

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МНН: ЦЕЛЕКОКСИБ НА ДО- И ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ЭТАПАХ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЮДЖЕТА ОРГАНИЗАЦИИ

В. Б. Василюк^{1,3}, Г. И. Сыраева^{1,2}, М. В. Фарафонова¹, Ю. О. Зырянова¹

¹ Научно-исследовательский центр Эко-безопасность, Санкт-Петербург, Россия,
nic@ecosafety.ru;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, Россия,
info@lspbgmu.ru;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия,
rectorat@szgmu.ru

В статье проведены сравнение профиля безопасности лекарственных (ЛС) средств с МНН: целекоксиб на до- и пострегистрационных этапах, оценка стоимости ведения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при планировании бюджета организации.

Полученные данные свидетельствуют, что профиль безопасности ЛС с МНН: целекоксиб соответствует данным, представленным в утверждённой инструкции по медицинскому применению, а также данным литературных обзоров. Однако информация, полученная из базы данных АИС РЗН, не позволяет оценить реальную ситуацию по развитию НЛР на пострегистрационном этапе, и, соответственно, оценить экономическую составляющую затрат на обеспечение НЛР. Стоимость обеспечения НЛР в рамках клинического исследования составляет 17 600 руб. 00 коп., т. е. 2 % от общего бюджета исследования.

Ключевые слова: *нежелательные лекарственные реакции, нестероидные противовоспалительные средства, фармакоэкономика, целекоксиб.*

Профиль безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов широко изучен (НПВС) [1]. Данный класс препаратов является одним из наиболее назначаемых со стороны медицинских работников, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах [2]. Такая высокая назначаемость во многом обусловлена широким спектром показаний, удобством применения, а также доступностью препаратов данной группы в системе медицинского обеспечения.

Группа НПВС обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действиями, механизм которых объясняется блокированием образования противовоспалительных простагландинов в основном за счёт ингибирования циклооксигеназы-1 или -2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2). Существующие литературные публикации демонстрируют превосходящую эффективность ЦОГ-2 в сравнении с ЦОГ-1 при лечении острой боли с меньшим количеством побочных эффектов [3].

Согласно масштабному анализу использования НПВС в странах с различным уровнем дохода целекоксиб входит в пятерку наиболее часто назначаемых препаратов. Назначение МНН: целекоксиб в монотерапии или в сочетании с другими анальгетическими препаратами или НПВС может значительно уменьшить послеоперационную боль и улучшить качество восстановления после ЛОР-хирургии [4]. Демонстрируя низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, этот препарат является эффективным анальгетиком, в том числе после стоматологических и ортопедических операций [5]. Согласно проведенному в 2019 г. мета-анализу, целекоксиб достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов после артроскопии [6] и превосходит анальгетический эффект трамадола при применении у пациентов после хирургического удаления третьего моляра нижней челюсти [7]. Целекоксиб также продемонстриро-

вал свою эффективность на группе пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [8].

Профиль безопасности селективных НПВС также можно охарактеризовать как «благоприятный», по данным масштабного клинического исследования PRECISION, проведенного в 2016 г., целекоксиб продемонстрировал достоверно меньшее количество нежелательных явлений со стороны почек, серьезных нежелательных явлений (в том числе развитие железодефицитной анемии) со стороны ЖКТ в сравнении с ибупрофеном. Кроме того, риск развития кардиоваскулярных осложнений при приеме целекоксиба не превосходит риски при применении неселективных НПВС, которые традиционно считаются более безопасными в отношении сердечно-сосудистой системы (напроксен) [9].

Несмотря на очевидные преимущества от назначения МНН: целекоксиб, необходимо также принимать во внимание потенциальные риски развития побочных эффектов, в том числе и потенциальные экономические последствия [10].

Цель работы

Оценить частоты развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при назначении МНН: целекоксиб на до- и пострегистрационном этапах, а также экономическое бремя при развитии данных НЛР.

Методика исследования

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в широком понимании этого термина, подразумевают неблагоприятную и непреднамеренную реакцию с медицинской точки зрения в ответ на применение или отмену лекарственного средства, назначенного в терапевтических дозах человеку для профилактики, диагностики, терапии, или для изменения физиологических функций [11]. Итогом медицинского мониторинга при назначении тех или иных лекарственных средств должно быть обновление инструкции по медицинскому применению с указанием обновленной информации [12].

Сбор данных о НЛР на пострегистрационном этапе в РФ осуществляется посредством ведения единой базы данных, в которой автоматически генерируются карты-извещения [автоматизированная база данных (АИС) РЗН]. Карты-

извещения содержат информацию о пациенте, лекарственном средстве (ЛС), нежелательном явлении/реакции и лице, сообщившем о событии [13]. Такой же алгоритм репортирования по вопросам безопасности применим и на до-регистрационном этапе, когда исследуемое лекарственное средство находится на этапе клинических исследований. Специалист по фармаконадзору, в свою очередь, при работе с базой данных оценивает ожидаемость (предвиденность) события. Соответственно, реакции с учетом вышеуказанных критериев могут быть классифицированы как непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции, серьезные нежелательные (лекарственные) реакции и серьезные непредвиденные нежелательные (лекарственные) реакции [13].

К серьезным сообщениям относят случаи, имеющие следующий критерий(ии) серьезности: событие привело к госпитализации или ее продлению; событие привело к смерти пациента; угрожающие жизни состояния; развития стойкой нетрудоспособности; событие привело к аномалиям и порокам развития.

Для классификации НЛР, выявленных на до- и пострегистрационных этапах, использовалась программа Международного стандарта кодирования информации по безопасности – Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), версия 23.0.

Каждый случай возникновения НЛР был проанализирован квалифицированной группой экспертов (клинический фармаколог, терапевт, врач общей практики) на предмет оценки степени тяжести (классификация по STCAEv.4.03), наличия критерия(ев) серьезности, предвиденности/непредвиденности события, оценки причинно-следственной связи с целекоксибом, также проанализирована необходимость назначения дополнительного медицинского наблюдения/обследования и назначения сопутствующей лекарственной терапии. Таким образом, был реализован метод Дельфи.

Для оценки экономических затрат на ведение НЛР использовали структурированный подход, с применением модели Маркова на этапе прогнозирования затрат и модели «дерево решений» на этапе оценки прямых экономических затрат медицинской организации [14].

На дорегистрационном этапе информация о безопасности исследуемых лекарственных средств («препарат А» и «препарат Б») с МНН: целекоксиб была получена при ретроспективном анализе медицинских карт 44 субъектов клинического исследования, проведенного на базе научно-исследовательского центра «ООО НИЦ Экобезопасность» в 2018 г.

Дизайн исследования подразумевал двух-этапное перекрестное исследование с рандомизацией субъектов в две группы – группа терапии 1 (последовательное применение препарата А, затем Б), группа терапии 2 (последовательное применение препарата Б, затем А). Исследуемые препараты с МНН: целекоксиб назначались однократно в дозе 200 мг в соответствии с требованиями протокола клинического исследования. Один этап исследования составлял 2,5 суток, при этом каждый субъект исследования принимал оба препарата в указанной дозировке с интервалом в 7 суток (период «отмывки»).

На пострегистративном этапе информация о безопасности МНН: целекоксиб получена

из выгрузки из базы АИС РЗН в период за 1–3 кварталы 2020 г.

Результаты исследования и их обсуждение

В рамках клинического исследования по итогам рандомизации в группу терапии № 1 вошли 22 (50 %) субъекта исследования мужского (16 чел.) и женского (6 чел.) пола и в группу терапии № 2 – 22 (50 %) субъектамужского (7 чел.) и женского (15 чел.) пола.

Анализ обобщенных демографических и антропометрических данных субъектов исследования на дорегистрационном этапе показал, что их возраст колебался от 18,0 до 39,0 лет (Ме равно 24,95 годам); колебания роста были в диапазоне от 159,0 до 189,0 см (Ме – 172,6 см), колебания веса – в диапазоне от 47,9 до 96,8 кг (Ме – 66,5 кг), индекс массы тела – в диапазоне от 18,5 до 27,4 кг/м² (Ме – 22,2 кг/м²).

Всего в ходе исследования было зарегистрировано 23 НЛР, связанных с соматическим статусом и изменением лабораторных показателей субъектов исследования (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика нежелательных лекарственных реакций (НЛР) после приема МНН: целекоксиб (n = 44)

Описание НЛР в медицинской документации	Код по MedDRA v.23	Количество случаев
Желудочно-кишечный тракт		
Функциональная диарея	Функциональная диарея [10017495]	2
Тошнота*	Тошнота [10028813]	3
Рвота*	Рвота [10047700]	3
SOC «Желудочно-кишечные нарушения» [10017947] общее количество случаев 8 * в первичной медицинской документации события «тошнота» и «рвота» репортированы в качестве единого события, однако, экспертной группой принято решение, что это два отдельных события		
Дыхательная система		
Боль в горле*	Боль в горле [10041367]	1
Боль в груди*	Боль в груди [10008461]	1
SOC «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» [10038738] общее количество случаев 2 * в первичной медицинской документации события «боль в груди» и «боль в горле» репортированы в качестве единого события, однако экспертной группой принято решение, что это два отдельных события		
Лабораторные отклонения		
Анемия	Анемия [10002034]	1
Повышение АЛТ	Повышение уровня АлАТ [10018643]	1
Повышение АСТ	Повышение уровня АсАТ [10018623]	1
Повышение креатинина крови	Повышение уровня креатинина [10011368]	2
Эритроцитопения	Эритроцитопения [10015275]	1
Лейкоцитоз	Лейкоцитоз [10024378]	1
Нейтрофилия	Нейтрофилия [10029379]	1
SOC «Нарушения со стороны крови и лимфатической системы» [10005329] общее количество случаев 8		

Описание НЛР в медицинской документации	Код по MedDRA v.23	Количество случаев
Общие нарушения		
Недомогание*	Недомогание [10025482]	3
Утомляемость*	Утомляемость [10016259]	3
SOC «Общие нарушения и реакции в месте введения» [10018065] общее количество случаев 6 * в первичной медицинской документации события «недомогание» и «утомляемость» репортированы в качестве единого события, однако, экспертной группой принято решение, что это два отдельных события		
Нервная система		
Головная боль	Головная боль [10019198]	5
SOC «Нарушения со стороны нервной системы» [10029205] общее количество случаев 5		
Органы зрения		
Эпифора	Эпифора [10015068]	1
SOC «Нарушения со стороны органа зрения» [10015919] общее количество случаев 1		
Иммунная система		
Ангионевротический отек	Ангионевротический отек [10002471]	1
SOC «Нарушения со стороны иммунной системы» [10021428] общее количество случаев 1		

Таким образом, изначально в первичной медицинской документации было представлено 23 НЛР, однако после применения метода Дельфи в финальный анализ вошёл 31 случай.

В 30 из 31 случаев (97 %) причинно-следственная связь с препаратом оценена как «возможная», в одном случае оценка «сомнительная». Действия, предпринятые при возникновении всех НЛР, отнесены к категории «никаких действий не предпринималось». По степени тяжести все НЛР отнесены к легкой степени тяжести. В соответствии с рекомендациями по фармаконадзору [15], а также на основании экспертной оценки, НЛР «ангионевротический отёк» отнесён к случаю СНЯ (серьезное нежелательное явление).

Исходом 28 случаев (90 %) стало «полное разрешение или восстановление», в 3 случаях (10 %) исход НЛР, связанных с отклонениями лабораторных показателей, неизвестен. Назначения сопутствующей терапии ни в одном из случаев развития НЛР не требовалось.

Наиболее частыми НЛР были нарушения со стороны ЖКТ, в соответствии с MedDRA данные симптомокомплексы были закодированы как SOC «Желудочно-кишечные нарушения», код 10017947 – 8 случаев, 25,8 %; аналогичная частота встречаемости была в группе НЛР, связанных с отклонениями показателей крови и лимфатической системы – 8 случаев, 25,8 % – которые были классифицированы в со-

ответствии с MedDRA как SOC «Нарушения со стороны крови и лимфатической системы», код 10005329. Далее по частоте встречаемости были НЛР SOC «Общие нарушения и реакции в месте введения», код 10018065 – 6 случаев (19,3 %), SOC «Нарушения со стороны нервной системы», код 10029205, зафиксировано в 5 случаях (16,1 %), и с одинаковой частотой встречались SOC «Нарушения со стороны органа зрения», код 10015919 – 1 случай (6,5 %) и SOC «Нарушения со стороны иммунной системы», код 10002471 – 1 случай (6,5 %).

Для прогнозирования возможных затрат медицинской организации был использован метод моделирования Маркова. Марковские состояния, для удобства анализа, представлены следующими состояниями: «Здоровье», «НЛР» и «Серьезная нежелательная лекарственная реакция (СНЛР)» [16].

Для прогнозирования экономических затрат медицинской организации все события, связанные с безопасностью исследуемого МНН: цеlexоксиб, оценивались в соответствии с фактом первичной регистрации НЛР на каждом из этапов исследования (табл. 2). Принимая во внимание тот факт, что в соответствии с протоколом исследования первый этап исследования длился 2,5 суток, а также суммируя период «отмывки», Марковский цикл составил 9,5 суток. Горизонт планирования условно рассчитан для четырех циклов и составил 31 суток.

Результаты переходов из стояний «Здоровье», «НЛР» и «СНЛР» в модели Маркова

Марковские состояния	Количество субъектов исследования до входа в модель (до начала этапов исследования)	Продолжительность Марковского цикла (сутки)			
		2,5	12	21,5	31
«Здоровье»	44 человека	33	25** факт. 23		
«НЛР»	0 человек	11	19** факт. 19		
«СНЛР»	0 человек	0	1	1	1
<i>Итого</i>	44 человека	44 чел.	44 чел.	44 чел.	44 чел.

** Ожидаемый показатель.

Модель начинается с вступления субъекта в исходное состояние «Здоровье», при этом в исследуемую когорту входят 44 человека. Вероятность остаться в состоянии «здоровье» оставляет 0,75 ($33 \div 44$), вероятность перехода субъекта исследования из состояния «Здоровье» в состояние «НЛР» равна 0,25 ($11 \div 44$). Вероятность перехода человека из состояния «здоровье» в состояние «СНЛР» составляет 0, так же как и вероятность того, что субъект исследования перейдет из состояния «НЛР» в «СНЛР». Вероятность того, что субъект исследования останется в состоянии «НЛР» равна 1.

По мере окончания первого Марковского цикла, согласно прогнозированию, 25 субъектов исследования останутся в состоянии «Здоровье»

($33 \times 0,75$), что соотносимо с фактическим количеством субъектов, у которых не было зарегистрировано НЛР на втором этапе исследования (23 человека). Также, согласно прогнозированию, 19 субъектов исследования перейдут в состояние «НЛР» ($33 \times 0,25 + 11$), что совпадает с фактическим количеством субъектов с зарегистрированными НЛР. Ввиду того, что во втором этапе исследования возник 1 случай СНЛР (СНЯ), расчёт производится следующим образом ($33 \times 0 + 1$), т. е. 1 случай СНЛР.

С учетом того, что временной горизонт планирования составляет 4 цикла, расчет на последующие периоды проводился аналогично.

Затраты на обеспечение НЛР у одного субъекта на каждом из этапов исследования составили:

$$\text{Cost}_4 = \frac{(0 \times 33 + 550^* \times 11 + 0)}{44} = 137 \text{ руб. } 50 \text{ коп.}$$

*550 руб. 00 коп – стоимость консультативного приёма врача-терапевта.

Принимая во внимание тот факт, что на втором этапе исследования развилось событие, имеющее критерий серьёзности «госпитализация» (с учётом записей, представлен-

ных в первичной медицинской документации), расчёт общей стоимости ведения бремени НЛР на втором этапе представлен следующим образом.

$$\text{Cost}_{14} = \frac{(0 \times 25 + 550 \times 19 + (1 \times 550^{**}) \times 2)}{44} = 262 \text{ руб. } 50 \text{ коп.}$$

** Авторы статьи рассчитывали стоимость СНЛР на основании того, что субъекту исследования понадобились первичная и повторная консультации врача терапевта.

Таким образом, Cost_{t-1} составил 200 руб. 00 коп., что позволило спрогнозировать средние гипотетические затраты организации на обеспечение НЛР у всех субъектов исследования для четырех этапов.

Соответственно, затраты медицинской организации, согласно расчетам с использованием модели Маркова, на один цикл составили 8 850 руб. 00 коп., соответственно на два цикла – 17 700 руб.00 коп.

$$\text{Cost}_7 = 200 + 137,50 \times (1 + 3)^4 = 35\,400 \text{ руб. } 00 \text{ коп.}$$

На пострегистрационном этапе была проанализирована выгрузка из АИС РЗН за второй квартал 2020 г.

Согласно полученным данным за этот период было зарегистрировано 1 НЛР (внутренний номер сообщения RU-RZN-1060755). НЛР «пневмония», репортировано в базу данных сотрудниками компании-разработчика, критерий серьёзности указан как «клинически значимое событие», других данных в выгрузке не отражено. Таким образом, данное сообщение нельзя считать валидным и подвергать его анализу, ввиду того что представленные данные не содержат следующие необходимые данные сведения: дата начала и окончания НЛР, пол и возраст пациента, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, дата назначения/отмены подозреваемого лекарственного средства.

Представленные данные свидетельствуют о том, что профиль безопасности препарата МНН: целекоксиб согласуется с данными, представленными в утверждённой инструкции по медицинскому применению, а также с данными литературных обзоров.

При этом стоимость ведения НЛР на пострегистрационном этапе оценить не представляется возможным ввиду ограниченного числа данных, а также недостаточности представленной информации.

Стоимость бремени НЛР на дорегистрационном этапе может быть рассчитана следующим образом:

Общее количество НЛР на первом этапе – 11 случаев \times 550 = 6 050 руб. 00 коп.

Общее количество НЛР на втором этапе с учётом развития критерия серьёзности – $(550 \times 2) \times 1 + 19 \times 550 = 11 550$ руб. 00 коп., таким образом, бремя НЛР применительно ко всему исследованию составило 17 600 руб. 00 коп., что составило 2 % от общего бюджета исследования.

Заключение

На основании анализа частоты развития нежелательных лекарственных реакций при назначении МНН: целекоксиб на до- и пострегистрационных этапах, на примере анализа ме-

дицинских карт 44 субъектов клинического исследования, проведенного на базе научно-исследовательского центра «ООО НИЦ Экобезопасность» в 2018 г., а также данных, полученных из выгрузки базы АИС РЗН в период за 1–3 кварталы 2020 г. можно сделать вывод, что профиль безопасности препарата МНН: целекоксиб согласуется с данными, представленными в утверждённой инструкции по медицинскому применению, а также с данными литературных обзоров.

Внедрение в рутинную медицинскую практику методик оценки экономического бремени НЛР для МНН: целекоксиб позволит снизить прямые и непрямые затраты, связанные с осложнениями, возникшими на фоне терапии, а также учесть потенциальные издержки на модификацию фармакотерапии по причине развития потенциальных осложнений.

Существующая система фармаконадзора позволяет вести базу данных относительно развития НЛР, однако определённое количество сообщений, внесённых в АИС РЗН, не могут расцениваться как валидные. Кроме того, данная система не может решить проблему низкой активности врачей в отношении выявления НЛР, регистрации и передачи сведений о них.

Согласно данным Росздравнадзора, около 30 % сообщений не содержат необходимых сведений для проведения полного анализа причинно-следственной связи между приёмом препарата и развитием реакции, а также для оценки тяжести НЛР. В большинстве случаев в сообщениях отсутствует информация о показаниях, послуживших причиной назначения препарата, установленном диагнозе, сопутствующей лекарственной терапии. Также информация об исходе развившейся нежелательной реакции представляется нерегулярно. Нередко заявители (или репортёры) не проводят самостоятельную оценку причинно-следственной связи приёма препарата и развития НЛР или же неверно оценивают степень её тяжести. В соответствии с этим особое внимание необходимо уделить точному и детальному внесению данных в систему АИС РЗН, которое должно осуществляться квалифицированной группой экспертов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Celecoxib Versus Naproxen and Diclofenac in Osteoarthritis Patients: SUCCESS-I Study / Gurkirpal Singh, John G. Fort, Jay L. Goldstein, [et al.]. – Electronic text // The American Journal of Medicine. – 2006. – № 119. – P. 255 – 266. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.054. – URL : <https://www.amjmed.com/action/showPdf?pii=S0002-9343%2805%2900913-7>
2. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / S. E. Nissen, N. D. Yeomans, D. H. Solomon, [et al.]. – Electronic text // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 26. – P. 2519 – 2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. – URL : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611593?articleTools=true>
3. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial / K. Malmstrom, S. Daniels, P. Cotey, [et al.]. – Electronic text // NCBI; Clinical Trial; ClinTher. – 1999. – № 21 (10). – P. 1653 – 1663. (Accessed on July 15, 2021); doi: 10.1016/S0149-2918(99)80045-9. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10566562/>
4. Costs and Effectiveness of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen for Preventing Pain After Ambulatory Otolaryngologic Surgery / Watcha, Mehernoor F., Issioui, Tijani, Klein, Kevin W., [et al.]. – Electronic text // Anesthesia & Analgesia; April. – 2003. – Vol. 96, Is. 4. – P. 987 – 994. (Accessed on July 15, 2021). doi: 10.1213/01.ANE.0000053255.93270.31. – URL : https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/FullText/2003/04000/Costs_and_Effectiveness_of_Rofecoxib,_Celecoxib,.15.aspx
5. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries / P. McGettigan, D. Henry. – Electronic text // NCBI; PLoS Med. – 2013. – № 10 (2). – e1001388. (Accessed on July 16, 2021); doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570554/>
6. *Ruijie, Wan.* The efficacy of celecoxib for pain management of arthroscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials / Ruijie Wan, Pin Li, Heng Jiang. – Electronic text // NCBI; Meta-Analysis; 2019. – № 98 (49). – e17808. (Accessed on July 16, 2021). doi: 10.1097/MD.00000000000017808. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804304/>
7. *Akinbade, A. O.* Owofade. Comparative analgesic efficacy and tolerability of celecoxib and tramadol on postoperative pain after mandibular third molar extraction: A double blind randomized controlled trial / A. O. Akinbade, K. C. Ndukwe, F. J. Owofade. – Electronic text // NCBI; Randomized Controlled Trial; Niger J Clin Pract. – 2019. – № 22 (6). – P. 796 – 800. (Accessed on July 16, 2021). doi: 10.4103/njcp.njcp_544_18. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187764/>
8. *Овечкин, А. М.* Анестезия и анальгезия в онкологии: чем обусловлен выбор? / А. М. Овечкин. – Текст : электронный // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – № 2. – Т. VI. – С. 5 – 15. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/anesteziya-i-analgeziya-v-onkologii-chem-obuslovljen-vybor>
9. Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION). (Accessed on July 16, 2021). – Electronic text. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346216>
10. *Каратеев, А. Е.* Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ и сердечно-сосудистыми факторами риска / А. Е. Каратеев. – Текст : электронный // Российский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 7. – С. 495 – 502. – URL : <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17894648>
11. *Глаголев, С. В.* Надлежащая практика фармаконадзора Российской Федерации и Евразийского экономического союза, гармонизация с международными подходами и практиками / С. В. Глаголев. – Текст : электронный (Дата обращения 16.07.2021). – URL : https://sudact.ru/law/reshenie-soveta-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-03112016_1/pravila-nadlezhashchei-praktiki-farmakonadzora-evraziiskogo/
12. Официальный сайт Росздравнадзора, 2020. – Текст : электронный. – URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/>
13. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии / Г. И. Сыраева, А. С. Колбин, А. В. Матвеев, В. С. Панежина. – Текст : электронный // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 5. – С. 336 – 344. – URL : <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/740>
14. Significance of Pharmacovigilance for Drug Safety// All Answers Ltd. (November 2018). (Accessed on July 16, 2021). – Electronic text. – URL : <https://nursinganswers.net/essays/pharmacovigilance-drug-safety.php>
15. *Енгальчева, Г. Н.* Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов / Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сюбаев, Д. В. Горячев. – Текст : электронный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – № 7 (2). – С. 92 – 97. (Дата обращения 16.07.2021). – URL : <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97>