

Н.К. Машина, В.П. Сухоруков, Н.В. Гоголев, А.В. Булдаков,
И.М. Думкин, С.Г. Захарова

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ ТРАНСФУЗИОННОГО ПРЕПАРАТА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ

N.K. Mazina, V.P. Sukhorukov, N.V. Gogolev, A.V. Buldakov, I.M. Dumkin, S.G. Zakharova
**PHARMACOECONOMICAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF REAMBERIN IN
COMPLEX OF PERIOPERATING SUPPLY OF LIVER RESECTIONS**

Кировская государственная медицинская академия, г.Киров
e-mail: espmaz@kirovgmail.ru

Использование реамберина в составе инфузионно-трансфузионного обеспечения резекций печени ускоряет послеоперационную реабилитацию больных, уменьшает полипрагмазию (снижает потребность в наркотических анальгетиках, комбинированной антибиотикотерапии, количестве донорских гемотрансфузионных сред), расходы на медикаменты и общую медицинскую услугу, прежде всего в критический послеоперационный период. Согласно результатам анализа «затраты/эффективность» реамберин обладает фармакоэкономической эффективностью - способствует снижению стоимости единицы клинически значимого эффекта.

Use of reamberin in infusion-transfusion supply of liver resections accelerates patients' postoperative rehabilitation, decreases polypragmasy (reduces the need in narcotic analgesics, combined antibiotic therapy, amount of donor hemotransfusion materials), expenses on medicaments and total cost of treatment, especially in the early postoperative period. According to "cost/efficiency" analysis reamberin decreases the cost of clinically significant effect unit.

Фармакологическая коррекция критических состояний в хирургической гепатологии особо актуальна, поскольку связана с агрессией в отношении органа, играющего ключевую роль в метаболическом и энергетическом обеспечении гомеостатических функций. Расширенные резекции печени (РП) высоко травматичны вследствие манипуляций хирургов в высокошокогенных зонах; тракций и смещений печени, вызывающих ее ишемию из-за перегибов афферентных и эфферентных сосудистых систем; большой длительности операций; нередких обильных и стремительных потерь крови, требующих быстрых и адекватных переливаний кровезаменителей и донорских гемотрансфузионных сред; периодов острой ишемии печени при пережатиях печеночно-двенадцатиперстной связки и перегибах сосудистых систем печени; высокой и длительной ксенобиотической нагрузки на печень, вызванной компонентами общей анестезии, развития интраоперационной гипотермии; отрицательных эффектов применения электроинструментов и др. Следовательно, снижаются функции оперируемой печени, что отягощает состояние больных во время и после операции, существенно изменяет фармакокинетические профили лекарств.

РП присущи высокие величины операционно-анестезиологического риска (ОАР) [7,11-13]. Поэтому улучшение схем фармакологического обеспечения при РП

является актуальной задачей. Как правило, традиционный список лекарственных средств включает разные фармакологические группы [7], многие из которых угнетают ключевую составляющую энергообеспечения гомеостаза – системы энергопродукции тканей и органов [6, 10]. Янтарная кислота и ее соли (сукцинаты) обладают кинетическими и энергетическими преимуществами перед другими субстратами окисления митохондрий, что в условиях ишемии и гипоксии обеспечивает поступление энергетических эквивалентов, достаточных для поддержания адекватного уровня функциональной активности клеток, тканей и органов в критических ситуациях [1,6,8,10]. Реамберин (Р) относится к плазмозаменителям на основе янтарной кислоты [1] с доказанными антигипоксическими и гепатопротекторными свойствами [1,8]. Его применение в качестве фармакодинамического компонента с системным энергопротекторным действием может обеспечивать клинически значимые и статистически достоверные эффекты при РП.

Хирургические вмешательства сопряжены с высоким риском для жизни пациента и относятся к наиболее дорогостоящим медицинским технологиям [4], поэтому целью настоящей работы явилась клинико-фармакологическая и фармакоэкономическая оценка эффектов Р при его введении в схему периоперационного обеспечения ИТ при РП.

Материалы и методы

В контролируемое рандомизированное исследование включили 50 пациентов (27 мужчин и 23 женщины), которым выполняли РП по поводу очаговых поражений печени в 2004-2006 гг. на базе областной клинической больницы г.Кирова. Всех пациентов подразделили на основную и контрольную группы по 25 человек, сопоставимых по основным клиническим характеристикам в пред- и интраоперационный периоды (табл.).

У всех пациентов до, во время и после РП применяли режим гиперволемической гемодилюции с гематокритом не ниже 30%, и диуреза - 2-3 мл $\text{кг}^{-1}\text{час}^{-1}$ [13]. При операции пациентам основной группы, вместо 400 мл физиологического раствора вводили равный объем Р. После операции в основной группе Р вводили раз в сутки по 400 мл в количестве 3 - 6 переливаний, с необходимой скоростью [1], в контрольной группе - такое же количество физиологического раствора.

Показатели клинической эффективности вмешательства (общий и биохимический анализ крови, утренние и вечерние показатели гемодинамики, температуры тела, суточный диурез, желчеотделение по дренажу холедоха) фиксировали до операции (кроме желчеотделения), и через 1-е, 3-и, 5 и 7-е сутки после операции. В основу фармако-экономической оценки были положены данные из историй болезни пациентов. Сопоставляли сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), общую длительность госпитализации, выраженность болевого синдрома (по потребности в наркотических анальгетиках

после операции как среднее количество инъекций в группе), отмену антибиотиков (% пациентов с отменой антибиотиков на 7 сутки), препаратов ИТ (% пациентов с отменой ИТ на 7 сутки), дренажа (% пациентов с отменой дренажа на 4 сутки), исчезновение лихорадки (% пациентов без лихорадки на 5 сутки).

Таблица

Характеристика пациентов в группах сравнения ($M \pm 95\% \text{ДИ}$)

Клиническая характеристика пациентов в исследовании	Группы сравнения	
	Контрольная (n=25)	Основная (n=25)
Возраст, лет	$41,8 \pm 6,5$	$42,8 \pm 6,4$
ОАР* до операции, баллы	$2,7 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$
ОАР хирургический, баллы	$2,7 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4$
ОАР после операции, баллы	$2,6 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$
Длительность операции, час	$3,5 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,9$
Время пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки, мин	$18,8 \pm 2,5$	$19,5 \pm 3,2$
Операционная кровопотеря, мл	883 ± 194	828 ± 149
Интраоперационное переливание эритроцитарной массы, мл	695 ± 229	663 ± 148
Интраоперационный диурез, мл/кг/час	$2,6 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,6$
Длительность ИВЛ, час	$3,7 \pm 1,3$	$6,1 \pm 2,1$

Примечание: ОАР определяли по методике В.П.Сухорукова [11, 12]; указаны средние значения показателей (М) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Тяжесть состояния больных оценивали согласно гематологическому показателю интоксикации (ГПИ) [3], исходя из критериев:

Практически здоровые пациенты (пз) -	$\text{ГПИ} \leq 1,0$;
Легкая степень тяжести (легк) -	$1,0 < \text{ГПИ} \leq 2,0$;
Среднетяжелое состояние (ср-тяж) -	$2,0 < \text{ГПИ} \leq 5,0$;
Тяжелое состояние (тяж) -	$\text{ГПИ} > 5,0$.

Пациентов со значениями $\text{ГПИ} \leq 2,0$ на 7 сутки после операции (практически здоровые и легкая степень тяжести) относили к выздоравливающим и по их числу в группах сравнения судили об эффективности введения Р.

Состав и количество медикаментов (анальгетиков, антибиотиков, препаратов ИТ и других средств), использованных в группах сравнения, учитывали по листам назначений в историях болезни. Источниками экономической информации служили: а) общая стоимость сложной медицинской услуги в виде койко-дней, проведенных в ОИТР и/или хирургическом стационаре - по данным экономического отдела больницы; б) средняя оптовая стоимость лекарственных средств в период проведения исследований - по данным сайта специализированного дистрибьютора лекарственных средств «Протек» [[http: // 244140.8332.ru](http://244140.8332.ru)].

Коэффициент "затраты - эффективность" (CER, cost-effectiveness ratio) [4] рассчитывали как отношение стоимости сложной медицинской услуги в виде суммы "койко-дней" (с включением затрат на медикаменты) на курс лечения к значению показателя клинической эффективности (% пациентов с ГПИ $\leq 1,0$) в группе сравнения. Уменьшение значения CER в основной группе по сравнению с контрольной (отрицательный вектор) интерпретировали как улучшение показателя фармакоэкономической эффективности [4]. Стоимость единицы эффекта рассчитывали с использованием некоторых промежуточных показателей (например, стоимость исчезновения лихорадки у 1% пациентов на 5 сутки, и др.), по значениям которых получены статистически достоверные различия между группами сравнения [4, 14]. Эффект считался клинически значимым, если показатель «снижение относительного риска» (COP) был $\geq 25\%$ [14].

Статистическую обработку данных проводили в модулях ANOVA/MANOVA, Nonparametric statistics ППП STATISTICA 6,0 в зависимости от распределения: по LSD-критерию (нормальное распределение), по критерию χ^2 (частотные характеристики) или по U-критерию Манна-Уитни в случае отклонений от нормального распределения [2, 9].

Результаты и их обсуждение

Основная и контрольная группы различались по клиническому течению послеоперационного периода при РП. До операции группы были однородными, не различались по значениям ГПИ (рис.1).

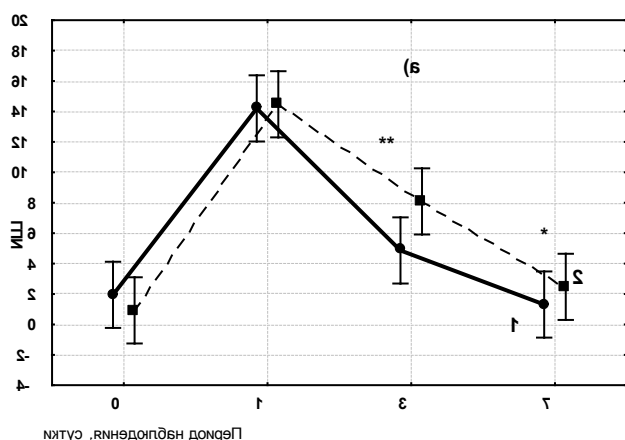


Рис.1. Динамика средних значений гематологического показателя интоксикации (ГПИ). Обозначения: 1-основная, 2-контрольная группы; точками указаны средние значения, вертикальными черточками – их 95% доверительные интервалы. Звездочками обозначена статистическая значимость межгрупповых различий: $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Состояние пациентов оценивалось как «практически здоровые» или «легкая степень тяжести». После операции в 1-е сутки все пациенты обеих групп находились в тяжелом состоянии ($\text{ГПИ} > 5,0$). Но на 3-7 сутки после операции группы сравнения стали достоверно различаться. Состояние большинства пациентов контрольной группы можно было оценить как «тяжелое» и «средней тяжести», а основной группы – как «легкое» и «средней тяжести». Согласно данным историй болезни, у 10 (40%) пациентов основной группы на 2-е сутки восстановилась перистальтика кишечника, тогда как в контрольной – лишь у 6 (24%, $p = 0,035$, $\chi^2 = 66,4$). На 3-и сутки 14 (56%) пациента основной группы самостоятельно садились или начинали ходить, тогда как в контрольной – всего 7 пациентов (28%, $p = 0,045$, $\chi^2 = 65,7$). Таким образом, введение Р в схему периоперационного обеспечения РП существенно (на 2-3 суток) и клинически значимо, согласно снижению относительного риска (COP) на 60%, ускорило процесс послеоперационной реабилитации.

Динамика показателей общего анализа крови в послеоперационный период свидетельствовала о дифференцировке групп сравнения по выраженности постгеморрагической анемии (рис.2).

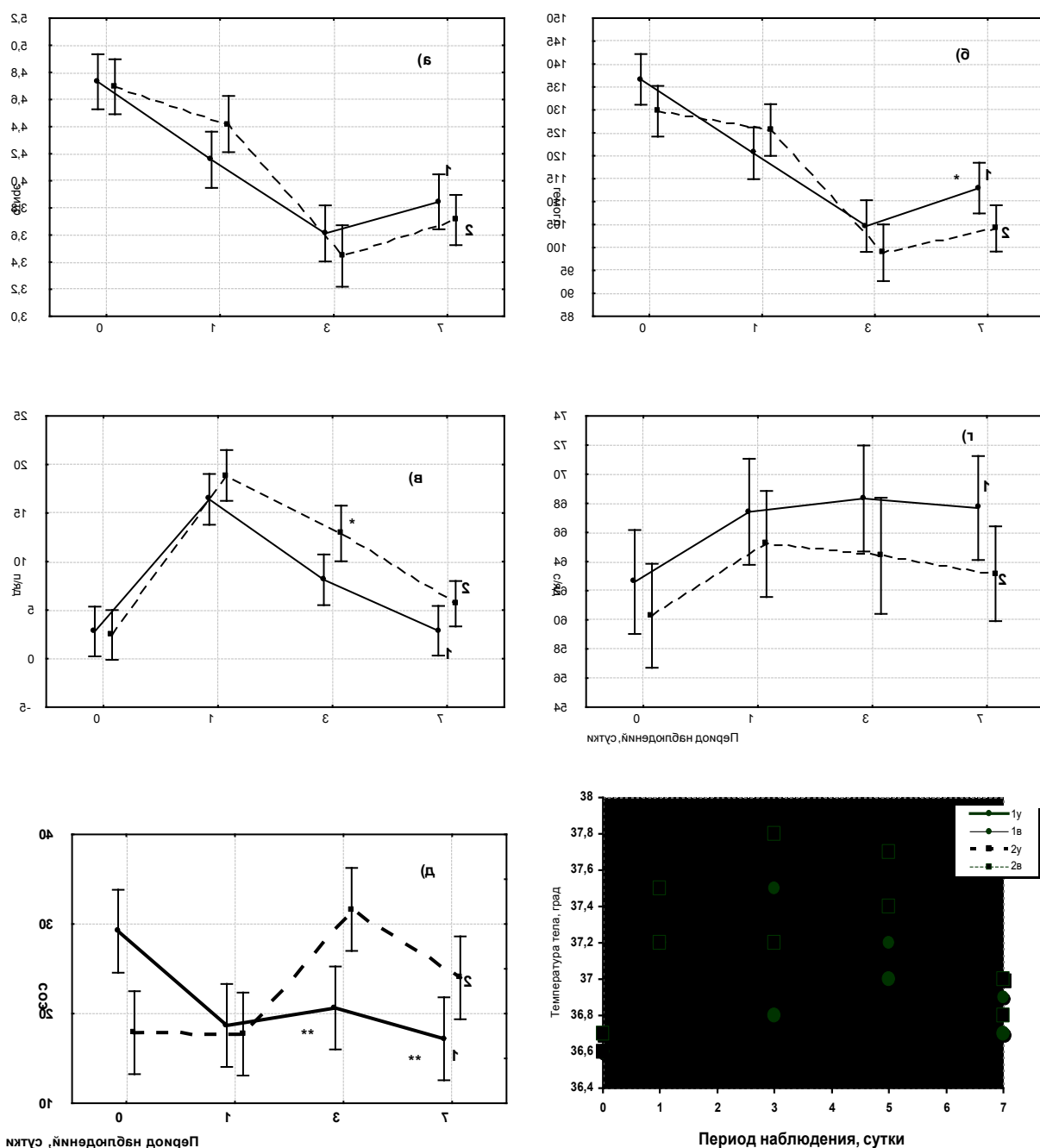


Рис.2. Динамика основных показателей клинического анализа крови и данных термометрии в группах сравнения при РП. Обозначения: 1- основная группа, 2- контрольная группа; межгрупповые различия статистически значимы (* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$).

Если равнозначная интраоперационная кровопотеря соответствовала сходной изменчивости содержания эритроцитов и гемоглобина в первые сутки после операции (рис. 2 а, б), что носило компенсаторный характер, то на 3-и сутки после операции у всех пациентов проявились явные признаки постгеморрагической анемии, менее выраженные, в группе Р. На 7-е сутки в основной группе наметились отчетливая тенденция повышения содержания эритроцитов и достоверное повышение уровня

гемоглобина на 8% ($p = 0,046$) по сравнению с группой контроля.

Согласно изменчивости состава клеток белой крови «шаблонные» постгеморрагические явления в основной группе характеризовались простым перераспределительным лейкоцитозом без сдвига, тогда как в контрольной группе наблюдался сдвиг влево. Сразу после операции в крови пациентов обеих групп наблюдался умеренный лейкоцитоз ($10 \pm 16 \cdot 10^9/\text{л}$). Но в дальнейшем группы дифференцировались по характеру динамики нейтрофильного лейкоцитоза (рис. 2 в, г). Увеличение палочкоядерных форм нейтрофилов и уменьшение сегментоядерных в контроле свидетельствовало о напряженности гранулопоэза и гиперрегенераторном ядерном сдвиге влево, что отражало более активный воспалительный процесс после операции, чем в группе Р.

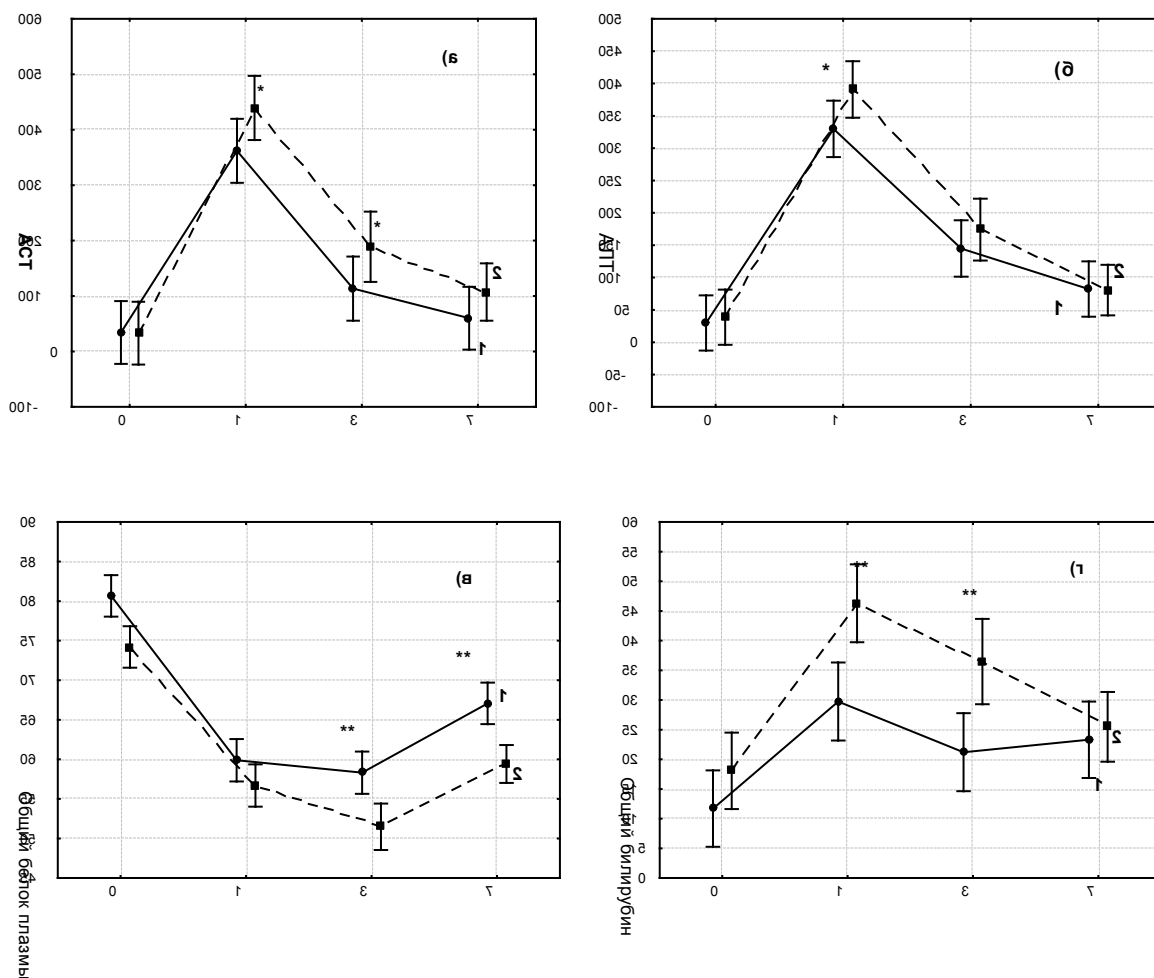
Исходно значения СОЭ преобладали в группе Р до операции, но резко снижались в первые сутки послеоперационного периода. В дальнейшем в контрольной группе СОЭ резко возрастала (рис. 2 д), что связано с выраженностью воспалительной реакции, тогда как в группе Р этот показатель оставался на уровне нормы. Сдерживание проявлений воспаления под влиянием энергопротектора сочеталось с оптимизацией температурного статуса больных. Это выражалось в более активном снижении лихорадки (рис. 2 е): после операции вечерняя и утренняя температура тела быстрее восстанавливалась в группе Р (линии 1в и 1у), причем заметные межгрупповые различия отмечались уже в первые сутки после операции и достигали максимума через 3-5 суток ($p < 0,01$).

Согласно динамике основных показателей биохимического анализа крови функциональная активность гепатоцитов и желчевыводящих путей сохранялась лучше и восстанавливалась быстрее на фоне применения Р (рис. 3). До операции группы не различались по активности ферментов печени. Однако уже в первый день после операции, как и в последующие, в группе Р уровень АСТ и АЛТ был достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в контроле (рис. 3 а, б). Это свидетельствовало о гепатопротекторном действии препарата как в условиях хирургической агрессии в отношении печени, так и при повышенной ксенобиотической нагрузке на орган, обусловленной наркозными препаратами, интенсивной антибиотикотерапией и применением других средств.

Послеоперационная гипопроотеинемия была в меньшей мере выражена в группе Р, а содержание общего белка в крови восстанавливалось быстрее (рис. 3 в), что свидетельствовало об активации синтеза плазменных белков и лучшей сохранности белкового обмена после РП на фоне применения энергопротектора и о более активном процессе белковой компенсации кровопотери. Сохранение функции гепатоцитов и желчевыводящих путей следует из динамики общего и прямого билирубина крови (рис. 3 г, д). На фоне применения Р изменчивость этих показателей и их возврат к норме после операции происходили достоверно быстрее ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. Таким образом, в группе Р функция гепатоцитов нарушалась в меньшей мере и нормализовалась быстрее. Это сочеталось с активизацией восстановления тонуса желчевыводящих путей, так как выделение желчи по дренажу

холедоха в группе Р на 3-и сутки после операции достоверно меньше на фоне быстрой нормализации содержания прямого и непрямого билирубина (рис. 3 е).

Тахикардия после операции связана с нарушением нервно-рефлекторной регуляции функций сердца и сосудов из-за послеоперационной гиперсимпатикотонии, вызванной стрессом хирургической и медикаментозной агрессии. Регулирующее и оптимизирующее действие Р проявилось на изменчивости ЧСС (рис.4 а) в течение всего послеоперационного периода существенно различались по динамике ЧСС: в 1-е –7-е сутки наблюдения у всех пациентов отмечалась тахикардия



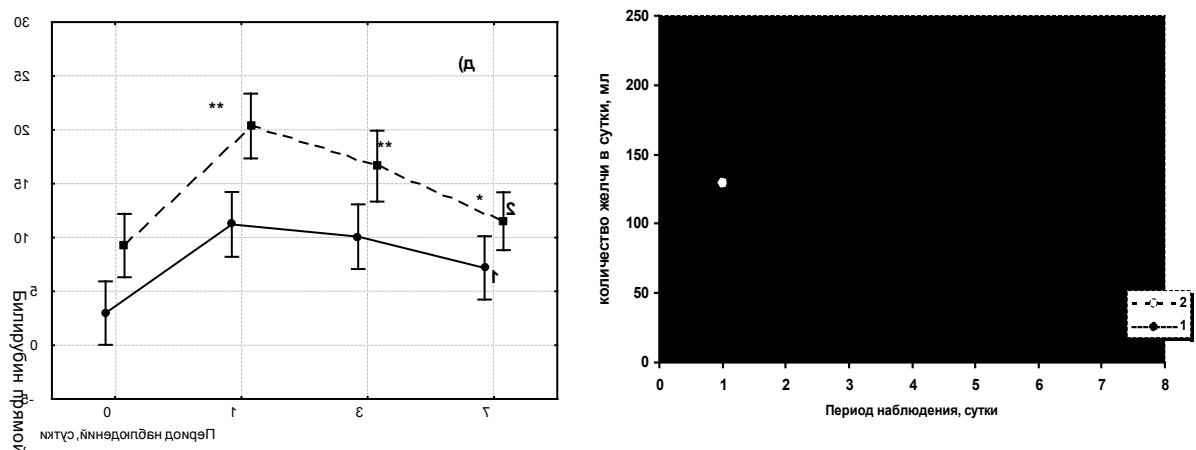


Рис.3. Динамика показателей биохимического анализа крови, характеризующих состояние гепатоцитов (а, б), функциональную активность печени (в-д) и тонус желчевыводящих путей (е). Обозначения как на рис 1,2.

(и утром и вечером), достоверно ($p < 0,01$) более выраженная в контрольной группе. Во-вторых, на фоне применения реамберина снижение ЧСС происходило с опережением контрольной группы на 2-3-е суток. В дальнейшем темпы нормализации ЧСС в основной группе также превосходили таковые в контрольной.

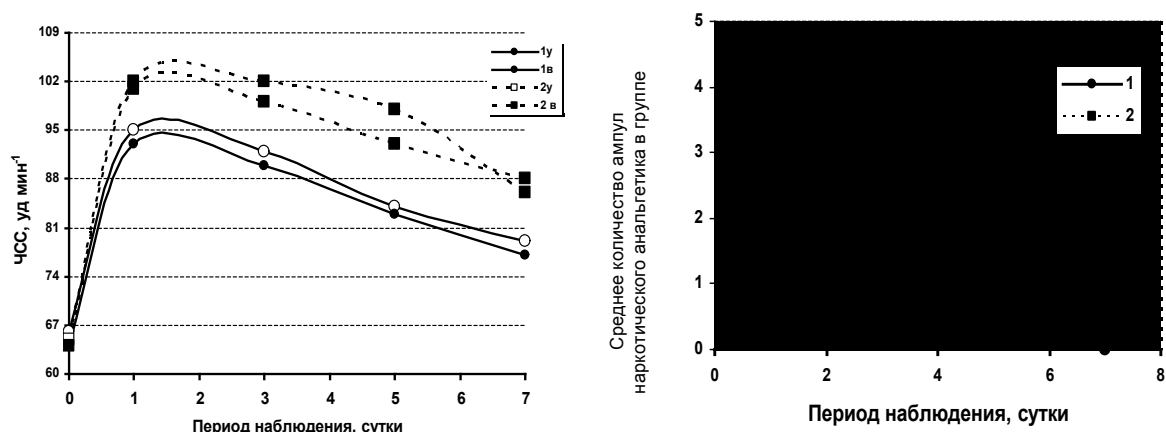


Рис. 4. Влияние реамберина на изменчивость ЧСС (а) и потребность в наркотических анальгетиках (б) при РП в группах сравнения (1-основной, 2-контрольной). Обозначения: как на рис.1-3.

Происхождение боли в послеоперационный период при РП имеет периферический характер и обусловлено механическим повреждением тканей, нервных окончаний, их раздражением продуктами распада клеточных элементов, воспалением, отеком, нарушениями микроциркуляции в области хирургического вмешательства и смежных областях [5]. Все эти события ведут к гипоксии и закислению среды вокруг болевых рецепторов. Уменьшение назначений наркотических анальгетиков в послеоперационный период (рис.4 б) и более ранняя их

отмена в основной группе вероятно связаны с антигипоксическим и антиацидотическим, антиэкссудативным эффектом Р вследствие мембрано- и энергопротекторных свойств экзогенной янтарной кислоты [1, 6, 10].

Клинически и статистически значимые благоприятные эффекты Р в составе периоперационного ИТ обеспечения РП сопровождались экономическим эффектом (рис.5), состоящим из двух компонентов: уменьшения стоимости общей медицинской услуги в период пребывания в ОИТР и снижения затрат на медикаменты.

Сроки пребывания в ОИТР в основной группе составили 3,4 [2ч6], а в группе контроля - 5,5 [2ч7] дней ($p=0,012$). Длительность общей госпитализации составила в основной группе 19,7 [17ч21] дней, а в контрольной - 22,6 [20ч26] дней ($p=0,032$). В соответствии с этим наибольшие средства при РП расходовались на койко-дни пребывания в ОИРТ (15415 ± 2451 рублей – контрольная группа, 12512 ± 1895 рублей, $p < 0,05$). Стоимость пребывания в хирургическом отделении составила 4553 ± 988 рублей в контрольной группе и 4096 ± 589 рублей – в основной ($p > 0,05$). Среди затрат на медикаменты лидировали затраты на антибиотики и препараты ИТ. Структура стоимости медикаментов в исследованных группах пациентов существенно различалась. Так, средняя стоимость антибиотиков и препаратов инфузионно-трансфузионного ряда на одного пациента при дополнительном введении Р уменьшилась в 1,8 раза с 7995 ± 2678 рублей до 4447 ± 1467 рублей ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. Общие затраты на медикаменты при лечении одного пациента в контрольной группе составили 9226 ± 3068 рублей на курс а в основной – 6024 ± 1391 рубля на курс. Таким образом, основное бремя затрат (на медикаменты и общую медицинскую услугу) в обеих группах смещено на ведение пациентов в критический послеоперационный период. Для расчета использовали сумму затрат на пребывание в ОИРТ (койко-дни) и средств на медикаменты в фиксированный период наблюдения 7 суток. В основной группе эти затраты составили $18\,176 \pm 2768$ рублей на 1 пациента, а в контрольной – $24\,641 \pm 4362$ рубля ($p < 0,01$).

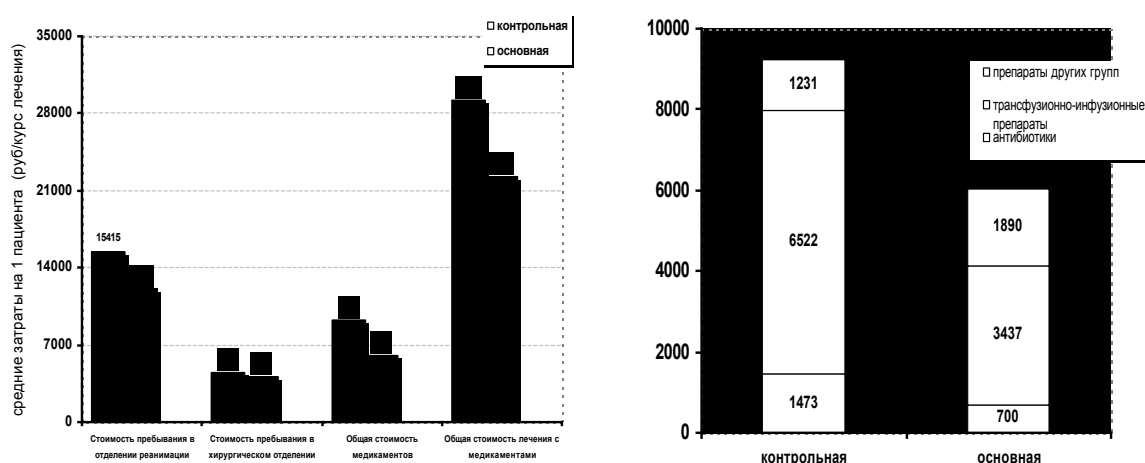
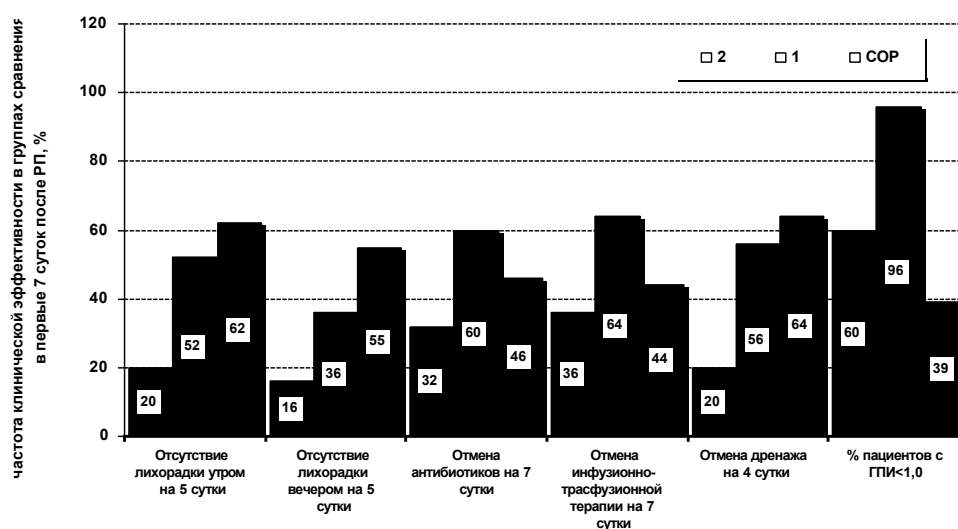


Рис.5. Структура стоимости общей медицинской услуги (а), основные группы медикаментов и их курсовая стоимость (б) в группах сравнения при

периоперационном сопровождении РП.

Фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» показал, что в группе, получавшей Р, стоимость единицы эффекта снижена (рис.6). Сопоставление коэффициента CER, рассчитанное по отношению к ведущим показателям-маркерам клинической эффективности (рис.6 а) показало, что во всех случаях на достижение единицы клинической эффективности в группе реамберина требовалось гораздо меньше средств, чем при традиционном ведении пациентов.

На 7 сутки послеоперационного периода группы сравнения различались по интенсивности использования и стоимости антибиотиков и препаратов инфузионно-трансфузионной терапии (рис.7). В основной группе была снижена потребность в интенсивной комбинированной антибиотикотерапии. В группе реамберина на 7-е сутки полностью отменили антибиотики у 60% пациентов, а в контрольной - лишь у 32% ($\chi^2=65,5$; $p=0,047$). На фоне применения реамберина преобладало более рациональное использование антибиотиков, поскольку в этой группе в большинстве случаев отмечено назначение одного препарата для профилактики инфекционных осложнений, в контрольной группе – напротив, типичным явилось назначение комбинаций из трех и более антибиотиков. По спектру резервных антибиотиков и препаратов первого ряда группы различались незначительно. В силу более частого использования комбинаций (тройных и более), контрольная и основная группы пациентов различались по общей стоимости антибиотиков весьма существенно.



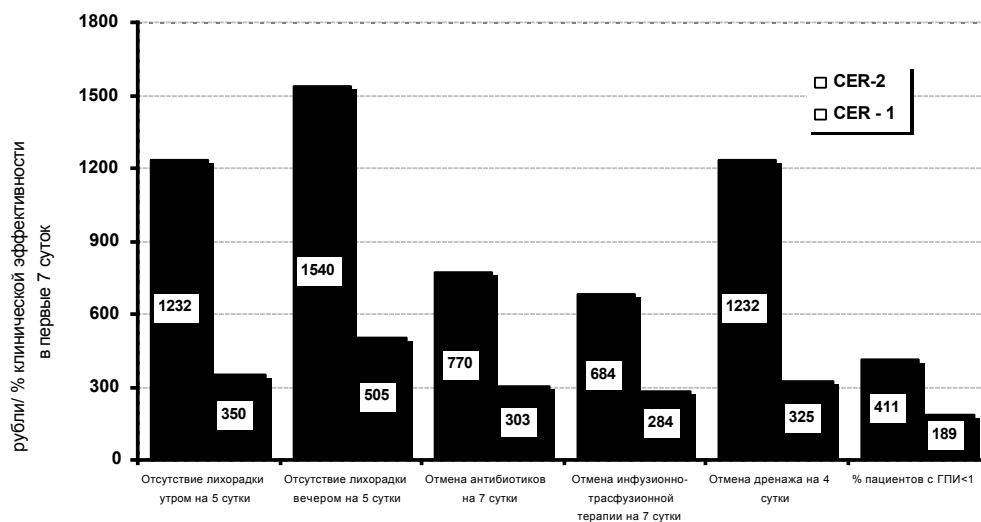
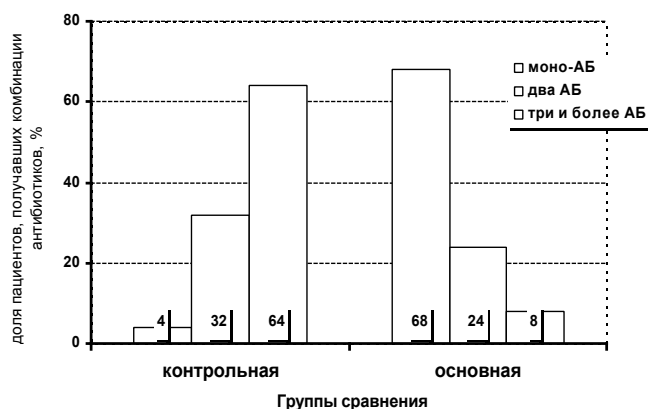


Рис. 6. Клиническая (а) и фармако-экономическая (б) эффективность схем периоперационного сопровождения РП в виде затрат на достижение клинически значимого ($COP \geq 25\%$) эффекта у 1% пациентов в группах сравнения.

За период лечения с участием реамберина затраты на антибиотики составили в среднем 700 ± 352 рубля, а в контрольной группе 1473 ± 455 рублей (M-U-test, $p=0,0006$).

Потребность в инфузионно-трансфузионных препаратах в группе реамберина также уменьшилась (см. рис.6 а; рис.8): их полная отмена на 7 сутки была отмечена у 64% пациентов, а в контрольной группе – только у 36% ($\chi^2 = 65,4$; $p=0,047$). Уменьшение сроков применения повлекло за собой почти двукратные различия общей стоимости препаратов этого ряда. В группе реамберина она составила 3437 ± 772 рубля, а в контрольной – 6522 ± 2524 рубля ($p < 0,01$). Снижение стоимости обусловлено не только сокращением длительности периода применения этого типа препаратов, но и уменьшением потребности в растворе дорогостоящего альбумина, поскольку у пациентов в группе реамберина потери белка были меньше (см. рис. 2 в; рис.8).



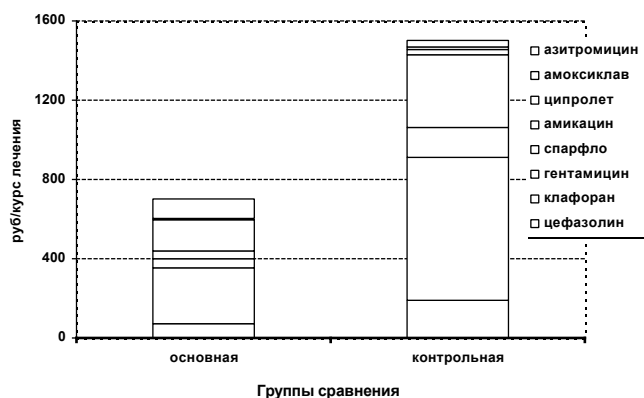


Рис.7. Частота комбинированной антибиотикотерапии (а), спектр и стоимость антибактериальных препаратов (б) в группах сравнения при РП.

Это адекватно отразилось на сроках отмены дренажа. Так, на 4-е сутки в группе реамберина дренирующие трубки были удалены у 56% пациентов, а в группе контроля – только у 20% ($\chi^2 = 74,36$, $p = 0,0087$). У пациентов группы реамберина уменьшено использование дорогостоящей эритроцитарной массы, вследствие того, что на 3-и -7-е сутки у них наблюдали более высокое содержание гемоглобина и эритроцитов (рис. 2 а, б).

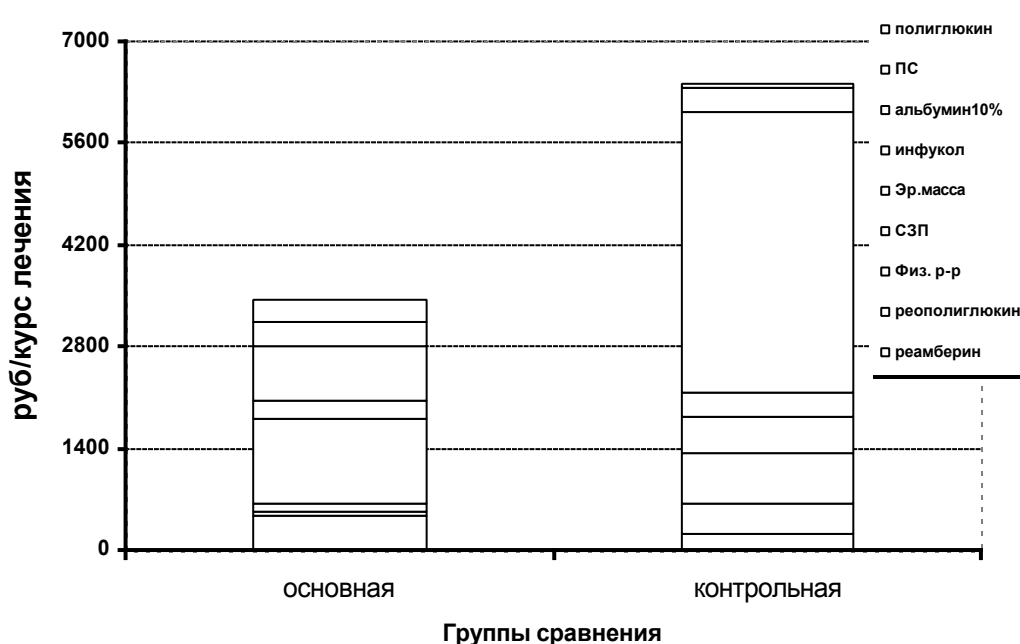


Рис. 8. Спектр и стоимость препаратов инфузионно-трансфузионной терапии при РП в группах сравнения.

Таким образом, согласно большинству показателей-откликов (гемодинамических, метаболических, связанных с качеством жизни), отражающих состояние основных гомеостатических систем пациентов, жизненно-важных

внутренних органов, а также – клинико-фармакологических и фармакоэкономических параметров, применение Р обеспечивало клинически и статистически значимое повышение эффективности вмешательства. Клинико-фармакологический и фармакоэкономический анализ показал, что при использовании Р снижается частота полипрагмазии и потребность в дорогостоящих медикаментах инфузионно-трансфузионного типа (альбумин, эритроцитарная масса), а также частота комбинированной антибиотикотерапии с участием дорогостоящих антибиотиков резерва (клафоран, спарфлоксацин, азитромицин, амикацин).

Выводы

Применение инфузионного энерготропного препарата янтарной кислоты - реамберина при инфузионно-трансфузионном обеспечении РП обосновано патогенетически и фармакоэкономически, так как повышает клиническую эффективность вмешательства: - ускоряет послеоперационную реабилитацию больных; - оказывает протекторное действие в отношении гепатоцитов и желчевыводящих путей в условиях хирургической и фармакологической агрессии; - повышает клиническую эффективность периоперационного ИТ обеспечения РП (уменьшает явления постгеморрагической анемии); - уменьшает полипрагмазию (снижает число комбинированной антибиотикотерапии, потребность в наркотических анальгетиках, количество препаратов инфузионно-трансфузионного ряда); - способствует повышению фармакоэкономической эффективности вмешательства за счет снижения затрат на достижение единицы эффекта (позволяет уменьшить расходы на медикаменты и общую медицинскую услугу).

Список литературы

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. СПб. 44 с.
2. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
3. Васильев В.С., Комар В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине // Здоровоохр. Белоруссии. 1983. №2. С.38-40.
4. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. Оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи. М.: «Ньюдиамед», 2004. 404 с.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. Т.1. 507 с.
6. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В., Бабский А.М., Хазанов В.А. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // В кн.: Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск: Наука, 1987. С. 40-66.
7. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Вишневский В.А. Анестезиологическое обеспечение операций на печени // Анналы хирургической гепатологии. 1998.

Т.3. №1. С.117-126.

8. Мазина Н.К. Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
10. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты./Под ред. В.А.Хазанова. Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2005. 150 с.
11. Сухоруков В.П. и др. Операционно-анестезиологический риск – критерий объективности сравнительных исследований при резекциях печени // Новые технологии в хирургической гепатологии. СПб., 1995. С. 463-464.
12. Сухоруков В.П. и др. Определение операционно-анестезиологического риска при больших и предельно больших резекциях печени // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1989. №4. С. 463-464.
13. Сухоруков В.П. Трансфузиологическое обеспечение больших и предельно больших резекций печени. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 1990. 39 с.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа-Сфера, 1998. 352 с.