

# Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет

Сыраева Г. И.<sup>1,2</sup>, Колбин А. С.<sup>1</sup>, Мишинова С. А.<sup>1</sup>, Каляпин А. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> — ООО «Айкьювиа Солюшнс», Москва, Россия

**Аннотация.** *Актуальность.* Исследования, посвящённые оценке уровня потребления, равно как и вопросам фармакобезопасности нестероидных противовоспалительных средств, на национальном уровне в Российской Федерации ограничены. Изучение этих вопросов позволит определить общие тренды потребления и назначения данной группы лекарственных средств. *Цель.* Оценить характер потребления НПВС на территории Российской Федерации в период с 2010 по 2020 г. *Методы.* Поиск информации осуществлялся по данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), а также выгрузки национальной базы (Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора; АИС РЗН). С целью оценки потребления основных МНН из группы НПВС за период 2010–2020 гг. из базы данных ООО «Айкьювиа Солюшнс» была выгружена и проанализирована информация об объёме продаж всех торговых наименований, реализованных к продаже в Российской Федерации. *Результаты.* В ходе проведённого анализа установлено, что на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте ибупрофен (3 230 415 088); на четвёртом — метамизол (4 172 344 008); кеторолак на пятом месте (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 7481,8). Заявленные МНН показали несколько иное распределение при расчёте показателей DDDs/P (пациенто-год) суммарно, а именно: в порядке убывания нимесулид, кеторолак, ибупрофен, АСК, парацетамол, метамизол. *Заключение.* Обозначенные уровни потребления не коррелируют с данными национальной базы данных «Фармаконадзор», что говорит о недостаточном постмаркетинговом контроле профилей безопасности обозначенных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** нежелательные лекарственные реакции; нестероидные противовоспалительные средства; фармаконадзор; фармакоэкономика; DDD; автоматизированная информационная система Росздравнадзора

## Для цитирования:

Сыраева Г. И., Колбин А. С., Мишинова С. А., Каляпин А. А. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3):19–30. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>

**Поступила:** 22 августа 2022 г. **Принята:** 10 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

## Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years

Syraeva GI<sup>1,2</sup>, Kolbin AS<sup>1</sup>, Mishinova SA<sup>1</sup>, Kalyapin AA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> — Scientific Research Center Eco-Safety, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> — “IQVIA Solutions” LLC, Moscow, Russia

**Abstract.** *Relevance.* Studies devoted to the assessment of consumption, as well as to the issues of pharmacosafety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, are limited at the national level in the Russian Federation. The study of these issues will determine the general trends of consumption and prescription of this group of drugs. *Aim.* To assess the consumption pattern of NSAIDs in the Russian Federation in the period from 2010 to 2020. *Methods.* Information was searched using data from the state register of drugs (GRLS) as well as national database downloads (automated information system of Roszdravnadzor; AIS RZN). To estimate the consumption of the main INN from the group of NSAIDs for the period 2010–2020 the information on the sales volume of all trade names, sold for sale in the Russian Federation was unloaded from the database of IQVIA Solutions Ltd. and analyzed. *Results.* The analysis showed that the first place by total amount of consumption was occupied by acetylsalicylic acid

(5953 058 854); second place — paracetamol (4635 122 085); third place — ibuprofen (3 230 415 088); fourth place — metamizole (4 172 344 008); fifth place — ketorolac (91 617 809,04); sixth — nimesulide (69 761 7481,8). The claimed INNs showed a slightly different distribution when calculating the DDDs/P (patient-year) totals, namely, in descending order, nimesulide, ketorolac, ibuprofen, acetylsalicylic acid, paracetamol, and metamizole. *Conclusion.* The indicated levels of consumption do not correlate with the data of the national database “Pharmacovigilance”, which indicates insufficient post-marketing monitoring of the safety profiles of the indicated medicines.

**Keywords:** adverse drug reactions; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; pharmacovigilance; pharmacoeconomics; DDD; automated information system of Roszdravnadzor

#### For citations:

Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA. Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):19–30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>

**Received:** August 22, 2022. **Accepted:** September 10, 2022. **Published:** October 24, 2022

## Введение / Introduction

Изучение лекарственных средств (ЛС) на популяционном уровне позволяет прогнозировать целый ряд системных процессов. К примеру, при проведении «исследований популяционного среза» (cross-sectional study) становится возможным охарактеризовать эффективность и безопасность применения определённых международных непатентованных наименований (МНН) при конкретных нозологических формах. В долгосрочных фармакоэпидемиологических исследованиях можно оценить результативность национальных программ здравоохранения [1].

Группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — одна из самых востребованных ввиду широкого спектра клинических показаний и относительно благоприятного профиля безопасности [2]. Необходимо также отметить, что НПВС занимают лидирующие позиции по уровням продаж и вносят значительный вклад в расходы как системы здравоохранения, так и общества в целом [3].

Для оценки воздействия на популяцию того или иного ЛС могут применять как количественные (Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза), так и качественные показатели [4]. Изучению потребления НПВС на территории Российской Федерации с использованием показателя Defined Daily Dose (DDD) посвящено небольшое количество исследовательских работ. Существующие публикации, как правило, освещают вопросы потребления ЛС из группы НПВС на уровне конкретной медицинской организации (больница, поликлиника) или региона. В частности, большое фармакоэпидемиологическое исследование, проведённое Хуцшивили М. Ш. и соавт. (2008), посвящено оценке потребления НПВС с использованием DDD-методологии в рамках конкретной больницы [5]. Аналогичное по дизайну исследование, посвящённое изучению объёма и структуры потребления НПВС в многопрофильном стационаре Волгограда, было проведено в 2016 г. (Ульрих Ю. С. и соавт., 2017) [6]. Исследование, проведённое Хайкиной Е. В. и соавт. в 2020 г.,

было посвящено изучению особенностей применения НПВС среди взрослого населения г. Смоленска в рамках самолечения [7].

## Цель / Aim

Оценить количественное и качественное применение НПВС на территории Российской Федерации за 10 лет. Для решения поставленной цели были решены следующие задачи:

- 1) определить количественное применение НПВС в РФ;
- 2) выделить основные МНН, которые лидируют по объёму применения на территории РФ;
- 3) проанализировать качественное применение НПВС в РФ, с позиции профиля безопасности;
- 4) сопоставить данные о характере потребления с данными национальной базы фармаконадзора.

## Материалы и методы / Materials and methods

Для оценки количественного потребления НПВС применяли концепцию DDD / ATX [8]. Проведение DDD-мониторинга лекарственных средств даёт возможность получать реальные данные об их потреблении и оценивать тенденции использования определённой группы лекарственных препаратов [9]. Достоверным источником информации о величине DDD служит специализированный сайт ВОЗ — WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [4]. Каждому ЛС, имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) устанавливает DDD (Defined Daily Dose), в том числе и для представителей группы НПВС.

С целью оценки количественного потребления основных МНН из группы НПВС за период 2010–2020 гг. по данным, предоставленным ООО «Айкьювиа Солюшнс» (IQVIA) [10], была выгружена и проанализирована информация об объёмах потребления всех торговых наименований, реализованных в Российской Федерации.

С целью определения основных представителей группы НПВС, наиболее потребляемых в РФ, были проанализированы несколько референтных источников информации. Во-первых, для определения всех зарегистрированных на территории РФ МНН из группы НПВС и соответствующих им торговых наименований был промониторирован государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [11]. В рамках мониторинга настоящего информационного ресурса были выделены наиболее часто встречающиеся представители группы НПВС. В настоящее исследование были включены только монопрепараты (комбинированные лекарственные средства не вошли в анализ) и только те их лекарственные формы, в отношении которых возможен расчёт DDD. Таким образом, из анализа исключены следующие лекарственные формы: гели, мази, кремы, суппозитории, глазные капли и трансдермальные пластыри, ввиду невозможности выполнить расчёт потребления. В рамках следующего аналитического этапа, было произведено сопоставление информации из ГРЛС с теми данными, которые были получены в отношении сбыта на коммерческом и фармацевтическом рынках, представленными в материалах ООО «Айкьювиа Солюшнс». В окончательный расчёт DDD не вошли те показатели фармацевтического и коммерческого рынков, для которых не удалось идентифицировать держателя регистрационного удостоверения.

Для оценки качественного показателя применения НПВС, частоты нежелательных лекарственных реакций использовали данные национальной базы фармаконадзора (Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор» Росздравнадзора (АИС РЗН)). В соответствии с установленным законодательством, в данную базу данных вносят сведения о количестве и качестве нежелательных лекарственных реакций (НЛР), при применении определённых ЛС [12]. В дальнейшем внесённые сведения представляется возможным анализировать для экстраполяции данных о безопасности конкретного МНН на большую популяционную выборку [13].

Данные о зарегистрированных за 10-летний период данных НЛР были выгружены из национальной базы данных «Фармаконадзор». Система АИС РЗН предназначена для работников системы здравоохранения и держателей регистрационных удостоверений для внесения информации о случаях НЛР, которые имеют следующие критерии: серьёзность, случаи терапевтической неэффективности при применении ЛС, разрешённых к обращению в РФ, а также случаи индивидуальной непереносимости и умышленной передозировки. Серьёзным нежелательным явлением или реакцией является любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое после применения подозреваемого лекарственного средства закончилось следующим исходом: 1) смерть; 2) угроза для жизни; 3) госпитализация или её продление; 4) стойкая или значительная нетрудоспособность или инвалидность; 5) врождённая аномалия или

дефект развития [14]. Некоторыми международными экспертными организациями предлагается также учитывать дополнительный критерий: является ли событие, ассоциированное с безопасностью пациента, клинически значимым [15]. При работе с данными национальной базы по вопросам фармаконадзора последний критерий не учитывали, так как он не указан в законодательной базе РФ.

## Результаты / Results

На первом этапе работы с данными удалось проанализировать общую тенденцию по уровню продаж представителей группы НПВС и определить пять основных медикаментов, лидирующих по уровню сбыта на розничном и коммерческом рынках за период 2010–2020 гг. — это ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид (рис. 1).

Как показано на рис. 1, лидирующую позицию по количеству реализованных упаковок ЛС за 10-летний период на территории РФ занимали АСК (1 344 146 959 уп.), парацетамол (842 349 790 уп.), ибупрофен (764 991 315 уп.), кеторолак (457 561 106 уп.), нимесулид (385 861 172 уп.). На последнем месте по количеству проданных упаковок — фенилбутазон (4675 526 уп.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, количественная оценка потребления производится в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией (АТХ; Anatomical Therapeutic Chemical). Существующая система анализа использования ЛС предполагает следующие варианты расчёта DDD: DDD — средняя поддерживающая суточная доза ЛС по результатам мониторинга врачебных назначений Всемирной организацией здравоохранения по всему миру; DDDs — данные по конкретному учреждению, выраженные в количестве дневных доз за год — применительно к настоящему исследованию по данным ООО «Айкьювиа Солюшнс» о реализованных упаковках заявленных МНН.

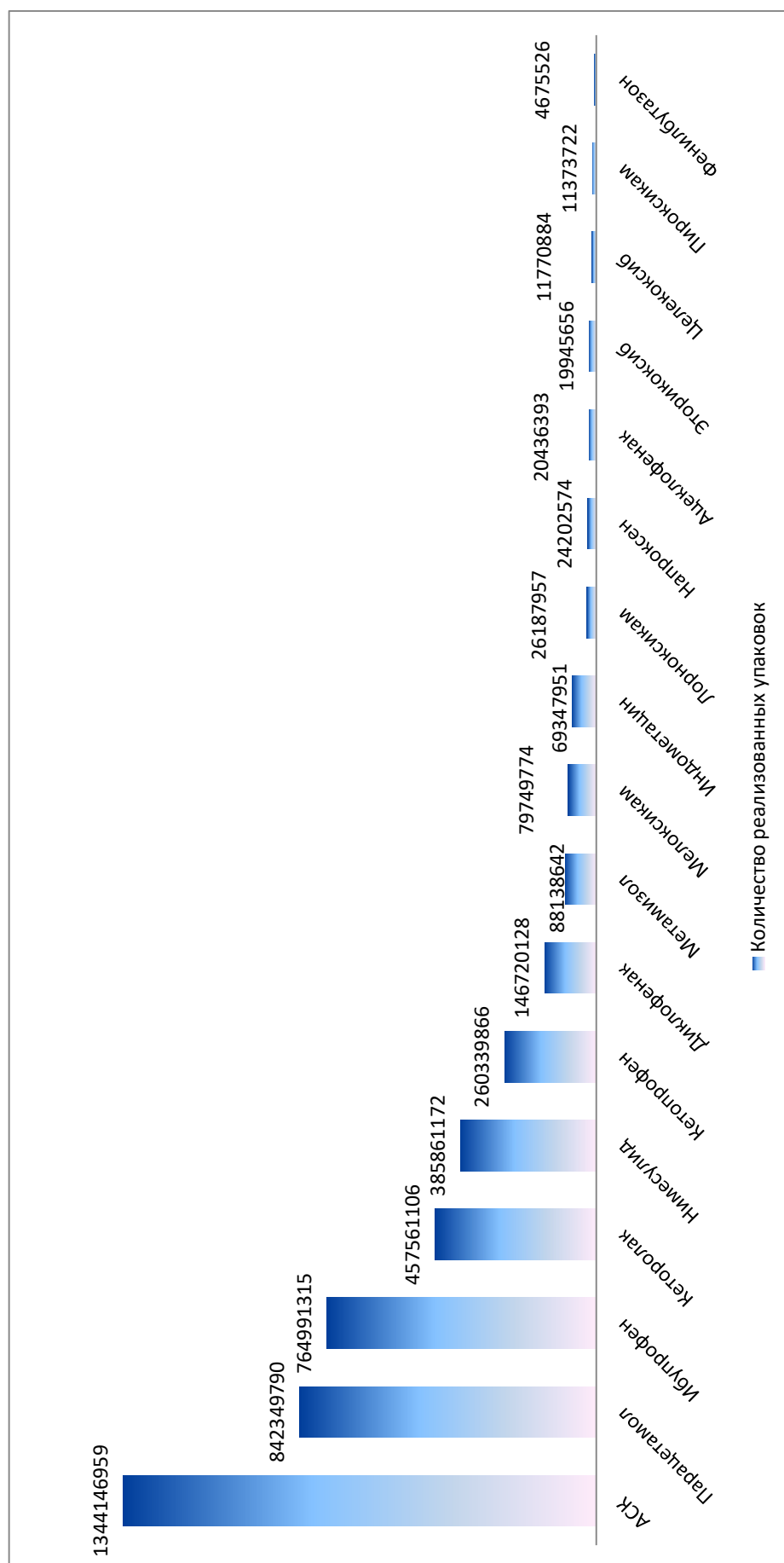
Расчёты для пяти лидирующих по количеству продаж МНН производили по заявленному ниже алгоритму [16]:

- 1) Доза в форме выпуска (г) =  $\frac{\text{дозировка (г)} \times \text{количество (таб.,мл)}}{1000}$ ;
- 2) Общее потребление ЛС (г) = Доза в форме выпуска (г)  $\times$  количество проданных форм выпуска;
- 3) Количество потреблённых DDDs =  $\frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}}$ .

Один из доступных методов оценки воздействия — показатель пациент-единиц времени [17]:

- 4) Р (пациент - единиц времени) =  $\frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}} \times T$ .

В качестве единиц времени в данном вычислении учитывались годы. Таким образом, T = 1 год (365 календарных дней). Кроме того, следует указать на тот факт, что в зависимости от той или иной лекарственной формы (пероральный или парентеральный приём) был использован соответствующий показатель DDD.



**Рис. 1.** Ранжирование основных представителей группы НПВС в зависимости от продаж (по количеству упаковок) за период 2010–2020 гг.

**Fig. 1.** Ranking of the main representatives of the NSAID group depending on sales (by the number of packages) for the period 2010–2020

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Note: АСК — ASA — acetylsalicylic acid.



Таблица 1  
Table 1

Расчёт DDDs и P (пациенто-год) для заявленных МНН в Российской Федерации за период 2010–2020 гг.

Calculation of DDDs and P (patient-year) for declared INN in the Russian Federation for the period 2010–2020

МНН: ацетилсалициловая кислота Код по АТХ: N02BA01									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынки, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
3	1	1	1 344 146 959	5 953 058 854	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				5 953 058 854		1 984 352 951		1 984 352 951	
МНН: парацетамол Код по АТХ: N02BE01									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынки, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
3	3	1	842 349 790	4 634 197 848	924 237	1 544 732 61	308 079	1 544 732 616	308 079
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				4 635 122 085		1 545 040 695		1 545 040 695	
МНН: метамизол Код по АТХ: N02BB02**									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынки, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
3	3	1	88 138 642	3 732 444 655	439 899 352,5	1 244 148 218	146 633 117,5	1244 148 218	146 633 117,5
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				4 172 344 008		1 390 781 336		1 390 781 336	
МНН: ибупрофен Код по АТХ: M01AE01									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынки, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
1.2	1.2	1	764 991 315	3 230 415 088	6,72	2 692 012 568	5,6	2 692 012 568	5,6
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				3 230 415 088		2 692 012 573		2 692 012 573	

Таблица 1 (продолжение)

Расчёт DDDs и P (пациенто-год) для заявленных МНН в Российской Федерации за период 2010–2020 гг.

Table 1

Calculation of DDDs and P (patient-year) for declared INN in the Russian Federation for the period 2010–2020

МНН: кеторолак Код по АТХ: M01AB15									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
0,03	0,03	1	457 561 106	73 096 755,6	18 521 053,44	2 436 558 520	617 368 448	2 436 558 520	617 368 448
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				91 617 809,04		3 053 926 968		3 053 926 968	
МНН: нимесулид Код по АТХ: M01AX17									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	P (пациенто-год), п/о	P (пациенто-год), п/е
0,2	Не предусмотрено	1	385 861 172	697 617 481,8	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		P (пациенто-год) суммарно	
				697 617 481,8		3 488 087 409		3 488 087 409	

Примечание: \* — данные сайта [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/) [4]; п/о — для перорального приёма; п/е — для парентерального введения; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЛС — лекарственное средство; МНН — международное непатентованное наименование; \*\* — включение в анализ МНН; метамизол Код по АТХ: N02BB02 поясняется далее по тексту.

Note: \* — site data [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/) [4]; п/о — for oral administration; п/е — for parenteral administration; ВОЗ — WHO — World Health Organization; ЛС — medicinal product; INN — international non-proprietary name; \*\* — inclusion in the analysis INN; metimizole ATC code: N02BB02 explained further in the text.

Представленные сведения относительно заявленных МНН в Российской Федерации не позволяют выделить долю ЛС, приходящуюся на педиатрические стационары, пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, что ограничивает расчёты. Концепция DDD не учитывает в том числе местное применение, система установленных дневных доз разработана только для взрослых пациентов весом более 70 кг.

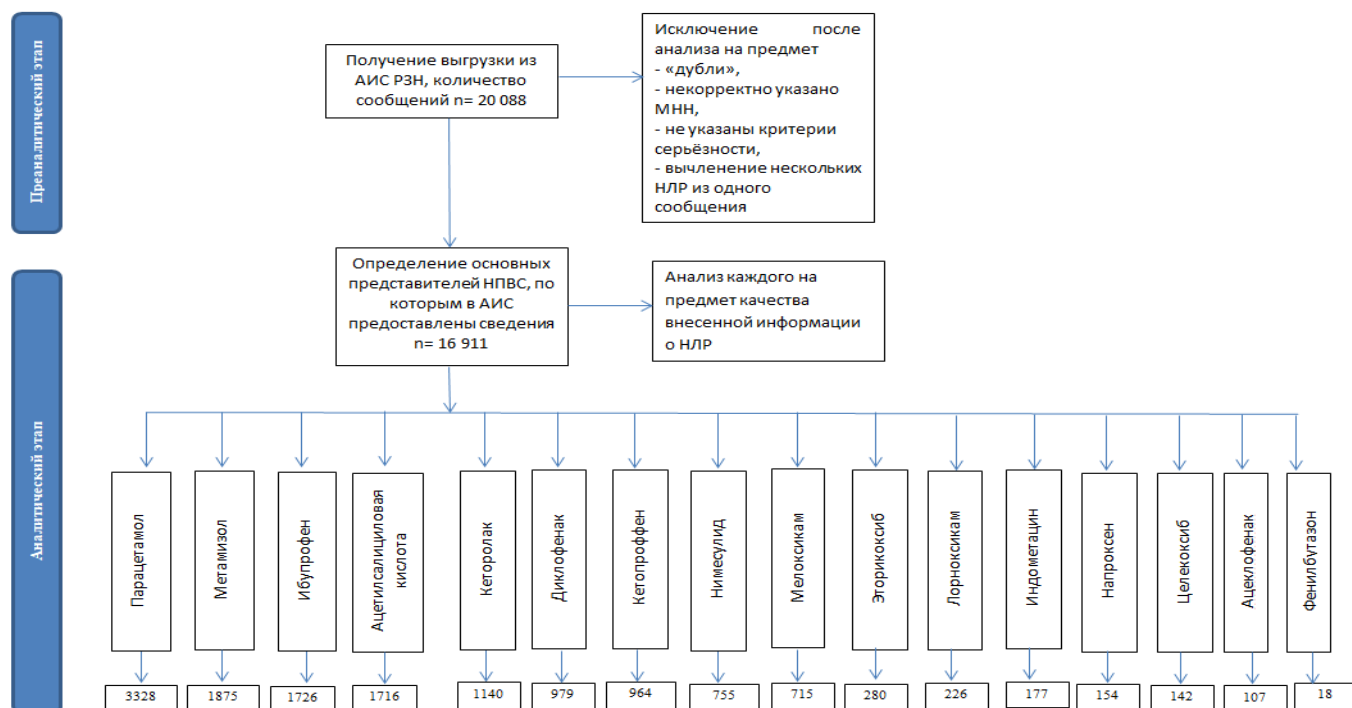
Как показано в данных, представленных в табл. 1, распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) было следующим: на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте метамизол (4 172 344 008), данное МНН включено в анализ, несмотря на то, что по количеству реализованных упаковок находится только на седьмой строчке; на четвёртом месте ибупрофен (3 230 415 088); на пятом — кеторолак (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 7481,8). Таким образом, данное распределение практически для всех МНН соответствует объёмам продаж.

В то же время перерасчёт по количеству DDDs показывает несколько иное распределение заявленных МНН, а именно: на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте; на втором месте — кеторолак

(общее количество DDDs 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался на пятом месте; на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвёртом месте; на четвёртом месте АСК (общее количество DDDs 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало; на пятом месте парацетамол (общее количество DDDs 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте; на шестом месте метамизол (общее количество DDDs 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.

Показатель пациенто-год в рамках настоящего анализа отражает количество DDD, которое получил 1 взрослый человек на территории РФ весом около 70 кг в год. Ввиду того, что в рамках настоящего исследования единица времени составляла 1 год (365 дней), показатель пациенто-год совпадает с общим количеством DDDs. Как показано в табл. 1, ранжирование обозначенных МНН, в зависимости от пациенто-года, аналогично ранжированию по DDDs.

Предварительная работа с выгрузкой из национальной базы фармаконадзора позволила идентифицировать общее количество зарегистрированных спонтанных сообщений, к которым применимы те или иные критерии серьёзности. Общее количество сообщений составило 20 088 (рис 2).



**Рис. 2.** Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

**Fig. 2.** Flowchart describing the stages of analysis when working with messages from the Automated Information System of Roszdravnadzor.

Примечание: АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Note: АИС РЗН — AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как показано на рис. 2, в отношении ряда МНН количество НЛР превалировало — парацетамол (3328 (19,7%)), метамизол (1875 (11,1 %)), ибупрофен (1726 (10,2 %)), АСК (1716 (10,1 %)), кеторолак (1140 (6,7 %)). В то же время нимесулид, который по уровню общего количества DDDs находится на первом месте, по количеству зарегистрированных спонтанных сообщений в АИС РЗН оказался лишь на восьмой строчке (755 (4,7 %)).

Основным системно-органным классом, в отношении которого описываются события, ассоциированные с вопросами безопасности, является кожа и подкожные структуры (при кодировании сообщений с использованием классификатора Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs версия 23.0) [13].

В рамках следующего этапа работы были сопоставлены данные, полученные по количеству НЛР из национальной системы «Фармаконадзор», с уровнем общего потребления в граммах и общего количества DDDs шести основных представителей НПВС (рис. 3 и 4).

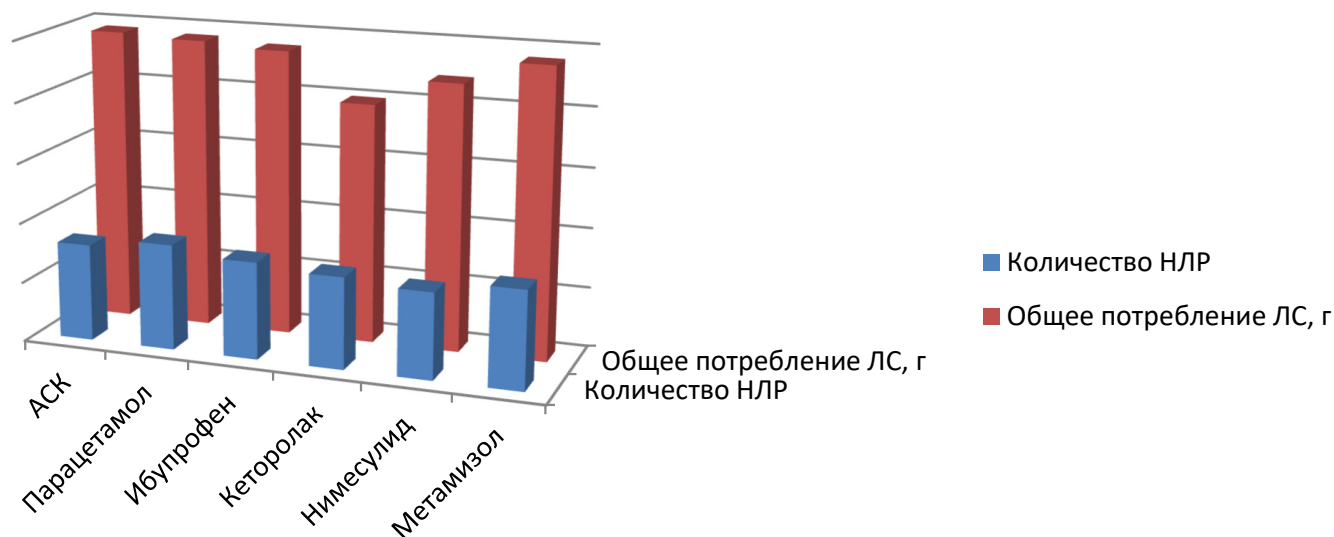
Как показано на рис. 3, для большинства МНН наблюдается слабopоложительная корреляция количества НЛР с уровнем потребления ЛС (коэффициент корреляции  $\approx 0,7$ ).

Как показано на рис. 4, при сопоставлении сведений относительно количества зарегистрированных НЛР и количества потребления заявленных МНН с использованием методологии DDDs не обнаружено положительной корреляции (коэффициент корреляции  $\approx -0,8$ ), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.

## Обсуждение полученных результатов / Discussion of the results obtained

В мировой практике при проведении фармако-эпидемиологических исследований применяют два метода: обзор применения лекарственных средств (Drug Utilization Review, DUR) и программу оценки использования лекарств (Drug Utilization Evaluation, DUE). Применение DUR позволяет охарактеризовать применяемую фармакотерапию с точки зрения её рациональности, а также характера потребления в разрезе конкретного региона, области и т.д. В рамках DUE представляется возможным оценить корректность назначения, дозировку, длительность терапии и т.д. [18; 19]. Для оценки количественного использования ЛС в качестве универсальной единицы измерения используют DDD. Важно отметить, что DDD не всегда соответствует назначаемой дозе (поскольку она является средним значением двух или более чаще всего используемых доз) и является одним из индикаторов эффективности стратегии контроля корректности фармакотерапии.

Данное исследование представляет собой анализ за период 2010–2020 гг. При оценке общего потребления (пероральные и парентеральные формы ЛС) лидирующими МНН были МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид. При перерасчёте с использованием методологии DDDs распределение по уровню объёма потребления оказалось несколько иным — первое место — нимесулид, второе место —



**Рис. 3.** Сопоставление данных о количестве НЛР в АИС РЗН и общего потребления лекарственных средств (в граммах) заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол

**Fig. 3.** Comparison of data on the number of ADRs in the RZN AIS and the total consumption of drugs (in grams) of the declared INN: ASA, paracetamol, ibuprofen, ketorolac, nimesulide, metamizole

*Примечания:* НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — Автоматизированная система Росздравнадзора; МНН — международное непатентованное наименование; АСК — ацетилсалициловая кислота; ЛС — лекарственное средство; \* — для удобства визуализации в отношении DDDs представлена логарифмическая шкала.

*Notes:* НЛР — ADR — adverse drug reaction; АИС РЗН — automated system of Roszdravnadzor; МНН — INN — international non-proprietary name; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; ЛС — MP — medicinal product; \* — for ease of visualization, DDDs are presented on a logarithmic scale.

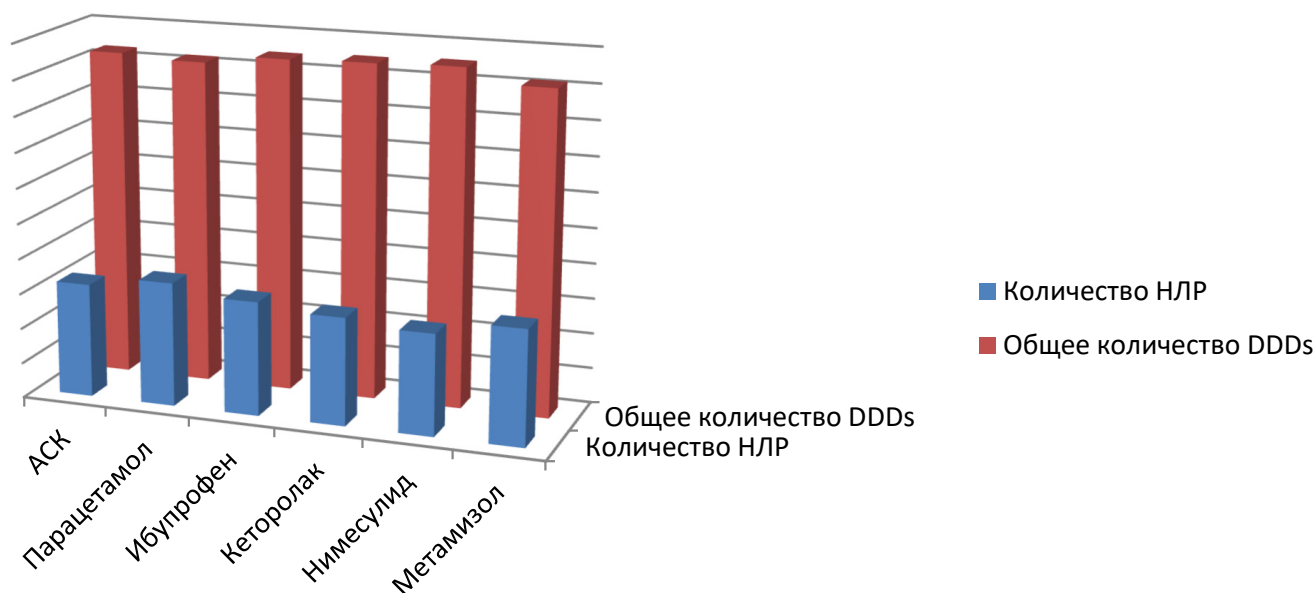


кеторолак, третье место — ибупрофен, четвертое место — АСК, пятое место — парацетамол. Следует подчеркнуть, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, в частности, в расчёты не вошли те ЛС, которые имеют комбинированный состав. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что приведённые в исследовании показатели могут быть выше. При анализе сведений, предоставленных ООО «Айкьювиа Солюшнс» относительно реализации АСК на территории РФ, удалось идентифицировать назначение данного МНН по двум основным направлениям: в качестве антиагреганта (код по АТХ B01AC06) и в качестве НПВС (код по АТХ N02BA01), в связи с чем, несмотря на лидирующую позицию относительно реализованных упаковок, потребление данного ЛС оказалось относительно небольшим.

Проведённый анализ базы данных национальной системы «Фармаконадзор» за 10-летний период позволил идентифицировать количество и качество зарегистрированных спонтанных сообщений в отношении представителей НПВС. Идентифицированные НЛР позволили установить, что данные в АИС РЗН соотносятся с теми МНН, по которым зафиксировано лидирующее потребление на территории РФ по DDDs. Стоит также подчеркнуть тот факт, что за заявленный промежуток времени количество спонтанных сообщений относительно невелико (20 088), несмотря на

то, что данная группа ЛС является одной из самых востребованных со стороны населения благодаря безрецептурному отпуску и широкому спектру показаний к применению. С одной стороны, это указывает на недостаточный медицинский мониторинг назначенной фармакотерапии как на стационарном, так и на амбулаторных этапах лечения пациентов со стороны медицинских работников. С другой — небольшое количество зарегистрированных НЛР связано с низкой информированностью медицинских работников о необходимости предоставления сведений в национальную базу. Даже по тому объёму данных, которые представлены в АИС РЗН на момент разработки настоящего исследования, можно заключить, что превалирующее количество сообщений описывает поражение кожи и подкожных структур (при кодировании сообщений с использованием классификатора Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs версия 23.0). Данный факт не согласуется с данными референтных источников информации, так как в отношении НПВС, главным образом, описывается гастротоксичность и реакции со стороны сердечно-сосудистой системы [20]. Данный факт в том числе может указывать на неэффективность постмаркетинговых наблюдений со стороны держателей регистрационных удостоверений.

Уровень потребления указанных МНН не соотносится с уровнем репортирования спонтанных сообщений



**Рис. 4.** Сопоставление данных о количестве НЛР в АИС РЗН и потребления лекарственных средств, выраженного в DDDs заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол

**Fig. 4.** Comparison of data on the number of ADRs in AIS RZN and consumption of drugs, expressed in DDDs of declared INN: ASA, paracetamol, ibuprofen, ketorolac, nimesulide, metamizole

*Примечания:* НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — Автоматизированная система Росздравнадзора; МНН — международное непатентованное наименование; АСК — ацетилсалициловая кислота; DDDs — Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза, выраженная в количестве дневных доз за год; \* — для удобства визуализации в отношении DDDs представлена логарифмическая шкала.

*Notes:* НЛР — ADR — adverse drug reaction; АИС РЗН — automated system of Roszdravnadzor; МНН — INN — international non-proprietary name; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; ЛС — medicinal product; DDDs — Defined Daily Dose, the established average maintenance dose, expressed as the number of daily doses per year; \* — for ease of visualization, DDDs are presented on a logarithmic scale.

в АИС РЗН (коэффициент корреляции — 0,91). Однако в отношении одного МНН — метамизол — заявленная тенденция неоднозначная. Для метамизола в рамках настоящего исследования не определён уровень потребления по DDDs, уровень реализации данного ЛС на территории РФ находится на восьмом месте, однако количество НЛР составляет 11,1 % (2-е место по количеству сообщений). Данное обстоятельство может быть объяснено разным профилем безопасности обозначенных МНН, и потенциальные риски фармакотерапии в отношении метамизола преобладают в сравнении с рисками от назначения других ЛС из группы НПВС. Кроме того, разная частота в количестве зарегистрированных событий, ассоциированных с вопросами безопасности, может быть связана с низкой настороженностью в отношении представителей группы НПВС со стороны медицинских работников, так как данные ЛС представлены на фармацевтическом рынке довольно давно.

Данное исследование представляет собой анализ за десятилетний период, в связи с чем не представляется возможности оценить динамику тех или иных показателей. В связи с этим необходимо продолжить сбор данных для выявления статистически значимых взаимосвязей.

### Выводы / Conclusions

1. По количеству реализованных упаковок за обозначенный период лидировала АСК, далее парацетамол, ибупрофен, кеторолак и нимесулид, на седьмой строке метамизол. Вероятно, такой относительно высокий уровень продаж именно АСК связан с тем, что ЛС используют как противовоспалительное лекарственное средство и как антиагрегант.
2. Распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) оказался следующим: на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте — метамизол (4 172 344 008); на четвёртом месте — ибупрофен (3 230 415 088); на пятом — кеторолак (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 748,18). Таким образом, данное распределение практически для всех МНН соответствует объёмам продаж.
3. В данном исследовании показатель общего количества DDDs (суммарно для перорального и парентерального применения) совпадает с показателем «пациенто-год» ( $P$  (пациенто-год) суммарно пероральный и парентеральный приём). Заявленные МНН показали несколько иное распределение при расчёте показателей DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно, а именно: на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте; на втором месте — кеторолак (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался на пятом месте; на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвёртом месте; на четвёртом месте — АСК (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало; на пятом месте — парацетамол (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-1 год) суммарно 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте; на шестом месте — метамизол (общее количество DDDs/ $P$  (пациенто-год) суммарно 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.
4. В отношении ряда МНН количество НЛР: парацетамол — 3328 (19,7 %), метамизол — 1875 (11,1 %), ибупрофен — 1726 (10,2 %), АСК — 1716 (10,1 %), кеторолак — 1140 (6,7 %). В то же время нимесулид, лидирующий среди всех заявленных МНН по уровню общего количества DDDs, характеризуется относительно низким количеством зарегистрированных спонтанных сообщений в АИС РЗН — 755 сообщений (4,7 %).
5. При сопоставлении сведений относительно количества зарегистрированных НЛР и суммарного уровня перорального и парентерального потребления ЛС в граммах, определяется положительная корреляционная зависимость одного показателя от другого (коэффициент корреляции  $\approx 0,7$ ). В то же время количество НЛР отрицательно коррелирует с показателями DDDs для заявленных МНН (коэффициент корреляции  $\approx -0,8$ ), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.
6. Объём репортированных сообщений по всем заявленным МНН является относительно низким, но, несмотря на низкие темпы предоставления сведений в национальную базу фармаконадзора, определяются критерии серьёзности, в том числе представляющие угрозу для жизни, в том числе окончившиеся летальным исходом.
7. Более глубокий анализ позволит выявить уровень потребления в год и по другим МНН, оценить профиль безопасности и оптимизировать выбор НПВС как с позиции оценки фармакологических эффектов и рисков, так и с экономически оптимальной точки зрения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторский коллектив заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Conflict of interests.** The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

**Благодарности.** Авторский коллектив выражает благодарность ООО «Айкьювиа Солюшнс» за предоставление данных для написания настоящей публикации.

**Acknowledgments.** The team of authors would like to thank IQVIA Solutions LLC for providing data for this publication.

**Участие авторов.** Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; Колбин А. С. — редактирование статьи; Мишинова С. А. — обзор литературы, написание статьи; Каляпин А. А. — обзор литературы, редактирование статьи.

**Participation of authors.** Syraeva GI — research concept, article editing, literature review, article writing; Kolbin AS — article editing; Mishinova SA — literature review, article writing; Kalyapin AA — literature review, article editing.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

**Сыраева Гульнара Ислямовна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

SPIN-код: 9650-5671

заместитель управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия; очный аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Колбин Алексей Сергеевич**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Мишинова Софья Андреевна**

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

SPIN-код: 3719-8737

ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Каляпин Антон Андреевич**

e-mail: anton.kalyapin@iqvia.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

директор по развитию бизнеса и работе с поставщиками, ООО «Айкьювиа Солюшнс», Москва, Россия

**Syraeva Gulnara I.**

*Corresponding author*

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

SPIN code: 9650-5671

Deputy Quality Manager, LLC “Eco-safety Research Center”, Saint-Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Kolbin Alexey S.**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Mishinova Sofia A.**

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

SPIN code: 3719-8737

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Kalyapin Anton A.**

e-mail: anton.kalyapin@iqvia.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

Business Development and Supplier Relations Director, “IQVIA Solutions” LLC, Moscow, Russia

## Список литературы / References

1. Фармакоэпидемиология: пособие / Т. Л. Галанкин, Е. В. Вербицкая; под ред. А. С. Колбина. — СПб.: Издательство СПбГУ, 2015. 40. [Farmakoepidemiologiya: posobie / T. L. Galankin, E. V. Verbitskaya; Ed. by A. S. Kolbin. SPb.: Izdatel'stvo SPbGU, 2015. (In Russ.).]

2. Журавлёва М. В., Кукес В. Г., Прокофьев А. Б., Сереброва С. Ю., Городецкая Г. И., Бердникова Н. Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международ-*

*ный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;(6-4): 687-96. [Zhuravlyova MV, Kukes VG, Prokofev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Rational use of NSAIDs — balance of efficiency and safety (review). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research.* 2016;(6-4):687-96. (In Russ.).]. Доступно по ссылке: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9677>. Ссылка активна на: 28.02.2022.



3. dsm.ru [Internet]. Компания DSM Group: Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ. Доступно по ссылке: <https://dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>. Ссылка активна на 28.02.2022.
4. ATC/DDD Index 2022 [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2022 February 28]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
5. Хуцишвили М. Ш., Батурич В. А. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления нестероидных противовоспалительных средств в стационаре до и после внедрения формулярной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(1):130–4. [Khutsishvili MSh, Baturin VA. Pharmacoepidemiological study of non-steroid anti-inflammatory medicine use in the in-patient department before and after the formular system adoption. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2008;4(1):130–4. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoepidemiologicheskoe-issledovanie-potrebleniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-sredstv-v-statsionare-do-i-posle-vnedreniya>. Ссылка активна на: 28.02.2022.
6. Ульрих Ю. С., Пенькова В. А., Привальцева Н. С. Изучение объёма и структуры потребления нестероидных противовоспалительных средств в многопрофильном стационаре города Волгограда в 2016 году // Конференция «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», апрель 19–22, 2017; Волгоград. [Ul'rikh YuS, Pen'kova VA, Prival'tseva NS. Izuchenie ob'ema i struktury potrebleniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv v mnogoprofil'nom statsionare goroda Volgograda v 2016 godu. (Conference proceeding) Konferenciya "Aktual'nye problemy eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny", 2017 Apr 19–22; Volgograd. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35442693>. Ссылка активна на 28.02.2022.
7. Хайкина Е. В., Жаркова Л. П., Хайкин А. М., Ким Ю. А. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди жителей города Смоленска. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(4):50–5. [Khaikina EV, Zharkova LP, Khaikin AM, Kim Yu A. Analysis of self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs among population in Smolensk. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2020;19(4):50–5. (In Russ).]. doi: 10.37903/vsgma.2020.4.8
8. Зиганшина Л. Е., Марсумова Д. Р., Кучаева А. В., Пикуза О. И., Герасимов В. Б., Яворский А. Н. ATC/DDD — классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клиническая практика*. 2004;(1):28–33. [Ziganshina LE, Magsumova DR, Kuchaeva AV, Pikuza OI, Gerasimov VB, Yavorsky AN. ATC/DDD — klassifikatsionnaya sistema v farmakoepidemiologicheskikh issledovaniyakh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2004;(1):28–33. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://www.clinvest.ru/jour/article/viewFile/388/363>. Ссылка активна на 28.02.2022.
9. Божкова С. А., Разоренов В. Л., Борисов А. М. Применение DDD-анализа для коррекции и контроля потребления антибиотиков при лечении парапротезной инфекции. *Экология человека*. 2012;19(4):52–7. [Bozhkova SA, Razorenov VL, Borisov AM. Application of atc/ddd-system for correction and control of antibiotics use in treatment of prosthetic joints infection. *Ekologiya cheloveka* = *Human Ecology*. 2012;19(4):52–7. (In Russ).]. doi: 10.33396/1728–0869–2012–4–52–57
10. Iqvia.com [Internet]. Аналитические материалы и публикации IQvia Solutions LLC. [Analiticheskie materialy i publikacii IQvia Solutions LLC. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia/publications>. Ссылка активна на 28.02.2022.
11. Открытая база данных: Государственный реестр лекарственных средств РФ [Internet]. [Open database: State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 28.02.2022.
12. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. (ред. от 11.06.2021 г.) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ 1 April 2010 (red. ot 03.04.2020) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://fzrf.su/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz/st-64.php>. Ссылка активна на 28.02.2022.
13. Сыраева Г. И., Колбин А. С. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):16–26. [Syraeva GI, Kolbin AS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(4):16–26. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588–0519–2021–4–16–26
14. Сыраева Г. И., Мишинова С. А. Отчёт о данных национальной базы по нежелательным явлениям лекарств, применяемых при новой коронавирусной инфекции // Международная медико-биологическая конференция «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье», апрель 24, 2021; Санкт-Петербург. [Syraeva GI, Mishinova SA. Otchyot o dannykh nacional'noj bazy po nezhelatel'nykh yavleniyam lekarstv, primenyaemykh pri novoy koronavirusnoy infekcii. *Mezhdunarodnaya mediko-biologicheskaya konferenciya "Fundamental'naya nauka i klinicheskaya medicina — chelovek i ego zdorov'e"*, Apr 24, 2021; Sankt-Peterburg. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46147382>. Ссылка активна на 28.02.2022.
15. Ema.europa.eu [Internet]. European Medical Agency Inclusion/exclusion criteria for the Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2022 Feb 28]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf).
16. Гомон Ю. М., Колбин А. С., Светличная Ю. С., Проскурин М. А. Комплексная оценка потребления антимикробных препаратов на стационарном этапе оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге в 2014–2016 гг. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;4(34):39–46. [Gomon YM, Kolbin AS, Svetlichnaya YS, Proskurin MA. Comprehensive Assessment of Antimicrobial Drug Consumption at the St. Petersburg Hospitals in 2014–2016. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;4(34):39–46. (In Russ).]. doi: 10.31556/2219–0678.2018.34.4.039–046
17. Филиппова А. В., Колбин А. С., Вербицкая Е. В., Глаголев С. В., Поливанов В. А. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике. *Качественная клиническая практика*. 2019;(2):75–84. [Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA. Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2019;(2):75–84. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588–0519–2019–10075
18. Чеберда А. Е. Исследования потребления лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):42–5. [Cheberda AE. Drug utilization research. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2017;(1):42–5. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/77>. Ссылка активна на 28.02.2022.
19. Shalini R, Ravichandran V, Saraswathi R et al. Drug utilization studies — an overview. *International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology*. 2010;3(1):803–10. doi: 10.37285/ijpsn.2010.3.1.2
20. Gallelli L, Colosimo M, Pirritano D et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical drug investigation*. 2007;27(2):115–22. doi: 10.2165/00044011–200727020–00004