

В.А. Парфенов<sup>1</sup>, О.Н. Герасимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

<sup>2</sup>поликлиника №6 ЗАО «Медицинские услуги», Москва

## Вопросы безопасности и фармакоэкономики при лечении хронической боли в спине и конечностях

*Для лечения хронической боли в спине и конечностях широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), длительный прием которых связан с риском осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Представлен обзор литературы, посвященный побочным эффектам, возникающим при лечении НПВП, обсуждаются вопросы фармакоэкономики при использовании различных НПВП. Отмечается, что применение селективного ингибитора циклооксигеназы 2 мелоксикама (мовалиса) вызывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем прием стандартных НПВП, при этом снижаются затраты на лечение осложнений со стороны ЖКТ.*

**Ключевые слова:** хроническая боль в спине и конечностях, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам (мовалис).

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

*The issues of safety and pharmacoeconomics in the management of chronic pain in the back and limbs*

*V.A. Parfenov<sup>1</sup>, O.N. Gerasimova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

<sup>2</sup>Polyclinic Six, ZAO Medical Services, Moscow

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the long-term administration of which is associated with a risk for complications, gastrointestinal tract (GIT) ones in particular, are extensively used to treat chronic pain in the back and limbs. The paper reviews the data available in the literature on adverse reactions occurring with the use of NSAIDs, discusses the issues of pharmacoeconomics in the administration of various NSAIDs. The use of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam (Movalis) is noted to cause fewer GIT adverse reactions than that of standard NSAIDs, the cost of treatment for GIT complications reduces.*

**Key words:** chronic pain in the back and limbs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam (movalis).

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

### Актуальность проблемы лечения хронической боли

Хроническая боль (боль, продолжающаяся >3 мес) — одна из ведущих причин обращения пациентов за медицинской помощью. Она чаще встречается у людей пожилого возраста, 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 [1]. Хроническая боль, возникающая вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата, значительно ухудшает качество жизни пациентов.

В Великобритании более половины (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 имелась незначительная утрата трудоспособности, у 11% — выраженная и у 16% — тяжелая с нарушением жизненно важных функций [1].

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 преждевре-

менной смерти. Таким образом, заболеваемость и смертность удастся оценить в одних единицах и представить в виде объединенного 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) [2].

### Безопасность неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

Сегодня известно много как фармакологических, так и нелекарственных методов симптоматического лечения боли. Для облегчения болевого синдрома чаще всего используют НПВП [2]. Каждый 10-й житель стран Западной Европы принимает НПВП для снятия боли, возникающей, как правило, на фоне артрита [3, 4]. С увеличением возраста потребление НПВП повышается [5], и около 25% пожилых людей используют НПВП при боли [6].

Широкое применение неселективных НПВП сопровождается разнообразными побочными эффектами, приводящими в отдельных случаях к инвалидности и даже смерти [7—9]. В 2002 г. были опубликованы данные анкетирования 6000 пациентов, принимающих НПВП. Оказалось, что около 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 побочных эффектов НПВП [10].

В 2000 г. опубликован систематический обзор, цель которого — изучение вероятности возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме НПВП [11]. Общее количество включенных 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 разовьется 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, умрет 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 [12].

### Бремя НПВП-индуцированной гастропатии

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 [13].

В Великобритании ежегодно регистрируется около 12 000 случаев побочных эффектов со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП и приводящих к вызову скорой медицинской помощи [2]. Получается, что 400-кочная больница должна задействовать 95% своей мощности, чтобы в течение года заниматься лечением только побочных эффектов, возникающих в результате приема 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 [2]. Последняя статья расходов часто оказывается неучтенной при расчете затрат на терапию НПВП.

Объем годовых затрат на госпитализацию по поводу НПВП-гастропатии (всего) и сопутствующую лекарственную терапию этих побочных эффектов (у 1 пациента) в Великобритании составляет соответственно 251 млн фунтов стерлингов (>11,5 млрд руб.) [13] и около 48 фунтов стерлингов (около 2200 руб.).

Р.А. Мооре [2] проанализировал данные литературы, посвященной оценке экономического бремени побочных эффектов НПВП, и сделал вывод, что затраты на лечение побочных ЖКТ-осложнений, возникающих при приеме НПВП, превышают расходы на собственно обезболивающие средства в 2—8 раз. Для определения рациональности затрат на терапию НПВП был введен ICF (iatrogenic cost factor — фактор ятрогенных затрат) — отношение общих затрат на противоболевую терапию с использованием

НПВП к затратам на применение НПВП. Для его расчета берется показатель затрат на 1 день лечения. В Великобритании ICF составляет 1,97—8,41 в зависимости от того, какие критерии безопасности использованы при расчете (частота возникновения язв желудка, выявляемых эндоскопически, или суммарная частота развития перфораций, язв и кровотечений) [14]; в Канаде — 1,59—7,49 в зависимости от возраста пациента [15]; во Франции — 1,36—2,12 [16] 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 (около 19—72 руб.) приходится на лечение побочных эффектов этих препаратов [17];

- в Канаде в среднем тратится по 1 канадскому доллару (около 30 руб.) в сутки на 1 пациента на лечение побочных эффектов НПВП со стороны ЖКТ [18];

- в США каждый пациент, принимающий НПВП, расходует 100—200 долларов на лечение осложнений со стороны ЖКТ [19].

Общие затраты на лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП различаются в разных странах: в Великобритании они составляют 251 млн фунтов стерлингов, а в Нидерландах — до 98 млн евро [20], но 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—22% [4, 20], в Израиле — 22% [21], в Канаде — 17—27% [18, 22, 23], в США — 29% [24], во Франции — 34% [25], а в Италии — 50% [26].

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 эффективными.

### Фармакоэкономические исследования мовалиса

Мовалис (мелоксикам) — НПВП, селективно ингибирующий циклооксигеназу 2 (ЦОГ 2) и вследствие этого мало влияющий на синтез простагландинов, необходимых для нормального функционирования ЖКТ и других органов. Поэтому при лечении мовалисом гораздо реже встречаются осложнения (в частности, желудочно-кишечные), типичные для традиционных НПВП.

Эффективность и безопасность мовалиса (мелоксикама) 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 [27] принимали участие более 9000 пациентов с ОА. Согласно дизайну исследования, больные одной группы полу-

# МОВАЛИС 15



таблетки 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

## Движение без боли



# 15 лет успеха

**Быстрый и мощный эффект<sup>(8)</sup>**

**Возможность ступенчатой длительной терапии<sup>(2-5;7)</sup>**

**Отличная общая и местная переносимость<sup>(2-7)</sup>**

**Приём один раз в день<sup>(1)</sup>**

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в офис компании

«Берингер Ингельхайм»:

119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1,

тел.: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02

[www.boehringer-ingenlheim.ru](http://www.boehringer-ingenlheim.ru)

1. Инструкция по применению

2. Yocum D, et al. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2947-54

3. van Hecken, Schwartz, et al. J Clin Pharmacol. 2000;40:1109-20.

4. Leese, et al. J Clin Pharm. 2000;40:124-32.

5. Sanchez-Matienzo D. Clinical Therapeutics. 2006; 28:8

6. Vaccarino V, Sirtoni R, Bufalino L. Curr Ther Res 1989;45:1-13

7. Wolfgang C. et al. AJM. 2008; 1092-1098.

8. В.В. Алексеев Второй международный симпозиум. Прага. 2004



Boehringer  
Ingelheim

*Ожидаемые затраты на лечение ОА мовалисом или диклофенаком ретард*

Параметр	Затраты на лечение, руб.		Экономическая выгода	
	мовалис	диклофенак ретард	руб.	%*
Затраты на курс лечения препаратом (включая стандартное обследование пациентов)	486,0	591,9	105,9	17,9
Затраты на курс лечения препаратом с учетом вероятности развития побочных эффектов	492,01	615,55	123,54	20,1

*Примечание.* \* — Рассчитывали по формуле:  $(C_{\text{диклофенак}} - C_{\text{мовалис}}) \cdot 100\% / C_{\text{диклофенак}}$ , где С — стоимость лечения.

чали мовалис в дозе 15 мг/сут (максимально разрешенная суточная доза), другой — диклофенак с замедленным высвобождением в дозе 100 мг/сут (2/3 обычно назначаемой дневной дозы). Пациенты обеих групп продолжали лечение 28 дней.

SELECT [28] идентично по дизайну исследованию MELISSA, оно также было крупномасштабным — в нем 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 (2/3 максимально разрешенной дозы).

В обзор Y.F. Chen и соавт. [29], посвященный анализу эффективности и безопасности мовалиса у пациентов с ОА и РА, кроме MELISSA и SELECT, было включено еще 14 исследований, правда, не столь крупномасштабных. Оценка объединенных данных клинических исследований показала, что эффективность мовалиса при лечении болевого синдрома, вызванного ОА и РА, соответствовала таковой неселективных НПВП [29]. Частота возникновения осложнений со стороны ЖКТ при приеме мовалиса оказалась почти на 70% ниже, чем при использовании неселективных НПВП (ОР 0,31; 95% ДИ 0,24—0,39). 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 (ОР 0,53; 95% ДИ 0,29—0,97).

Таким образом, терапия мовалисом — хорошая альтернатива лечению неселективными НПВП, так как значительно повышает безопасность лечения. Учитывая высокие затраты на профилактику и лечение желудочно-кишечных осложнений НПВП, мовалис можно признать и экономически выгодной альтернативой.

R.V. Jansen и соавт. [30] опубликовали результаты исследования экономической эффективности мовалиса по сравнению с диклофенаком замедленного высвобождения при лечении ОА в трех странах Европы — Франции, Италии и Великобритании. Затраты на лечение пациентов с ОА рассчитывали на основе объединенного анализа данных двойных слепых исследований. Результаты расчетов показали, что возникновение побочных желудочно-кишечных эффектов легкой и средней степени тяжести не много увеличивает затраты на лечение (2,5—7,6% в обоих случаях) во всех трех странах. Однако возникновение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ (все события, требующие госпитализации) способствовало заметному удоро-

жанию терапии ОА. Тяжелые осложнения повышали затраты на лечение в Италии на 10%, в Великобритании — на 13,4%, а во Франции — на 35%. Осложнения у пациентов, леченных мовалисом, встречались значительно реже, чем у пациентов, принимающих неселективные НПВП, поэтому общие затраты на пациентов, леченных мовалисом, были ниже на 5; 24 и 32% соответственно в Италии, Великобритании и Франции.

В другом исследовании, в котором изучали экономическую эффективность мовалиса с позиции государственной системы здравоохранения, его сравнивали по этому параметру с диклофенаком и пироксикамом. Основой для расчетов служили данные исследований MELISSA и SELECT. Было установлено, что лечение ОА мовалисом на 70% дешевле, чем диклофенаком, и на 17% дешевле, чем пироксикамом, — 30; 51 и 35 фунтов стерлингов (1407; 2392 и 1642 руб.) соответственно. Снижение затрат на лечение в группе мовалиса 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) [31].

В нашей стране также проведено исследование, в котором сравнивали фармакоэкономические показатели лечения ОА мовалисом и диклофенаком ретард [32]. 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 учета побочных эффектов, так и с учетом расходов на лечение осложнений. Стоимость 30 дней лечения мовалисом в дозе 15 мг/сут составила в среднем 366,9 руб., а диклофенаком ретард 100 мг/сут — 472,8 руб. С позиции бюджетно-страхового здравоохранения с учетом стандартного обследования больного ОА и вероятности развития побочных эффектов применение мовалиса по сравнению с диклофенаком ретард позволяет на каждом пролеченном пациенте сэкономить в среднем 123,54 руб. (492,01 руб. против 615,55 руб. на 1 пациента в месяц соответственно; см. таблицу). В условиях российского здравоохранения экономическая выгода от применения мовалиса вместо диклофенака ретард может составлять до 20%. Сделан вывод, что вследствие меньшей стоимости и большей безопасности мелоксикам следует считать препаратом выбора при лечении ОА.

Таким образом, лечение хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в частности, при ОА и РА, — сложная проблема. Традиционное назначение

неселективных НПВП для купирования боли может привести к возникновению побочных эффектов, в том числе со стороны ЖКТ, что существенно увеличивает затраты государства и общества на лечение пациента. Использование

моносили не только значительно повышает безопасность терапии хронической боли, но и делает эту терапию экономически более выгодной, что немаловажно в условиях российского здравоохранения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Elliott A.M., Smith B.H., Penny K.L. et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248–52.
2. 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.
3. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol* 1996;105(Suppl.):5–12.
4. Antonov K.I.M., Isacson D.G.L. Prescription and non-prescription analgesic use in Sweden. *Ann Pharmacoter* 1998;32:485–94.
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. 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.
7. Cockel R. NSAIDs — should every prescription carry a government health warning? *Gut* 1987;28:515–8.
8. Fries J.F. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol* 1991;28(Suppl.):6–10.
9. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987;28:527–32.
10. Steinfeld S., Bjorke P.A. Results from a patient survey to assess gastrointestinal burden of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy contrasted with a review of data from EVA to determine satisfaction with rofecoxib. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(Suppl.1):23–7.
11. 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.
12. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31S–38S.
13. Moore R.A., Phillips C.J. Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ* 1999;156:2321–32.
14. Moore R.A., Phillips C.J., Pellissier J.M. et al. Health economics comparisons of rofecoxib versus conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis in the United Kingdom. *J Med Econ* 2001;4:1–17.
15. Rahme E., Joseph L., Kong S.X. et al. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen. *Arthr Rheum* 2000;43:917–24.
16. de Pourville G. The economic consequences of NSAID-induced gastropathy: the French context. *Scand J Rheumatol* 1992;96(Suppl.):49–53.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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 12<sup>th</sup> EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
21. 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 14<sup>th</sup> EULAR Congress. Prague, 13–16 June, 2001.
22. 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.
23. 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.
24. Singh G., Ramey D.R. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
25. 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. 12<sup>th</sup> EULAR Congress. Glasgow, 6–11 June, 1999.
26. Caputi A.P., Kong S.X. Concomitant use of gastroprotective agents among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Italy. The 14<sup>th</sup> EULAR Congress. Prague, 13–16 June, 2001.
27. Káwkey C., Kahan A., Steinbrück 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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 Econ* 1997;11:9–22.
31. 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.
32. 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.