптимизируется исход пневмонического процесса. Недостатком данного сообщения является отсутствие перечня затрат и критериев клинической эффективности, включенных в анализ, что затрудняет использование результатов исследования.

Экономические показатели антибактериальной терапии стали привлекать к себе пристальное внимание относительно недавно, что вызвано неуклонным ростом расходов на здравоохранение, его недостаточным финансированием, самостоятельным планированием хозяйственной деятельности лечебными учреждениями, увеличением количества антибиотиков на рынке. Фармакоэкономический анализ рациональной антибиотикотерапии целесообразно проводить с использованием препаратов, произведенных и апробированных в соответствии с международными стандартами. В настоящее время чаще всего при анализе экономической эффективности сравниваются более дешевые антибиотики старого поколения с более дорогостоящими новыми [7, 9, 18, 26, 29]. Практически во всех исследованиях традиционные представления о дешевизне «старых» антибактериальных средств (бензилпенициллин, ампициллин, ко-тримоксазол) не оправдываются даже при самом приблизительном экономическом подсчете. Безусловно, важен анализ и отдаленных последствий лечения, который в работах российских исследователей не встречается. Но подобные исследования, проведенные в других странах, свидетельствуют о том, что новые антибиотики обладают наиболее адекватным соотношением «стоимость/эффективность» и с учетом отдаленных последствий [18, 22].

Более сложный путь фармакоэкономических исследований — анализ решений как способ математического моделирования клинических ситуаций, который состоит в разделении на блоки сложных процессов для последующего анализа каждого блока, с построением так называемого «дерева решений». С целью выполнения экономической оценки производится расчет ожидаемых расходов по каждому блоку [1, 29]. Данный метод фармакоэкономического анализа имеет ряд преимуществ: прогнозирование предполагаемых затрат и последствий с расчетом промежуточных результатов, что особенно важно в условиях недостаточного финансирования здравоохранения. Так, Ю.Н. Поповой и др. [11] на основе анализа 150 историй болезни пациентов с амбулаторной пневмонией было построено «дерево болезни», где оценивались эффективность терапии, вероятные затраты на одного больного с учетом закупочной стоимости стартового препарата, стоимость терапии

второго ряда, стоимость госпитализации и т.д. Автором проанализирована модель течения внебольничной пневмонии, на основе которой определены препараты с наилучшим показателем «стоимость/эффективность» в условиях бюджетного финансирования. Сравнение используемых в реальной практике препаратов выявило, что с позиции этого показателя более предпочтительна терапия амоксициллином/клавулановой кислотой и макролидами (рокситромицин). Результаты исследования в дальнейшем были использованы в разработке стандартов лечения внебольничной пневмонии и позволили направить высвобожденные средства на закупку антибиотиков для терапии тяжелых инфекций в стационаре.

Более упрощенный, без проведения полного анализа решений подход к прогнозированию расходов на приобретение пероральных противомикробных средств применили М.Б. Богданов и Т.В. Черненко [4]. Прочитывалась экономическая эффективность предполагаемых закупок антибиотиков на основании чувствительности к ним возбудителей внебольничных пневмоний путем создания модели. В ней при определении стоимости лечения учитывали цену стартового препарата и расходы на приобретение второго антибиотика в случае неэффективности первого. Результаты данного исследования ставят под сомнение широко распространенную точку зрения, согласно которой малая эффективность старых антибиотиков компенсируется их низкой стоимостью. Однако подобная попытка использовать данные микробиологического мониторинга для прогнозирования стоимостных характеристик различных режимов антибактериальной терапии, как и любое моделирование, сталкивается с рядом вопросов. Часть из них касается того, насколько полно и адекватно параметры, используемые в модели, позволяют оценить реальные процессы. Во-вторых, какой бы убедительной ни казалась модель, желательно иметь свидетельства ее корректности, полученные в естественных или близких к ним условиях. Другие ограничения моделирования стоимости связаны с возможными вариациями в таких показателях, как суточная доза и длительность назначения антибиотиков, стоимость диагностики и коррекции нежелательных явлений. И только четкое и полное следование методологии анализа решений сводит до минимума подобные вопросы.

При фармакоэкономической оценке схем лечения инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиты) используются в основном два метода: анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) [5, 12, 22, 24] и анализ минимизации стоимости (cost utility analysis – CUA) [2, 14, 26]. Наиболее часто употребляемым является анализ эффективности затрат. Анализ минимизации стоимости используется, как правило, при сравнении экономической эффективности антибиотиков одной группы. Применив CUA для определения наименьшего стоимостного показателя среди цефалоспоринов 3-го поколения, имеющих по данным многочисленных контролируемых исследований

одинаковую клиническую эффективность, В.П. Яковлев отметил, что цефалепорон в настоящее время имеет наименьший стоимостной показатель [19].

Затраты, используемые в фармакоэкономическом анализе ИНДП, как и при других патологиях, традиционно подразделяются на прямые (медицинские) и косвенные (непрямые). Решение о применении тех или иных типов затрат принимается исследователями в зависимости от ряда факторов. Затраты, связанные с выполнением лечебных программ, могут существенно отличаться в зависимости от региона, категории лечебного учреждения, стоимости предоставляемых услуг.

В различных работах объем учитываемых затрат варьирует – от стоимости только лекарственных препаратов [12] до практически полного учета стоимости всех компонентов – прямых и косвенных, а также нематериальных потерь [25, 29]. Очень важно указывать, какие расходы включены в анализ затратной эффективности, чтобы правильно интерпретировать его результат.

Примером наиболее полного учета затрат на стационарное лечение больных пневмонией, несмотря на небольшую выборку (20 пациентов), может послужить исследование, проведенное А.Л. Раковым и др. [13]. Авторами учитывались не только расходы на диагностику, лечение, в том числе медикаментозное и физиотерапевтическое, но и на лечебное питание, реабилитацию больных, социальные отчисления, амортизационные и накладные расходы, оплата коммунальных услуг, средств связи и т. д. С учетом изменения уровня расходов, применяя коэффициент, периодически производили перерасчет стоимости медицинских услуг. Получены любопытные результаты. Основная часть средств при лечении пневмонии в стационарных условиях приходилась на амортизационные расходы (23,9%), оплату труда врачей, среднего и младшего медперсонала (16,5%), накладные и прочие расходы (14,3%). Однако в целом затраты на лечебно-диагностические мероприятия превышали немедицинские расходы. В зависимости от тяжести заболевания затраты увеличивались на 24-75%.

В качестве критериев оценки клинической эффективности терапии ИНДП наиболее часто используются следующие показатели: частота повторных госпитализаций, частота развития осложнений, исчезновение симптомов, смертность; в единичных работах – восстановление трудоспособности, качество жизни, процент эрадикации возбудителя [24, 29].

Высокая частота применения парентеральных антибактериальных препаратов при амбулаторном лечении (до 30%) скорее всего отражает дань традиции эпохи начала антибактериальной терапии, когда было недостаточно эффективных антибиотиков для приема внутрь. В настоящее время при нетяжелых формах пневмонии доказана высокая эффективность пероральных препаратов [16]. Использование парентерального пути введения неоправданно увеличивает стоимость лечения, обуславливает риск возникновения постинъекционных

осложнений, что приводит не только к удорожанию стоимости лечения, но и к дополнительным страданиям пациентов. Доказана экономическая эффективность на фоне высокой клинической эффективности пероральных препаратов при легком течении заболевания [12, 24, 25].

Высокая стоимость антибактериальных средств требует поиска новых, более эффективных подходов к их применению. Одним из них является ступенчатая терапия (step-down therapy, follow-on therapy), основная идея которой заключается в сокращении длительности парентерального введения препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. Фармакоэкономические исследования доказывают, что ступенчатая терапия способна сократить затраты больных и расходы лечебных учреждений [10, 12, 13, 17, 24]. Анализ стоимости лечения внебольничных пневмоний, проведенный Т.А. Турусиной [17], показал, что внутривенное введение препаратов в 6-12 раз дороже их перорального использования. В то же время таблетированные препараты не всегда обеспечивают необходимую эффективность терапии, особенно при тяжелых пневмониях. При ступенчатой терапии пациенты получают внутривенно 30% курсовой дозы антибиотика, что приводит к снижению курсовой стоимости лечения. Например, семидневная ступенчатая терапия ровамицином обеспечивает экономию 79,65 у.е. по сравнению с курсом внутривенного введения этого препарата. Т.А. Турусиной показано преимущество ступенчатой терапии тяжелых пневмоний, что удешевляет лечение в среднем на 60% [17]. Для стационара преимущества ступенчатой терапии определяются рядом факторов:

1. Снижение расходов на введение парентеральных препаратов (расходы на шприцы, системы для инфузионных растворов, рабочее время среднего медицинского персонала и т.д).
2. Снижение затрат на приобретение пероральных антибактериальных препаратов, в связи с их меньшей стоимостью в сравнении с парентеральными. По данным Российского фармацевтического бюллетеня (1997) разница стоимости парентерального и перорального препаратов за разовую дозу составляла от 28% (цефуроксим натрия) до 95% (метронидазол).
3. Сокращение дней пребывания в стационаре, так как оральные антибиотики можно применять в амбулаторных условиях. Стоимость одного дня пребывания в стационаре в США составляет в среднем 752 доллара, в Великобритании – 350 фунтов стерлингов [26]. В России она варьирует от 6000 до 50 000 рублей [18].
4. Низкий риск возникновения нозокомиальных инфекций и постинъекционных осложнений, а следовательно, и снижение расходов на их лечение. По данным J. Ramires et al. [28], стоимость лечения пациента по поводу катетер-ассоциированной инфекции в среднем составляет около 3700 долларов США.

F. Miller и F. Hancock [26] в сравнительном рандомизированном многоцентровом исследовании изучили клиническую эффективность, безопасность и стоимость терапии цефуроксимом натрия и цефотаксимом у 305 пациентов с инфекциями различной локализации (в основном дыхательных путей). При равной клинической эффективности (82%) и переносимости в каждой группе анализ стоимости (стоимость антибиотика+стоимость его введения) показал преимущество ступенчатой терапии цефуроксимом перед применением цефотаксима. Несмотря на очевидные преимущества ступенчатой терапии, она далеко не всегда применяется на практике в силу ряда причин: отсутствия различных форм введения одного антибиотика, сомнения в их эффективности, сложившихся стереотипов и т.п. По данным R. Quintiliani et al. [27], 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями могли бы быть переведены с парентерального на пероральный путь введения антибактериальных препаратов на 3-4-й день лечения.

В ходе многоцентрового когортного исследования P.P. Gleason et al. [24] сравнивали клинические исходы и затраты на проведение антибактериальной терапии у больных, которых лечили в строгом соответствии с рекомендациями Американского общества пульмонологов или по иной схеме. При этом проводимую терапию классифицировали как соответствующую или не соответствующую данным рекомендациям. В качестве критериев использовали следующие показатели: смертность, частота повторных госпитализаций, частота развития осложнений, исчезновение симптомов, восстановление трудоспособности, качество жизни и затраты на антибактериальную терапию. В сравниваемых группах молодых больных при отсутствии статистически значимых различий в клинических исходах затраты на лечение по схемам Американского общества пульмонологов оказались втрое ниже, чем у больных, которых лечили по другим схемам. В то время как в группе пожилых больных получены противоположные результаты: на фоне тенденции к увеличению смертности и частоты повторных госпитализаций затраты на лечение пожилых пациентов, выполнявших рекомендации Американского общества пульмонологов, оказались в 10 раз выше, чем у больных, которых лечили по другим схемам. Необходимость и значимость фармакоэкономических исследований, проводимых с подобными целями, велика. Принимая во внимание эту и другие работы различных исследовательских групп, Американское общество пульмонологов планирует пересмотреть свои рекомендации [23, 26, 27, 28].

Экономические исследования проводятся для сравнения эффективности не только различных схем лечения, а также оригинальных (инновационных) препаратов и их генерических копий, которые всегда дешевле оригинального средства [13, 27, 28]. Использование антибиотиков-генериков способно сократить расходы за счет разницы в стоимости между ними и инновационными антибактериальными препаратами, однако при

выборе генерического антибиотика следует быть уверенным в его соответствии стандартам по содержанию активного вещества, показателю биодоступности и концентрации вредных примесей.

В.И. Петров и др. [12], проводя фармакоэкономические исследования, учитывали только стоимость прямых затрат на лечение пневмонии различными генерическими препаратами без сравнительного анализа их клинической эффективности, что, естественно, снижает ценность данных исследований и сказывается на корректности полученных результатов. Как отмечают М.В. Авксентьева и др. [1]: «Следует не забывать парадоксальный тезис, что с точки зрения бюджета наиболее предпочтительной является пока затель стоимости болезни, стремящийся к нулю. Поэтому в основе фармакоэкономического анализа всегда должны лежать не столько собственно экономические выкладки, сколько качественная оценка достигаемых результатов – экономический анализ качества лечения».

Еще недавно в нашей стране основополагающим принципом лечения любой пневмонии была обязательная госпитализация. После появления в клинической практике антибактериальных препаратов с целенаправленным спектром действия, улучшенными фармакокинетическими свойствами, достигающих терапевтические концентрации в легочной ткани при пероральном приеме, происходит постепенная переориентация тактики лечения этого заболевания в сторону амбулаторного звена [7, 19, 23]. Немаловажна и экономическая подоплека такой переориентации, так как госпитализация значительно удорожает лечение.

О.Е. Ефременковой и др. [5] проведен анализ антибактериальной терапии ИНДП в амбулаторных условиях. Изучалась затратная эффективность лечения 90 больных с острым бронхитом, обострением хронического бронхита и пневмонией нетяжелого течения, которым назначались ампициллин, ко-тримоксазол и азитромицин в фиксированных курсовых дозах. При анализе учитывались все компоненты прямых медицинских затрат, включая расходы на дополнительную терапию при клинической неэффективности стартового антибиотика и развитии нежелательных явлений. Таким образом, определяющим в экономически обоснованном выборе антибиотика для лечения ИНДП на амбулаторном этапе должно быть не отвлеченное понятие «дорого/дешево», а реальные данные по соотношению «стоимость/эффективность».

Значительной вариабельностью отличаются подходы к определению численности групп, при экономической оценке тех или иных лечебных программ – от 20 до нескольких сотен человек [11, 14, 28, 29]. Как известно, для обоснования рациональной медикаментозной терапии необходимо получить данные о клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов с позиций до-

казательной медицины. Поэтому при проведении фармакоэкономических исследований нельзя забывать о том, что ценность научных доказательств уменьшается от систематических обзоров и рандомизированных клинических испытаний к одному-двум описательным типам исследований, полученным на ограниченном числе больных.

Динамично меняющаяся эпидемиологическая обстановка в мире, «микробный пейзаж», быстрое расширение спектра новых противомикробных агентов, а также активная пропаганда фармацевтическими производителями своих антибиотиков практически ежегодно вносят коррективы в терапию ИНДП. Проведение фармакоэкономических исследований в области ИНДП позволит научно обоснованно оптимизировать наиболее эффективные и рентабельные программы лечения в пульмонологии.

Литература

1. Авксентьева М.В., П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии: Фармакоэкономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2000.
2. Белобородова Н.В., Полухина Г.М.// Педиатрия. – 1998. – № 1. – С. 49q54.
3. Белоусов Ю.Б., Шмат С.С., Селевина Т.Г., Ефременкова О.В.// Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 77q79.
4. Богданов М.Б., Черненко Т.В.// Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 73q78.
5. Ефременкова О.В., Шмат С.С., Селевина Т.Г. и др.// Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тез. докл. 2qго Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». – 2000. – № 4 – С. 98.
6. Карпов О.И.// Пульмонология. – 2000. – № 2. – С. 50q56.
7. Козлов С.Н., Рачина С.Я., Домникова Н.П. и др.// Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – № 3. – С. 74q81.
8. Комарова В.П., Белоусов Ю.В.// Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 7. – С. 64q65.
9. Ноников В.Е., Константинова Т.Д., Ленкова Н.И., Аргеткина И.Н.// Инфекции и антимикробная терапия. – 1999. – № 2. – С. 44q46.
10. Омеляновский В.В., Попова Ю.Н., Пронина С.А.// Тез. докл. 10qго Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2000. – С. 216.
11. Попова Ю.Н., Омеляновский В.В.// Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тезисы докладов 11qго Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». – 2000. – № 4. – С. 108.
12. Петров В.И., Фисенко В.И., Герасимов В.Б. и др.// Проблемы стандартизации в здравоохранении: Тез. докл. 1qго Всероссийского конгресса «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». – 2000. – № 1. – С. 134.