В ПОМОЩ НА ПРАКТИКАТА
HELPING PRACTICE

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА НА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА PORACTANT ALFA ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДЕНИ ДЕЦА С РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС-СИНДРОМ

А. Стоименова[1], В. Цанкова[2], А. Савова[1], М. Манова[1] и Г. Петрова[1]

[1]Катедра "Организация и икономика на фармацията", Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

[2]Катедра по фармакология и токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF PORACTANT ALFA IN PRETERM CHILDREN WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

A. Stoimenova[1], V. Tsankova[2], A. Savova[1], M. Manova[1] and G. Petrova[1]

[1]Department of Social Pharmacy and Pharmacoeconomics, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

[2]Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме:

Целта на тази работа е фармакоикономическа оценка на терапията на РДС с Poractant alfa при преждевременно родени деца. Направен е анализ разход-минимум от гледна точка на лечебното заведение, който включва само директните разходи за лекарствена терапия. Poractant alfa е с по-ниски разходи за лечение на деца с респираторен дистрес-синдром и постига идентични клинични резултати по отношение на краткосрочния терапевтичен резултат – редукция на оксигенацията и дихателни изисквания. По отношение на показателя смъртност клиничните проучвания показват, че Poractant alfa се свързва със значително по-ниска смъртност (3.0% при групата на Poractant alfa и 11-12.5% в групата на Beractant), поради което той може да се счита като доминантна алтернатива в сравнение с Beractant.

Ключови думи: фармакоикономика, анализ разход-минимум, Poractant alfa, Beractant

Адрес за кореспонденция: *А. Стоименова, Катедра "Организация и икономика на фармацията", Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. "Дунав" № 2, 1000 София, e-mail: assena_stoimenova@mail.bg*

Summary:

The aim of this publication is to perform pharmacoeconomic evaluation of therapy of respiratory distress syndrome with poractant alfa in preterm children. A cost-minimization analysis from the hospital perspective was conducted. The analysis includes direct pharmacotherapy costs only. Poractant alfa is a low-cost treatment of preterm children with respiratory distress syndrome, and achieves similar clinical outcomes in regard to short-term results – a reduction of oxygenation and respiratory requirements. In terms of mortality indicators, clinical trials show that poractant alfa is associated with a significantly lower mortality (3.0% in poractant alfa group and 11-12.5% in beractant group), therefore it can be considered a dominant alternative compared to beractant.

Key words: pharmacoeconomics, cost-minimization analysis, poractant alfa, beractant

Address for correspondence: *A. Stoimenova, Department of Social Pharmacy and Pharmacoeconomics, 2, Dunav Str., Bg – 1000 Sofia, e-mail: assena_stoimenova@mail.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Дихателната недостатъчност е водещ клиничен проблем при преждевременно родените деца, който се дължи на незавършеното структурно развитие на белите дробове и недостатъчната продукция в тях на сърфактант – комплекс от фосфолипиди, чиято основна функция след раждането е да поддържа алвеолите в разгънато състояние, така че организмът на новороденото да има нормална дихателна функция. Децата с ниско и екстремно ниско тегло имат малки запаси от сърфактант, техните бели дробове не се разгъват добре, не функционират нормално и се наблюдават тежки нарушения на дишането – респираторен дистрес-синдром (РДС), налагащ провеждането на изкуствено дишане и водещи до редица усложнения.

Едно от най-значимите постижения в клиничната неонатология през последните 25 години е създаването на сърфактант препарати на базата на екстракти от животински бели дробове [1]. Те се поставят в трахеята и белите дробове на детето след раждането и заместват липсващия или недостатъчен ендогенен сърфактант. Лечението със сърфактант повишава преживяемостта на преждевременно родените деца, като същевременно води до намаляване на късните усложнения. В идеалния случай сърфактантите трябва да се прилагат без механична вентилация. Все повече проучвания са посветени на алтернативните пътища на въвеждане и използването на назалния път за минимизиране нуждите от механична вентилация.

Проучванията на лечението на РДС със сърфактанти показват, че то е ефективно, тъй като намалява смъртността, болничния престой (БП) и дните на механична вентилация при преждевременно родени деца. В България не е провеждана икономическа оценка на лечението на РДС със сърфактанти, което определи интереса ни към тази тема.

Целта на работата ни е фармакоикономическа оценка на терапията на РДС с Poractant alfa при преждевременно родени деца.

Анализът е проведен от гледна точка на лечебното заведение за курс на лечение на едно дете.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За идентифициране на клиничните и фармакоикономическите проучвания на Poractant alfa е направено търсене в базите данни PubMed, NICE, Cochrane databases с ключови думи poractant alfa, surfactant, respiratory distress syndrome, efficacy, cost-effectiveness, randomised clinical trials. Подбрани са 13 публикации, отговарящи на условията да са рандомизирани клинични проучвания, да включват Poractant alfa самостоятелно или в комбинация с други продукти, както и да представят данни за ефикасността и безопасността на Poractant alfa [1-13].

Разходите за фармакотерапия с Poractant alfa и останалите алтернативи от клиничните проучвания са изчислени по цени на производител, одобрени от Министерство на здравеопазването [14].

Проведен е анализ разход-минимум от гледна точка на лечебното заведение, който включва само директните разходи за лекарствена терапия.

РЕЗУЛТАТИ

I. Клинични и фармакоикономически проучвания

Проучванията показват, че използването на Poractant alfa потенциално може да намали разходите за лечение. Sekar и сътр. анализират голяма база данни относно използваните ресурси при преждевременно родени деца с РДС, лекувани с един от три различни естествени сърфактанта [8]. Целта на анализа е била да оцени разликите в БП в болнично и неонатално отделение и общите болнични и свързаните с тях разходи за новородени с РДС, лекувани с Poractant alfa (PA), Beractant (BE) или Calfactant (CA). Анализирани са групови данни за новородени (N = 24 883) от общо 191 болници за периода януари 2003–юни 2006 г. Информацията е събрана от голяма клинична и икономическа база данни на американски болници (Premier's Perspective™). Груповите критерии за селекция включват диагноза РДС и лечение с единствен сърфактант: PA, BE, или CA. Кохортите пациенти са стратифицирани и анализирани идентично без изключването на новородено от която и да е кохорта. Анализирани са общите и дневни болнични разходи, както и други разходи. Направени са изводи, че преждевременно родени, диагностицирани с РДС и лекувани с PA, показват значимо понижение на общия БП при сравнение с BE и CA. Недисконтираните общи болнични разходи и разходите, свързани с респираторни, лабораторни, лекарствени, радиологични и хирургични дейности, са също значимо по-ниски при новородени, лекувани с PA, в сравнение с BE и CA. Предимството на PA по отношение на разходите за лечение е най-изразено при новородени с ниска телесна маса (< 1000 g) и при по-недоразвити новородени (< 28 седмици).

Две проучвания (Lobacheva и сътр. и Thomas и сътр.) изследват приложението на Poractant alfa в детска възраст (до 18 години) при остър респираторен недостиг, съответно в хирургията и при хипоксемия [3, 13]. Lobacheva и сътр. провеждат проучване на ефикасността и безопасността на екзогенните сърфактанти при комбинирана терапия на деца с остър респираторен недостиг в сърдечната хирургия от 2003 г. до 2005 г. [3]. Авторите са използвали Poractant alfa, при 58 деца, преживели сърдечна операция, на възраст от 1 ден до 27 месеца (4.6 ± 0.75 месеца); с тегло от 1.1 до 14.8 kg (4.9 ± 0.69 kg). Пациентите били разделени в 4 групи: 1) 19 с остър пулмонален синдром; 2) 12 с билатерална пневмония; 3) 22 с повтарящи се ателектази и 4) 5 с пареза на купола на диафрагмата. Група 1 показала значително подобрение на оксигенацията, което намалява значително нуждите от подпомагане на дишането. Група 2 има подобни промени, по-слабо изявени в обмяната на газове и механиката на дишането. При повечето пациенти с повтарящи се ателектази може да се постигне постепенно подобрение на дишането. При пациентите от група 4 екзогенният сърфактант не повлиява вентилацията. Усложненията поради прилагане на екзогенен сърфактант, като пневмоторакс, краткосрочно кървене, се наблюдават рядко и се контролират леко. Като цяло Poractant alfa е ефективен при комбинираната терапия на острата дихателна недостатъчност при деца в кардиохирургията. Thomas и сътр. анализират стойностната ефективност на екзогенни сърфактанти при деца с остър хипоксемичен респираторен недостиг [13]. Проведен е детерминистичен анализ чрез използване на модела на Марковски. Моделът е калибриран за използваните ресурси и промените в резултатите, постигнати в многоцентрово, проспективно, рандомизирано проучване на деца с остър хипоксичен синдром. Остойностени са краткосрочните директни разходи от гледна точка на болницата. Първичните резултати са очакваните разходи, очакваната преживяемост и инкременталните разходи за година спасен живот. Рандомизирани са 42 деца, които са получавали или стандартна грижа, или стандартна грижа и екзогенен сърфактант. Анализът показва че при 10-kg деца терапията със сърфактант е едновременно с по-ниска цена и по-ефективна (62,922 US $ спрямо 74,006 US $) (преживяемост: 90.3% спрямо 85.1%). Реализирани са спестявания поради намаления престой на децата, лекувани със сърфактант. Терапията със сърфактант продължава да доминира и при деца над 60 kg. При 70 kg, разходите за година спасен живот са 79,805 US $, което също е стойностноефективна терапия, но зависи от платеца дали желае да заплати. В заключение авторите смятат, че за преобладаващата част от педиатричните пациенти с остър респираторен недостиг сърфактантите са стойностноефективна терапия. Ако употребата на това лекарство залегне в стандартите на лечение, варирането в дозовите форми и цените може да доведе до по-големи спестявания.

През 1993 г. екзогенните сърфактанти се наложиха при лечението на респираторен дистрес-синдром при преждевременно новородени [6]. Моделите за оценка на стойностната ефективност показват, че сърфактантите са скъпи, но ефективни, както и стойностноефективни. Поефикасната политика на използване на сърфактанти зависи от използването на други подходи, като прием на кортикостероиди при риск от преждевременно раждане. Въпросът вече се промени от това дали да използваме сърфактанти, към това кога и кой продукт да използваме. Ранните фармакоикономически модели зависят от наличните технологии, от разходите за здравни грижи и цените на сърфактантите. Информацията за дългосрочните резултати е недостатъчна.

Критична оценка и системен преглед на литературата за използването на инхалационен азотен окис при остър хипоксемичен респираторен недостиг провежда друг колектив [12]. Авторите систематизират 5 рандомизирани проучвания, за да оценят ефектите от инхалационния азотен окис върху клиничните резултати при пациенти (n = 623) с хипоксемичен респираторен недостиг. Резултатите включват смъртност, промени в оксигенацията, дни, свободни от вентилация, продължителност на интензивните грижи и болничния престой, нежелани ефекти. Инхалационният азотен окис не повлиява смъртността (RR 0.98; 95% CI 0.66-1.44). В едно от проучванията е установено статистически значимо подобрение на оксигенацията. Ефектът обаче е наблюдаван само в първите 4 дни на терапията. Няма достатъчно доказателства в подкрепа на ползите от инхалационния азотен окис.

Разработката на Sinha и сътр. дискутира развитието и ефективността на терапията със сърфактанти при РДС чрез оценка на доказателства от клинични проучвания и анализи [9]. Екзогенните сърфактанти са доказано ефективни при лечение на неонатален дистрес-синдром и са станали стандарт в терапията му в интензивните грижи. Все още има недостиг по отношение на сравнителните проучвания между отделните продукти, времето на приложение, до-

зовия обем и краткосрочните спрямо дългосрочните ползи. Появата на ново поколение синтетични сърфактанти, съдържащи пептиди, отвори нова ера в терапията с тях.

Marsh и сътр. провеждат анализ разходминимум на стратегии на лечение на РДС и оценка на относителното икономическо въздействие на наличните респираторни сърфактанти [4]. Проучването се основава на две клинични проучвания, които сравняват различни дозови режими на два сърфактанта. Във всички модели Poractant alfa е с по-ниски разходи от Beractant. Спестяванията на пациент варират от $949 (53%) до $98.71 (20%). Тези разлики не зависят от променливи фактори като тегло на децата, вариране в дозите, подбор на опаковка, дозова практика (еднократна или многократна употреба).

В Европейския консенсус за лечение на неонаталния респираторен дистрес-синдром са прегледани данните за използването на антенатални стероиди при РДС, прилагането на кислород, белодробната инфлация, като се отбелязва, че сърфактантите имат решаваща роля при лечението на РДС, като единствено не е ясно кой е най-добрият продукт и какво е времето на приложение при различните възрасти [11]. Респираторната подкрепа под формата на механична вентилация също може да бъде животоспасяваща, но тя може да причини белодробни увреждания и протоколите трябва да са ориентирани към изключване на механичната вентилация чрез използване на други пътища като назалните. Преждевременно родените деца с РДС се нуждаят от цялостна грижа, включително поддържане на подходяща телесна температура, достатъчно течности, хранителни вещества, нормално кръвно налягане и др.

Mugford анализира проучванията за разходите за лечение на преждевременно родени деца [5]. Независимо от разликите в методиките има редица сходства в данните за разходите при различни групи новородени. Редица автори подчертават, че повече от половината от грижите в неонаталните клиники се отделят за по-големите бебета и тяхното преживяване. Има много малко данни за разходите за тяхното лечение, особено за тези, които не се нуждаят от интензивни грижи или хирургични интервенции. Икономическите показатели на отделенията за интензивни грижи са променени значително след навлизане на сърфактантите в терапията и чрез широка употреба на антенатални кортикостероиди.

Анализ, направен за целите на канадската система на здравеопазване, систематизира проучванията на няколко бази данни, като Cochrane Collaboration, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, MEDLINE, от 1986 до 2003 г. и всички рандомизирани клинични проучвания, отнасящи се за приложението на сърфактанти [2]. Систематизираните клинични проучвания се фокусират върху наличието на РДС и редица свързани заболявания като дефицит на оксигенация, пневмоторакс и вентилационна подкрепа. Преждевременно родените деца, лекувани със сърфактанти, имат по-кратък болничен престой и по-ниски разходи в интензивно отделение, по-висока преживяемост без увеличаване честотата на невродегенеративните разстройства. Препоръките на анализа са новородените с РДС да приемат екзогенен сърфактант.

Използването на сърфактанти при неонатална пневмония не е добре проучено, но проучване върху бебета показва, че тези, които имат сепсис и са лекувани със сърфактант, имат 40% намаление на нуждите от екстракорпорална мембранна оксигенация. Ето защо се препоръчва да се използва екзогенен сърфактант при новородени с оксигенен индекс, поголям от 15 (grade C). Освен това интубираните бебета с белодробна хеморагия трябва да получават екзогенен сърфактант като един от аспектите на клинична грижа. За прилагането на сърфактанти при белодробна хипоплазия и конгенитална диафрагмена херния съществуват много малко доказателства и данни само от отделни случаи.

Друг дискутиран въпрос в литературата е какви са рисковете при приемане на сърфактанти. Краткосрочните рискове са брадикардия и хипоксемия. Наблюдава се също увеличение на белодробната хеморагия, но смъртността не се променя. Значително се подобрява газовият обмен при новородените. Това се съпътства с драматично подобрение на статичния белодробен комплайънс. При измервания на статичното подобрение не се наблюдават значителни разлики. Това противоречие се обяснява с голямото увеличение на функционалния капацитет поради включване на дихателния обем. Натуралните сърфактанти съдържат протеини от свински или биволски произход и поставят въпроси за имунологичните ефекти, но до днес няма данни за имунологични промени.

Трети дискутиран въпрос е кои са по-добри – естествените или синтетичните сърфактанти. Прегледани са 11 рандомизирани клинични проучвания и резултатите показват, че смъртността намалява при естествените в сравнение със синтетичните сърфактанти – RR за смърт = 0.86, 95% CI 0.75 до 0.99; абсолютна разлика в риска (ARD) = 0.025, 95% CI –0.047 до –0.003.

Повечето проучвания посочват, че децата, лекувани с естествени сърфактанти, имат помалки нужди от кислород и вентилационна подкрепа в сравнение с тези, лекувани със синтетични. Препоръчва се естествените сърфактанти да се предпочитат пред синтетичните. Препоръчва се новородените със значителен риск от РДС да приемат като профилактика естествени сърфактанти до момента на стабилизиране. В повечето проучвания сърфактантът се влива на капки в течна форма в ендотрахеалната тръба, наведнъж или разделен на няколко дози. Дозите варират от 25 mg до 200 mg фосфолипиди/kg телесно тегло като единична доза в отделните клинични проучвания.

II. Разходи за терапия на РДС с Poractant alfa

Poractant alfa е естествен сърфактант от свински произход, съдържащ почти изцяло фосфолипиди. Цените на производител на Poractant alfa за двете дозови форми са 929,02 лв. (табл. 1).

Таблица 1. Цена на производител на Poractant alfa

INN	*Дозова форма*	*Цена на производител в BGN*
Poractant alfa	susp. inst. 80 mg/ml – 1.5 ml x 2	929,02
Poractant alfa	susp. inst. 80 mg/ml – 3 ml x 1	929,02

Poractant alfa има две показания – за животоспасяващо лечение и за профилактика на РДС. При животоспасяващо лечение дозата е еднократно 100-200 mg на kg тегло (1,25-2,5 ml/kg) и при необходимост допълнителни дози от 100 mg/kg на 12-часови интервали (максимална доза 300-400 mg/kg). Профилактичната доза е 100-200 mg на kg тегло (1,25-2,5 ml/kg) до 15 минути след раждането и при необходимост 100 mg/kg през 6-12 часа до максимална доза 300-400 mg/kg.

Поради ниското телесно тегло на преждевременно родените деца еднократната доза от 200 mg/kg тегло е най-често прилаганата и стойността на животоспасяващата терапия е 929,02 лв. по цени на производител. Съответно профилактичната доза е със стойност на еднократната терапия от 464,51 лв. Стойността на максималната доза при необходимост е 1858,04 лв. (400 mg/kg).

III. Сравнителни разходи при терапия на РДС с Poractant alfa спрямо други алтернативи

Конкурентен на Poractant alfa е Beractant susp. inst. – 8 ml. Прилага се като животоспасяваща терапия 100 mg/kg в обем, ненадвишаващ 4 mg/kg. Прилагат се до 4 дози за 48 часа. Стойността на лечение с Poractant alfa и Beractant е представена на табл. 2.

Поради съпоставимите клинични профили на двата лекарствени продукта е проведен анализ разход-минимум. Гледна точка на анализа е тази на лечебното заведение. Еквиефективността на двете лекарства е определена в две рандомизирани клинични проучвания. В първото проучване – Speer и сътр. [10] са обхванати 73 рандомизирани преждевременно новородени, които са приемали 200 mg/kg Poractant alfa (33) или 100 mg/kg Beractant (40). Двата сърфактанта са ефективни, със сходна редукция на оксигенацията и дихателни изисквания. Децата, лекувани с Poractant alfa, имат по-висока артериално-алвеоларна оксигенация и изискват по-малко инспираторно налягане и налягане във въздушните пътища ($p < 0.05$-0.001). Докато аерационните профили са съпоставими при двете лекарства, смъртността е 3.0% при групата на Poractant alfa и 12.5% в групата на Beractant. Необходими са по-малко допълнителни дози в първата спрямо втората група, 23 спрямо 49. Второто проучване на Ramanathan и сътр. [7] обхваща 293 новородени, рандомизирани между начални дози от 100 (96) или 200 (99) mg/kg Poractant alfa или 100 (98) mg/kg Beractant. Групите са съпоставими по отношение на тегло, възраст, пол, раса и излагане на стероиди. Смъртността в 36-ата седмица при бебетата < 32 седмици е по-ниска в дозовия режим 200 mg/kg Poractant alfa спрямо 100 mg/kg Beractant: 3% срещу 11%. Необходими са малко допълнителни дози в групата на 200 mg/kg Poractant alfa в сравнение със 100 mg/kg Beractant, 36 спрямо 67 ($p < 0.002$).

Таблица 2. Стойност на терапията с Poractant alfa и Beractant

INN	*Дозова форма*	*Цена производител в BGN*	*Стойност на еднократна доза в BGN*	*Стойност на максималната доза в BGN*
Poractant alfa	susp. inst. 80 mg/ml – 1.5 ml x 2	929,02	464,51 лв.	1858,04 лв.
Poractant alfa	susp. inst. 80 mg/ml – 3 ml x 1	929,02	464,51 лв.	1858,04 лв.
Beractant	8 ml susp. irist.	738.82	738,82 лв.	2955,28 лв.

Съпоставихме лекарствените продукти в следния дозов режим: еднократна употреба на флакон, средно тегло на децата от Speer и Ramanathan. Моделът се основава на следните предположения:

- Първоначалните и последващи дози се базират на кратката характеристика на продуктите.
- Съобразени са данните за необходимите допълнителни дози от клиничните проучвания.
- Допълнително необходимите дози от 100 mg/kg са следните:

	Poractant alfa	**Beractant**
Speer:	**23**	**49**
Ramanathan:	**36**	**67**

- Цената е предложената от производителя.

	Малки флакони	**Големи флакони**
Beractant:	**–**	**738,82 (8 ml)**
Poractant alfa:	**464,51 (1.5 ml)**	**929,02 (3 ml)**

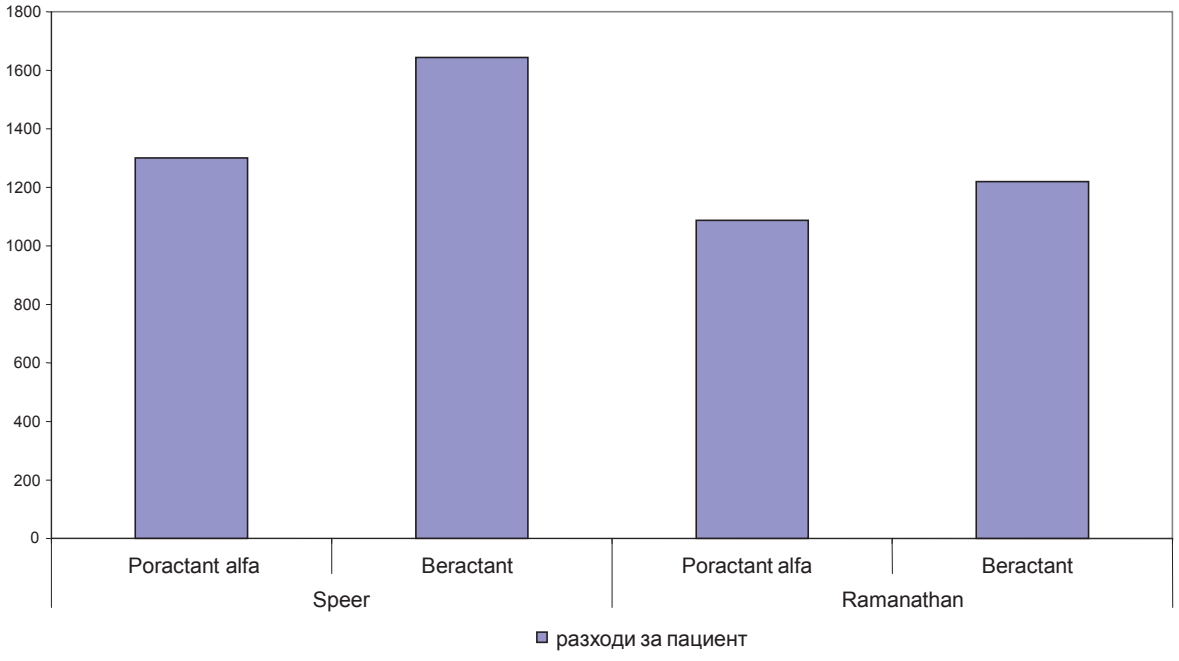
Разходите са изчислени според броя на употребените милилитри. Сравнени са разходите за пациент, за кохорта по проучването (40 деца по Speer и 100 по Ramanathan).

Моделът показва, че Poractant alfa е с по-ниски общи разходи и според данните от двете проучвания (табл. 3). Тъй като по дефиниция клиничните показатели са идентични, то Poractant alfa е доминираща алтернатива, тъй като тя е с по-ниски разходи и идентичен резултат. Разходите за едно лекувано дете, съпоставени по двата модела, са представени на фиг. 1.

На всяко лекувано дете с данни от проучването на Speer се спестяват по 343,25 лв., а с данни от проучването на Ramanathan се спестяват по 132,10 лв.

Таблица 3. Еднократна употреба на Poractant alfa и Beractant и средно тегло на дете по Speer и Ramanathan

Speer	*Средно тегло кг*	*Доза 100 mg/kg*	*Доза 200 mg/kg*	*Разходи 100 mg/kg*	*Разходи 200 mg/kg*	*№ 100 mg/kg*	*№ 200 mg/kg*	*Разходи за 40 деца*
Poractant alfa	1.095	109.5	219	464.51	929.02	23	33	52 025,12
Beractant	1.082	108.2	н.д.	738.82	н.д.	89	н.д.	65 754,98
Ramamathan	*Средно тегло кг*	*Доза 100 mg/kg*	*Доза 200 mg/kg*	*Разходи 100 mg/kg*	*Разходи 200 mg/kg*	*№ 100 mg/kg*	*№ 200 mg/kg*	*Разходи за 100 деца*
Poractant alfa	1.15	115	230	464.51	929.02	36	99	108 695,34
Beractant	1.19	119	н.д.	738.82	н.д.	165	н.д.	121 905,3



Фиг. 1. Средна стойност на разходите за лекуван пациент

Изводи

Poractant alfa е с по-ниски разходи за лечение на деца с респираторен дистрес-синдром и постига идентични клинични резултати по отношение на краткосрочния терапевтичен резултат – редукция на оксигенацията и дихателни изисквания.

По отношение на показателя смъртност клиничните проучвания показват, че Poractant alfa е със значително по-ниска смъртност (3.0% при Poractant alfa групата и 11-12.5% в Beractant групата), поради което той може да се смята за доминантна алтернатива в сравнение с Beractant.

Библиография

1. B e e n , J. V. et L. J. I. Zimmermann. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. – Eur. J. Pediatr., 166, 2007, № 9, 889-899.
2. F e t u s and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy. – Paediatr. Child Health, 10, 2005, № 2, 109-116.
3. L o b a c h e v a , G. V. et al. Use of the exogenous surfactant curosurf in combined therapy for acute respiratory failure in children after cardiosurgical interventions. – Anestez. Reanim., 3, 2005, 35-38.
4. M a r s h , W. et al. Cost-minimization Analysis of Two Surfactant Treatments for Respiratory Distress Syndrome.
5. M u g f o r d , M. The cost of neonatal care: Reviewing the evidence. – Soc. Prev. Med., 40, 1995, № 6.
6. M u g f o r d , M. Cost effectiveness of prevention and treatment of neonatal respiratory distress (RDS) with exogenous surfactant: what has changed in the last three decades? – Early Hum. Dev., 82, 2006, № 2, 105-115.
7. R a m a n a t h a n , R. et al. – Biol. Neonate, 81, 2002, S1, 29-41.
8. S e k a r l , K. C. et al. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. – Neonatology, 95, 2009, 1-5.
9. S i n h a , S., Moya, F. et S. M. Donn. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparations? – Curr. Opin. Pediatr., 19, 2007, № 2, 150-154.
10. S p e e r , C. P. et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratroy distress syndrome. – Arch. Dis. Child, 72, 1995, F8-13.
11. S w e e t , D. et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. – J. Perinat. Med., 35, 2007, № 3, 175-186.
12. T h a m m a s i t b o o n , S. et S. Thammasitboon. A critical appraisal of a systematic review: J. Sokol, S. E. Jacob, D. Bohn. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. Cochrane Database Syst. Rev., 2003, № 1, CD002787. Pediatric critical care medicine: a Journal of the Society of Critical Care.
13. T h o m a s , N. J. et al. Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure. – Pediatr. Crit. Care Med., 6, 2005, № 2, 160-165.
14. www.mh.government.bg

Постъпила за печат на 24 януари 2011 г.