

Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом

Цветкова Е.С.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.²

¹ — Лаборатория клинических исследований и международных связей Института ревматологии РАН, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. *Цель:* Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (CMA — cost minimization analysis) препарата Мовалис (мелоксикам) с другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП), такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб. *Методология:* Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) применению НПВП у больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ), сетевых мета-анализов и систематических обзорах. Поскольку данные РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров показали равную эффективность НПВП, модель представляет собой CMA конкретного препарата и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с ОА и РА. *Результаты:* Результаты CMA применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с ОА и РА показали, что общая стоимость применения препарата Мовалис ниже, чем у препаратов Вольтарен (диклофенак), Нимесил (нимесулид), Целебрекс (целекоксиб) и Аркоксиа (эторикоксиб). Экономия затрат на одного больного в пользу препарата Мовалис по сравнению с препаратом Вольтарен составила 465 руб. (-8,55%), препаратом Целебрекс — 1 255 руб. (-23,09%), препаратом Аркоксиа — 1 274 руб. (-23,43%) в течение 1 мес. терапии. Субанализ применения препарата Мовалис по сравнению с препаратом Нимесил (нимесулид) в течение 15 дней показал, что экономия затрат на одного больного в пользу мелоксикама составит 1 504 руб. (-117,74%). Анализ чувствительности подтвердил полученные данные: при увеличении цены на препарат Мовалис на 25% и уменьшении цен на препараты сравнения на 25%, показатели минимизации затрат не выйдут за рамки показателей препарата Мовалис, что демонстрирует устойчивость полученных в исследовании данных.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартроз, ревматоидный артрит, мелоксикам, диклофенак, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб

Pharmacoeconomic analysis of Movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Tsvetkova E.S.¹, Belousov D.U.², Afanasyeva E.V.²

¹ — Laboratory of Clinical Research and International Relations «Institute of Rheumatology» RAS, Moscow

² — LLC «Center of Pharmacoeconomics Research», Moscow

Abstract. *Objective:* To conduct a comparative cost minimization analysis (CMA) of Movalis with other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac, nimesulide, celecoxib and etoricoxib. *Methodology:* Was conducted search of publications from 1990 to 2014, devoted to randomized controlled clinical trials, a network meta-analysis and systematic reviews (level of evidence: AI) use of NSAIDs in patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). The model evaluates economical effectiveness of drugs and the comparison is based on the results of the randomized controlled clinical trials (RCCT), network meta-analyzes and systematic reviews. Since the data RCCT, network meta-analyzes and systematic reviews have shown equal efficacy of NSAIDs, model is a particular drug and CMA consists of one line therapy, providing short-term economic evaluation and impact on the health of patients with OA and RA. *Results:* The results of used of NSAIDs CMA and treatment of complications in patients with OA and RA showed that the total cost of the Movalis (meloxicam) is lower than another drugs: Voltaren (diclofenac), Nimesil (nimesulide), Celebrex (celecoxib) and Arcoxia (etoricoxib). Costs saving for one patient is favor

for Movalis in comparison with the Voltaren was 465 rubles (-8.55%), Celebrex — 1.255 rubles (-23.09%), Arcoxia — 1.274 rubles (-23.43%) for a 1 month of therapy. Sub-analysis of the Movalis compared with the Nimesil (nimesulide) for 15 days of therapy showed that the cost savings per patient is favor for meloxicam will be 1.504 rubles (-117.74%). Sensitivity analysis confirmed these findings: an increase in drug prices Movalis by 25% and reducing the price of the reference drugs by 25%, minimizing the cost figures do not go beyond the parameters of the Movalis that demonstrates the stability of the obtained data in the study.

Keywords: pharmacoconomics, cost minimization analysis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, meloxicam, diclofenac, nimesulide, celecoxib, etoricoxib

Автор, ответственный за переписку:

Белосов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Хроническая боль (боль, продолжающаяся более 3 мес.) — одна из ведущих причин обращения пациентов за медицинской помощью. Она чаще встречается у людей старше 40 лет, и, в связи со старением населения, частота случаев хронической боли увеличивается. У пациентов с хроническим болевым синдромом в большинстве случаев выявляют различные виды артрита и боли в спине; частота обращения к врачу у таких больных в несколько раз выше, чем у пациентов со стенокардией [16]. Хроническая боль, возникающая вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата, значительно ухудшает качество жизни пациентов. В работе врача общей практики достаточно часто встречаются случаи заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время костно-мышечная патология находится в центре внимания всей мировой научной общественности. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая второе место по продолжительности и третье — по частоте случаев временной нетрудоспособности [52].

В Великобритании 51% опрошенных с хроническим болевым синдромом отметили, что сильная боль в той или иной степени снижает их трудоспособность. Так, при выраженном болевом синдроме у 24% пациентов имела незначительная утрата трудоспособности, у 11% — выраженная и у 16% — тяжёлая с нарушением жизненно важных функций [16].

ВОЗ принят показатель, отражающий вклад остеоартроза (ОА) и ревматоидного артрита (РА), сопровождающихся хроническим болевым синдромом, в развитие нетрудоспособности населения — DALY (disability-adjusted life years). Показатель представляет собой сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности и преждевременной смерти. Таким образом, заболеваемость и смертность удаётся оценить в одних единицах и представить в виде объединённого критерия. По оценкам экспертов, в 2004 г. показатель DALY при заболеваниях опорно-двигательного аппарата составил около 20,6 млн лет, что выше, чем при сахарном диабете (19,7 млн лет) или бронхиальной астме (16,3 млн лет) [31].

Основным признаком, объединяющим ревматические заболевания, является боль в суставах различной степени выраженности. Одними из заболеваний, сопровождающихся типичным болевым синдромом, являются ОА и РА [52].

ОА объединяет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы. Остеоартротические заболевания являются результатом нарушений нормальных процессов синтеза и деградации в хондроцитах, матриксе суставного хряща, а также в субхондральной кости, которые развиваются под влиянием механических и биологических факторов [52].

В зарубежной литературе также широко используется термин «остеоартрит», подчёркивающий важную роль воспаления в развитии заболевания.

Ведущим клиническим симптомом ОА является боль в суставах. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы возникновения [52].

Клиническая картина ОА зависит от локализации патологического процесса. Наиболее значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются остеоартроз тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз) суставов [52]. Развиваются они обычно у лиц обоего пола старше 40 лет [45].

Целями медикаментозной терапии ОА является купирование болевого синдрома и воспалительного процесса в синовиальной оболочке, а также стимуляция метаболических процессов в хряще [52].

Сегодня известно много как фармакологических, так и нелекарственных методов симптоматического лечения боли. Для облегчения болевого синдрома чаще всего используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [31]. Каждый 10-й житель стран Западной Европы принимает НПВП для снятия боли, возникающей, как правило, на фоне артрита [2]. С увеличением возраста потребление НПВП повышается [5], и около 25% пожилых людей используют НПВП при боли [30].

В настоящее время в лечении ОА используют две категории препаратов, модифицирующих симптомы болезни:

- быстродействующие препараты (парацетамол — не более 1,5 г/сут), НПВП, ненаркотические анальгетики (трамадол), глюкокортикоиды (ГКС) внутрисуставно (только при реактивном синовите);
- медленнодействующие препараты (эффект проявляется через 6-8 недель от начала терапии) — глюкозамин, хондроитин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои, гиалуроновая кислота (внутрисуставно) и др.

Однако, наиболее часто при ОА используются НПВП. Они обладают противовоспалительным и анальгетическим действием, что способствует уменьшению боли и улучшению функции суставов [52].

Другим ревматическим заболеванием с типичным болевым синдромом является ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Данным заболеванием могут страдать все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста обоих полов. Пик начала заболевания приходится на возраст 30-55 лет. Клиническими симптомами при РА, которые заставляют обратиться пациента к врачу, являются боль в суставах при движении, припухлость поражённых суставов, ослабление силы сжатия кисти и др. Лечение РА основано на применении базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Для уменьшения боли в суставах при любой стадии РА назначают НПВП, которые оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания [45].

Таким образом, важнейшее место в лечении ревматических заболеваний принадлежит НПВП. Противовоспалительная и анальгетическая активность НПВП связана с уменьшением продукции простагландинов и обусловлена способностью ингибировать провоспалительный изофермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) [52].

Показано, что НПВП обеспечивают длительную (включая ночную) анальгезию без развития зависимости, как при применении наркотических анальгетиков. Однако следует отметить, что до настоящего времени применение НПВП не решило проблему борьбы с хроническим болевым синдромом. Это объясняется, в частности, необходимостью использования препаратов в течение длительного времени и, связанной с этим, проблемой безопасности НПВП [52].

Развитие нежелательных явлений (НЯ), присущих большинству НПВП, связано с одновременным подавлением физиологического фермента ЦОГ-1 [52].

Широкое применение неселективных НПВП сопровождается разнообразными НЯ, приводящими в отдельных случаях к инвалидности и даже смерти

[4, 9, 17]. В 2002 г. были опубликованы данные анкетирования 6000 пациентов, принимающих НПВП. Оказалось, что около $\frac{2}{3}$ респондентов хотя бы раз за время лечения были вынуждены сменить НПВП из-за возникновения осложнений или слабой эффективности терапии. Более чем у 30% пациентов появилась необходимость в использовании гастропротекторов для уменьшения НЯ НПВП [39].

Применение НПВП может вызвать желудочно-кишечные (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации), сердечно-сосудистые осложнения (тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт) и другие.

В 2000 г. опубликован систематический обзор, цель которого — изучение вероятности возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приёме НПВП [36]. Общее количество включённых в обзор пациентов составило 1,3 млн. Была вычислена вероятность возникновения того или иного побочного эффекта НПВП при лечении в течение 2 мес.:

- в 1 случае из 5 разовьётся эндоскопически видимая язва желудка;
- в 1 из 70 случаев — симптоматическая язва желудка;
- в 1 из 150 случаев — желудочно-кишечное кровотечение;
- 1 из 1200 больных, принимающих НПВП, умрёт вследствие желудочно-кишечного кровотечения.

Данные, опубликованные в США, свидетельствуют о том, что при использовании традиционных НПВП смертность в результате побочных эффектов составляет 6 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, только желудочно-кишечные осложнения, возникающие при использовании НПВП, приводят к смерти большего количества людей, чем рак шейки матки, бронхиальная астма или меланома [37].

По данным крупномасштабного исследования ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information), в США >13 млн пациентов используют НПВП для лечения РА и ОА, из них >100 тыс. ежегодно госпитализируют в связи с возникновением желудочно-кишечного кровотечения. Около 16 500 пациентов умирают вследствие развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений [32].

В Великобритании ежегодно регистрируется около 12 000 случаев побочных эффектов со стороны ЖКТ, связанных с приёмом НПВП и приводящих к вызову скорой медицинской помощи [31]. Получается, что 400-коечная больница должна задействовать 95% своей мощности, чтобы в течение года заниматься лечением только побочных эффектов, возникающих в результате приёма НПВП.

Экономическое бремя побочных желудочно-кишечных эффектов НПВП складывается из затрат на

госпитализацию пациента, затрат на амбулаторное лечение осложнений терапии и затрат на лекарственные препараты для профилактики этих эффектов [31]. Последняя статья расходов часто оказывается неучтённой при расчёте затрат на терапию НПВП.

В Великобритании объём годовых затрат на госпитализацию по поводу НПВП-гастропатии составляет соответственно 251 млн фунтов стерлингов, на сопутствующую лекарственную терапию этих побочных эффектов у 1 пациента около 48 фунтов стерлингов [32].

Moore R.A., 2002 г. [31] проанализировал данные литературы, посвящённой оценке экономического бремени побочных эффектов НПВП, и сделал вывод, что затраты на лечение побочных ЖКТ-осложнений, возникающих при приёме НПВП, превышают расходы на собственно обезболивающие средства в 2-8 раз. Для определения показателей эффективности затрат на терапию НПВП был введён ICF (iatrogenic cost factor — фактор ятрогенных затрат) — отношение общих затрат на противоболевую терапию с использованием НПВП к затратам на применение НПВП. Для его расчёта берётся показатель затрат на 1 день лечения. В Великобритании ICF составляет 1,97-8,41 в зависимости от того, какие критерии безопасности использованы при расчёте (частота возникновения язв желудка, выявляемых эндоскопически, или суммарная частота развития перфораций, язв и кровотечений) [32]; в Канаде — 1,59-7,49 в зависимости от возраста пациента [34]; во Франции — 1,36-2,12 [12] в зависимости от того, какой НПВП принимали пациенты. Однако в последнем исследовании не были учтены затраты на гастропротекторные препараты, выписываемые наряду с НПВП.

В разных странах затраты на лечение побочных эффектов НПВП выглядят следующим образом:

- в Великобритании на 1 фунт стерлингов, затраченный на НПВП, 0,40-1,53 фунта стерлингов приходится на лечение побочных эффектов этих препаратов [24];
- в Канаде в среднем тратится по 1 канадскому доллару в сутки на 1 пациента на лечение побочных эффектов НПВП со стороны ЖКТ [33];
- в США каждый пациент, принимающий НПВП, расходует 100-200 долларов на лечение осложнений со стороны ЖКТ [20].

Общие затраты на лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП различаются в разных странах: в Великобритании они составляют 251 млн фунтов стерлингов [32], и в целом крайне велики. Размер затрат зависит от системы финансирования здравоохранения и сложившейся практики лечения в каждой стране. Большую роль в формировании расходов на лечение осложнений терапии НПВП играет также количество пациентов, получающих гастропротекторную терапию. Так, в Великобритании доля таких пациентов среди всех больных, получающих НПВП,

равна 22% [2, 26], в Израиле — 22% [10], в Канаде — 17-27% [19, 23, 33], в США — 29% [38], во Франции — 34% [29], а в Италии — 50% [6].

Риск осложнений со стороны ЖКТ, связанных с использованием НПВП, существенно снижается при назначении препаратов, преимущественно воздействующих на одну из изоформ ЦОГ — ЦОГ-2 [13, 37].

НПВП селективного действия к ЦОГ-2 могут приводить к повышению свёртываемости крови. «Протромбогенный» потенциал селективных НПВП определяется способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-2-зависимый синтез ПГІ2 (простагландин І2) клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез ТхА2 (тромбоксан А2) тромбоцитами, контролируемый ЦОГ-1. Возникающее нарушение баланса ПГІ2/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах потенциально может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования. Хотя тромбоэмболические осложнения (такие как острый инфаркт миокарда, а также развитие геморрагического или ишемического инсульта) в настоящее время считаются класс-специфическим осложнением НПВП, эта проблема привлекает всё большее внимание медицинской общественности прежде всего вследствие повсеместного использования селективных НПВП. Однако, значительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) возникает у лиц, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы — целекоксиб, эторикоксиб) [54].

Использование патогенетически обоснованной противовоспалительной терапии болевых синдромов в ревматологии позволяет решить не только проблему боли, но и предотвратить в большинстве случаев развитие рецидива заболевания и функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата.

В этой ситуации широкое применение в медицинской практике противовоспалительного средства, обладающего более высокой желудочно-кишечной безопасностью, чем традиционные НПВП, способно сделать лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом, более клинически и экономически эффективным.

Мелоксикам (Мовалис) — НПВП, обладающий селективностью в отношении ЦОГ-2, что подтверждено исследованиями с использованием различных стандартных методов *in vitro* и *in vivo* и обуславливает высокий профиль гастроинтестинальной безопасности. Поэтому при лечении препаратом Мовалис гораздо реже встречаются осложнения (в частности, желудочно-кишечные), типичные для традиционных НПВП. Также Мовалис имеет благоприятный профиль безопасности со стороны ССС в отличие от высокоселективных коксибов и неселективного диклофенака.

Терапевтическое действие препарата изучено более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие свыше 30 000 пациентов. Международный и российский опыт применения препарата Мовалис показал его высокую эффективность при остеоартрозе и ревматоидном артрите при низкой частоте НЯ [11, 13, 14, 18, 37].

Эффективность и безопасность препарата Мовалис неоднократно подтверждены в зарубежных и отечественных клинических исследованиях, наиболее масштабными из которых были MELISSA и SELECT.

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании MELISSA [22] принимали участие более 9000 пациентов с ОА. Согласно дизайну исследования, больные одной группы получали Мовалис в дозе 15 мг/сут (максимально разрешённая суточная доза), другой — диклофенак с замедленным высвобождением в дозе 100 мг/сут. Пациенты обеих групп продолжали лечение 28 дней.

SELECT [15] идентично по дизайну исследованию MELISSA, оно также было крупномасштабным — в нём участвовало более 8,5 тыс. пациентов. Для лечения ОА в течение 28 дней пациенты одной группы получали Мовалис в том же режиме, что и в исследовании MELISSA, пациенты второй группы — пироксикам в дозе 20 мг/сут.

В систематический обзор *Chen Y.F. и соавт.* [8], посвящённый анализу эффективности и безопасности препарата Мовалис у пациентов с ОА и РА, кроме MELISSA и SELECT, было включено ещё 14 исследований. Оценка объединённых данных клинических исследований показала, что эффективность препарата Мовалис при лечении болевого синдрома, вызванного ОА и РА, соответствовала таковой неселективных НПВП. Частота возникновения осложнений со стороны ЖКТ при приёме препарата Мовалис оказалась почти на 70% ниже, чем при использовании неселективных НПВП. У пациентов, принимающих Мовалис, отмечено 2-кратное снижение частоты клинически значимых желудочно-кишечных событий (перфораций и язв желудка, желудочно-кишечных кровотечений) по сравнению с пациентами, лечеными неселективными НПВП.

Период полувыведения мелоксикама составляет 20 ч, поэтому препарат можно применять 1 раз в сутки. Мовалис имеет 2 формы выпуска: для парентерального введения 15 мг/1,5 мл (ампулы №5 и ампулы №3) и приёма внутрь (7,5 и 15 мг) в виде таблеток и суспензии. Для получения быстрого и стойкого терапевтического эффекта можно использовать так называемую «ступенчатую терапию» — внутримышечное введение 15 мг препарата Мовалис в первые 3-5 дней лечения, после чего больных переводят на приём препарата внутрь.

Таким образом, терапия препаратом Мовалис — хорошая альтернатива лечению неселективными

НПВП, так как он значительно повышает безопасность лечения. Учитывая высокие затраты на профилактику и лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП, Мовалис может стать экономически выгодной альтернативой.

Jansen R.B. и соавт. [21] опубликовали результаты исследования экономической эффективности препарата Мовалис по сравнению с диклофенаком замедленного высвобождения при лечении ОА в трёх странах Европы — Франции, Италии и Великобритании. Затраты на лечение пациентов с ОА рассчитывали на основе объединённого анализа данных двойных слепых исследований. Результаты расчётов показали, что возникновение побочных желудочно-кишечных эффектов лёгкой и средней степени тяжести немного увеличивает затраты на лечение (2,5-7,6% в обоих случаях) во всех трёх странах. Однако возникновение тяжёлых осложнений со стороны ЖКТ (все события, требующие госпитализации) способствовало заметному удорожанию терапии ОА. Тяжёлые осложнения повышали затраты на лечение в Италии на 10%, в Великобритании — на 13,4%, а во Франции — на 35%. Осложнения у пациентов, леченных препаратом Мовалис, встречались значительно реже, чем у пациентов, принимающих неселективные НПВП, поэтому общие затраты на пациентов, леченных препаратом Мовалис, были ниже на 5; 24 и 32% соответственно в Италии, Великобритании и Франции.

В другом исследовании, в котором изучали экономическую эффективность препарата Мовалис с позиции государственной системы здравоохранения, его сравнивали по этому параметру с диклофенаком и пироксикамом. Основой для расчётов служили данные исследований MELISSA и SELECT. Было установлено, что лечение ОА препаратом Мовалис на 70% дешевле, чем диклофенаком, и на 17% дешевле, чем пироксикамом, — 30; 51 и 35 фунтов стерлингов соответственно. Снижение затрат на лечение в группе препарата Мовалис происходило благодаря уменьшению частоты и продолжительности госпитализаций и снижению вероятности возникновения побочных эффектов. Был сделан вывод, что Мовалис — оптимальный препарат для лечения ОА (по сравнению с неселективными НПВП) [40].

В 2002 г. в России также было проведено исследование, в котором сравнивали фармакоэкономические показатели лечения ОА препаратом Мовалис и диклофенаком ретард [43]. Результаты исследования показали, что Мовалис, при условии его приобретения по средней розничной цене московских аптек, является экономически выгодным по сравнению с диклофенаком ретард как без учёта побочных эффектов, так и с учётом расходов на лечение осложнений.

Применение препарата Мовалис не только значительно повышает безопасность терапии хронической боли, но может сделать эту терапию экономи-

чески более выгодной, что немаловажно в условиях российского здравоохранения. Таким образом, сегодня назрела необходимость проверки экономической эффективности препарата Мовалис с другими НПВП, которой и посвящена данная статья.

Цель исследования

Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» препарата Мовалис с другими нестероидными противовоспалительными средствами, такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [44]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа минимизации затрат; анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям (РККИ), сетевым мета-анализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) применению НПВП у больных ОА и РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «osteoarthritis» или «rheumatology arthritis» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РККИ, сетевые мета-анализы и систематические обзоры, изучавшие безопасность применения НПВП.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ОА и РА.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 50 лет с верифицированным диагнозом остеоартроз и ревматоидный артрит.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции системы здравоохранения.

Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, травматологи, неврологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического анализа был принят за 1 месяц, исходя из предположения, что в течение этого периода време-

ни пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений.

В случае применения нимесулида временной горизонт составил 15 дней, т.к. его назначение ограничено по времени.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются широко применяемые в РФ НПВП:

- диклофенак;
- мелоксикам;
- нимесулид;
- целекоксиб;
- эторикоксиб.

Назначение данных препаратов у взрослых пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом считается оптимальным выбором.

Источники данных о безопасности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о безопасности использованы результаты сетевых мета-анализов, систематических обзоров и РККИ, в которых оценивалась сравнительная безопасность применения НПВП.

Исходы терапии:

- вероятность развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- вероятность развития гепатотоксичности;
- вероятность развития острого инфаркта миокарда;
- вероятность развития геморрагического или ишемического инсульта;
- вероятность смерти от любых причин.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: розничные цены по РФ за январь 2013 — сентябрь 2014 гг. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Розничный аудит лекарственных средств в РФ»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. По Стандартам первичной медико-санитарной помощи была рассчитана стоимость развития НЯ и исходов заболевания, которая учитывала:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроль за лечением.

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 01.04.2014 г. [51].

Обзор клинико-экономической модели. Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров.

Поскольку данные РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзоров показали равную эффективность НПВП, модель представляет собой анализ

«минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis / CMA) конкретного препарата и состоит из одной линии терапии, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с ОА и РА (рис. 1).

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [53].

Анализ чувствительности (Sensitivity analysis / SA). Для определения устойчивости полученных результатов был произведён однофакторный анализ чувствительности, путём изменений показателей стоимости препаратов сравнения, посредством последовательного увеличения цены на +25% и уменьшения на -25% с шагом в 5%.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2014 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях экономии затрат.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат. Расчёт прямых медицинских затрат на лечение взрослых больных с осложнениями, вызванными НЯ при терапии НПВП производили с использованием Стандартов первичной медико-санитарной помощи [46-50] и тарифов на медицинские услуги, введённые в действие с 01.04.2014 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС [51]. Стоимость лекарственной терапии была взята из базы данных Государственного реестра предельных отпускных цен за 2014 г. (с учётом НДС).

Результаты анализа прямых медицинских затрат показаны в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения. Основанием для определения затрат на приобретение НПВП стала их целевая средняя суточная доза. При расчёте средних розничных цен на препараты сравнения мы воспользовались базой данных аналитической компании IMS по розничным продажам лекарств в РФ за январь 2013 г. — сентябрь 2014 г. [42]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку и за 1 мг.

Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (табл. 2).

Отдельно произведён субанализ стоимости мелоксикама и нимесулида, поскольку назначение нимесулида ограничено 15 днями терапии (табл. 3)

Показатели безопасности. Были проанализированы РККИ, сетевые мета-анализы и систематические обзоры (с уровнем доказательности AI) [1, 3, 7, 8, 25, 27, 28, 35, 41]. Результаты оценки сравнительной безопасности показаны в табл. 4.

При расчёте вероятности развития неблагоприятных явлений в течении 1 мес. терапии были получены следующие данные (табл. 5).

Анализ «минимизации затрат». При расчёте стоимости препаратов сравнения, лечения неблагоприятных явлений и учёта вероятности их развития, были получены следующие данные (табл. 6). Отдельно проведён субанализ по нимесулиду (табл. 7).

Анализ чувствительности. Был проведён однофакторный анализ чувствительности полученных результатов, путём изменений показателей стоимости препаратов сравнения, посредством после-

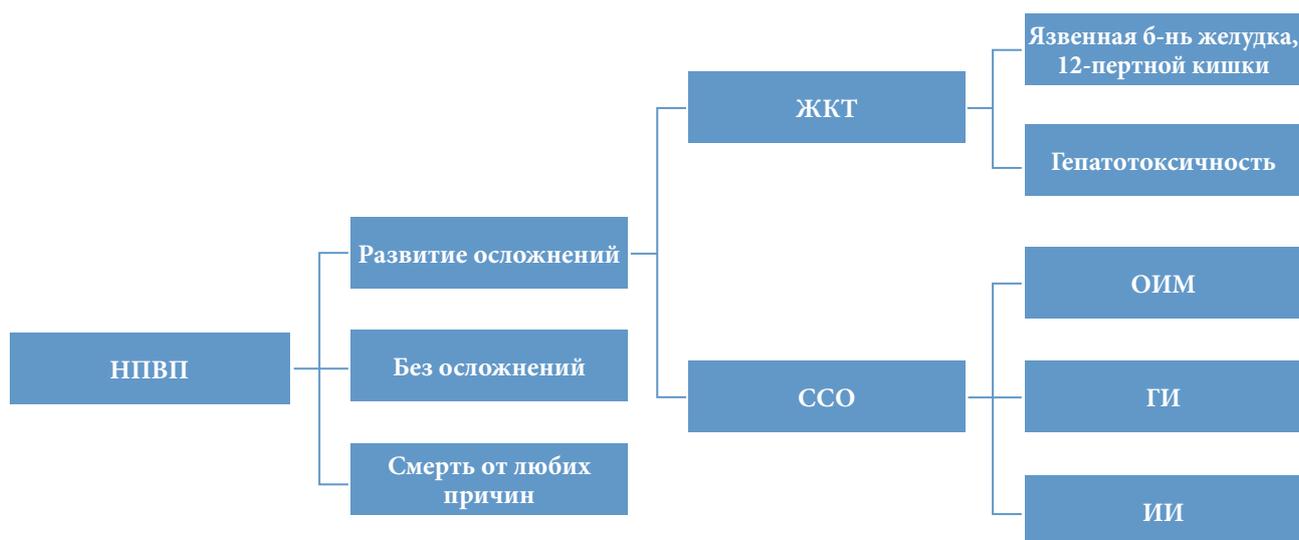


Рис. 1. Модель анализа принятия решений для оценки фармакоэкономической эффективности стратегии лечения НПВП остеоартроза и ревматоидного артрита

Сокращения: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ГИ — геморрагический инсульт; ИИ — ишемический инсульт.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты на терапию осложнений

Наименование	Сумма, руб.
Инсульт головного мозга (ишемический и геморрагический)	339 711
Инфаркт миокарда	241 519
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	23 174
Гепатотоксичность	97 078
Фатальные события	3 962

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Средняя цена за 1 уп., руб.	Доза, мг/сут	Ср. цена, 1 мг, руб.	Ср. стоимость, мг/сут, руб.	Ср. стоимость в мес., руб.
диклофенак	Вольтарен тб. 50 мг №20	305,04	100	0,20	20,34	610,08
мелоксикам	Мовалис сусп. 7,5 мг 5 мл, 100 мл фл	605,96	15	4,04	60,60	1 817,88
целекоксиб	Целебрекс тб. 200 мг №30	1 247,19	400	0,21	83,15	2 494,38
эторикокиб	Аркоксиа 90 мг №28	1 172,64	90	0,47	41,88	1 256,40

Таблица 3

Субанализ стоимости препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Средняя цена за 1 уп., руб.	Доза, мг/сут	Ср. цена, 1 мг, руб.	Ср. стоимость, мг/сут, руб.	Ср. стоимость 15 дней, руб.
мелоксикам	Мовалис сусп. 7,5 мг 5 мл, 100 мл фл	605,96	15	4,04	60,60	908,94
нимесулид	Нимесил гранулы для приготовления суспензии 100 мг, 30 пакетиков, 2 г	655,58	200	0,22	43,71	655,58

Таблица 4

Относительные риски развития нежелательных явлений за 3 месяца терапии

Препарат	Мовалис	Вольтарен	Нимесил	Целебрекс	Аркоксиа	Источники
	Мелоксикам	Диклофенак	Нимесулид	Целекоксиб	Эторикокиб	
Осложнения со стороны ЖКТ						
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	0,53	1	3,2	0,55	0,23	[8, 27]
Гепатотоксичность	0,19	3,1	1,3	0,43	0,7	[25, 35]
Осложнения со стороны ССС						
Острый инфаркт миокарда	0,33	1	1,81	1,77	1,58	[3, 8]
Ишемический инсульт	1,38	1,61	Н.Д.	1,2	2,38	[1, 7]
Геморрагический инсульт	1,48	1,49	Н.Д.	1,07	1,07 *	[7]
Смерть от любых причин						
Смерть от любых причин	0,87	2,31	Н.Д.	1,5	2,29	[28, 41]

Примечания: Н.Д. — нет данных; * — допущение — принято, как у целекоксиба.

Таблица 5

Вероятность развития нежелательных явлений за 1 месяц терапии

Препарат	Мовалис	Вольтарен	Нимесил	Целебрекс	Аркоксиа
	Мелоксикам	Диклофенак	Нимесулид	Целекоксиб	Эторикоксиб
Осложнения со стороны ЖКТ					
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	0,0018	0,0033	0,0107	0,0018	0,0008
Гепатотоксичность	0,0006	0,0103	0,0043	0,0014	0,0023
Осложнения со стороны ССС					
Острый инфаркт миокарда	0,0011	0,0033	0,0060	0,0059	0,0053
Ишемический инсульт	0,0046	0,0054	Н.Д.	0,0040	0,0079
Геморрагический инсульт	0,0049	0,0050	Н.Д.	0,0036	0,0036 *
Смерть от любых причин					
Смерть от любых причин	0,0029	0,0077	Н.Д.	0,0050	0,0076

Примечания: Н.Д. — нет данных; * — допущение — принято, как у целекоксиба.

Таблица 6

Расчёт стоимости терапии за 1 месяц лечения на 1 пациента, руб.

Препарат сравнения	Стоимость препаратов	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Гепатотоксичность	Острый инфаркт миокарда	Геморрагический инсульт	Ишемический инсульт	Смерть от любых причин	ИТОГО
Диклофенак (Вольтарен)	610,08	77,25	1 003,14	805,06	1 687,23	1 687,23	30,69	5 900,68
Мелоксикам (Мовалис)	1 817,88	40,94	61,48	265,67	1 675,91	1 562,67	11,56	5 436,11
Целекоксиб (Целебрекс)	2 494,38	42,49	139,15	1 424,96	1 211,64	1 358,84	19,93	6 691,38
Эторикоксиб (Аркоксиа)	1 256,40	17,77	226,52	1 272,00	1 211,64	2 695,04	30,43	6 709,79

Таблица 7

Субанализ: расчёт стоимости терапии за 15 дней лечения на 1 пациента, руб.

Препарат сравнения	Стоимость препаратов	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Гепатотоксичность	Острый инфаркт миокарда	ИТОГО
Мелоксикам (Мовалис)	908,94	40,94	61,48	265,67	1 277,03
Нимесулид (Нимесил)	655,58	247,19	420,67	1 457,16	2 780,61

Таблица 8

Влияние изменения цены на препараты сравнения на показатель «минимизации затрат» (1 мес. терапии), руб.

Препараты	% изменения										
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10	15	20	25
Диклофенак (Вольтарен)	5 748	5 779	5 809	5 840	5 870	5 901	5 916	5 931	5 946	5 962	5 977
Мелоксикам (Мовалис)	4 982	5 073	5 163	5 254	5 345	5 436	5 482	5 527	5 572	5 618	5 663
Целекоксиб (Целебрекс)	6 068	6 193	6 317	6 442	6 567	6 691	6 754	6 816	6 878	6 941	7 003
Эторикоксиб (Аркоксиа)	6 396	6 459	6 521	6 584	6 647	6 710	6 741	6 773	6 804	6 835	6 867

Таблица 9

Субанализ: влияние изменения цены на препараты сравнения на показатель «минимизации затрат» (15 дней терапии), руб.

Препараты	% изменения										
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10	15	20	25
Мелоксикам (Мовалис)	1 050	1 095	1 141	1 186	1 232	1 277	1 322	1 368	1 413	1 459	1 504
Нимесулид (Нимесил)	2 617	2 649	2 682	2 715	2 748	2 781	2 813	2 846	2 879	2 912	2 945

довательного увеличения цены на +25% и уменьшения на -25% с шагом в 5%. Результаты анализа чувствительности показаны в табл. 8, а субанализа — в табл. 9.

Из приведённых данных видно, что при увеличении цены на Мовалис на 25%, и уменьшении цен на Вольтарен, Целебрекс и Аркоксия на 25%, показатель «минимизации затрат» будет наименьшим у препарата Мовалис (табл. 8); похожий анализ с препаратом Нимесулид показал идентичную тенденцию (табл. 9).

Основные выводы

Результаты фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом показали, что:

- общая стоимость применения препарата Мовалис (мелоксикам) ниже, чем у препаратов Вольтарен (диклофенак), Нимесил (нимесулид), Целебрекс (целекоксиб) и Аркоксия (эторикоксиб);
- экономия затрат на одного больного в пользу препарата Мовалис по сравнению с препаратом Вольтарен составила 465 руб. (-8,55%), препаратом Целебрекс — 1 255 руб. (-23,09%), препаратом Аркоксия — 1 274 руб. (-23,43%) в течение 1 мес. терапии;
- субанализ применения препарата Мовалис по сравнению с препаратом Нимесил (нимесулид) в течении 15 дней показал, что экономия затрат на одного больного в пользу мелоксикама составит 1 504 руб. (-117,74%);
- анализ чувствительности подтвердил полученные данные: при увеличении цены на препарат

Мовалис на 25% и уменьшении цен на препараты сравнения на 25%, показатели «минимизации затрат» не выйдут за рамки показателей препарата Мовалис, что демонстрирует устойчивость полученных в исследовании данных.

Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» при применении НПВП, основанный на результатах проведённых РККИ, сетевых мета-анализов и систематических обзорах, имеет ряд ограничений:

- большинство исследований, посвящённых изучению безопасности НПВП, непродолжительны;
- в клинические исследования обычно включают более комплаентных пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в клинической практике;
- в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения остеоартроза, ревматоидного артрита и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного НПВП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждого конкретного клинического случая.

Конфликт интересов

Настоящий экономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Берингер Ингельхайм», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Ischemic Stroke. // Stroke. 2006;37:1725-1730.
2. Antonov K.I.M., Isacson D.G.L. Prescription and non-prescription analgesic use in Sweden. Ann Pharmacoter 1998;32:485-94.
3. Arja Helin-Salmivaara, Arja Virtanen, Risto Vesalainen, Juha M. Gro?nroos, Timo Klaukka, Juhana E. Ida?npa?a?n-Heikkilä?, and Risto Huuopponen. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. // European Heart Journal (2006) 27, 1657-1663.
4. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. // Gut 1987;28:527-32.
5. Blower A.L., Brooks A., Fenn G.C. et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. // Aliment Pharmacol Ther 1997;11:283-91.
6. Caputi A.P., Kong S.X. Concomitant use of gastroprotective agents among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Italy. The 14th EULAR Congress. Prague, 13-16 June, 2001.
7. Chang C., Shau W., Kuo C., Chen S., Lai M. Increased Risk of Stroke Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Nationwide Case-Crossover Study. // Stroke. 2010;41:1884-1890.
8. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. // Health Technology Assessment 2008;12:11.

9. *Cockel R.* NSAIDs – should every prescription carry a government health warning? // *Gut* 1987;28:515–8.
10. *Cohen Y, Freeman N.L., Kong S.X. et al.* Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: analysis of a population cohort in Israel. The 14th EULAR Congress. Prague, 13–16 June, 2001.
11. *Colberg K., Hettich M., Sigmund R. et al.* The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. // *Curr Med Res Opin* 1996;13:363–77.
12. *de Pourville G.* The economic consequences of NSAID-induced gastropathy: the French context. // *Scand J Rheumatol* 1992;96(Suppl.):49–53.
13. *Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al.* Pharmacological and clinical profile meloxicam. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Vane J.R., Botting R.M. (Eds). London: William Harvey Press, 2001.
14. *Del Tacca M., Colucci R., Fornai M. et al.* Efficacy and tolerability of meloxicam, COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. // *Clin Drug Invest* 2002;22(12):799–818.
15. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. // *Brit J Rheumatol* 1998;37(9):946–51.
16. *Elliott A.M., Smith B.H., Penny K.L. et al.* The epidemiology of chronic pain in the community. // *Lancet* 1999;354:1248–52.
17. *Fries J.F.* NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. // *J Rheumatol* 1991;28(Suppl.):6–10.
18. *Hawkey C. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. // *Rheumatol (Oxford)* 1999;38:793–8.
19. *Hogan D.B., Campbell N.R.* Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. // *Can Med Assoc J* 1994;151:315–22.
20. *Hurley J., Mucha L., Straus W. et al.* NSAID and concomitant gastrointestinal drug use among cases and controls in a managed care population. // *Gastroenterology* 2000;118(Suppl.):A3914.
21. *Jansen R.B., Capri S., Nuijten M.J.C.* Economic evaluation of meloxicam (7,5 mg) versus sustained release diclofenac (100 mg) treatment for osteoarthritis: a cross-national assessment for France, Italy and the UK. // *Brit J Med Econom* 1997;11:9–22.
22. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. // *Brit J Rheumatol* 1998;37(9):937–45.
23. *Kephart G., Sketris I., Smith M. et al.* Coprescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cytoprotective and antiulcer drugs in Nova Scotia's senior population. // *Clin Ther* 1995;17:1159–73.
24. *Knill-Jones R.P.* The economic consequences of NSAID-induced gastropathy in the United Kingdom and commentary of article by G. de Pourville. // *Scand J Rheumatol* 1992;96(Suppl.):59–62.
25. *Laine L., Goldkind L., Curtis S.P., Connors L.G., et al.* How Common Is Diclofenac-Associated Liver Injury? Analysis of 17,289 Arthritis Patients in a Long-Term Prospective Clinical Trial. // *The American Journal of gastroenterology*. 2009, VOLUME 104, pp. 356-362.
26. *Langman M.J., Kahler K.H., Kong S.X. et al.* Use of gastroprotective agents and other healthcare resources among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United Kingdom. The 12th EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
27. *Laporte J., Ibanez L., Vadal X., Vendrell L., Leone R.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. // *Drug safety*, 2004; 27 (6): 411-420.
28. *Mangoni A.A., Woodman R.J., Ganis P., Gilbert A.L., Knights K.M.* Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. // *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69:6, pp. 689-700.
29. *Moore N., Montout C.* Use of gastrointestinal protective agents among patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France and prevention of treatment of adverse GI effects. 12th EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
30. *Moore N., Verschuren X., Montout C. et al.* Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. // *Therapie* 2000;55:133–6.
31. *Moore R.A.* The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy – the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. // *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(Suppl.1):7–15.
32. *Moore R.A., Phillips C.J.* Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. // *J Med Econ* 1999;156:2321–32.
33. *Pfizer.* Celecoxib Study 096 (SUCCESS-1). 2004 submission (commercial-in-confidence). 2004.
34. *Rahme E., Joseph L., Kong S.X. et al.* Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. // *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:185–92.
35. *Rostom A., Goldkind L., Lain L.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005, 3:5, pp. 489-498.
36. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. // *JAMA* 2000;284:1247–55.
37. *Singh G.* Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory gastropathy. // *Am J Med* 1998;105:31S–38S.
38. *Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G.* Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. // *American journal of medicine*, 2004, Volume 117, pp.100-106.
39. *Singh G., Ramey D.R.* Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. // *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
40. *Tavakoli M.* Modelling Therapeutic Strategies in the Treatment of Osteoarthritis: An Economic Evaluation of Meloxicam Versus Diclofenac and Piroxicam. // *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):443–54.
41. *Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villinger P.V., Egger M., Juni P.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. // *British Medical Journal*, 2011, 342, pp.7086.
42. Аналитическая информация. IMS Россия, январь 2013 г. – сентябрь 2014 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
43. *Насонова В.А., Воробьев П.А., Цветкова Е.С. и др.* Фармакоэкономический анализ применения двух нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. // *Науч-практич ревматол* 2002;1:63–8.
44. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
45. Ревматология: клинические рекомендации. // Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭТОТАР-медиа, 2010 – 752 с.
46. Стандарт специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени, №772н.
47. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, №1740н.
48. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, №907н.
49. Стандарт специализированной медицинской помощи при субарахноидальных, внутримозговых и неуточнённых кровоизлияниях, №1791н.
50. Стандарт специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, №773н.
51. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие с 01.04.2014 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
52. *Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., Кондрашов А.А.* Болевой синдром в ревматологии. // *Медицинский совет*, №1, 2013 г., стр. 82-88.
53. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Сертик В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
54. *Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J.M., et al.* Qualitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. // *Pain* 2000;85:169-82.