

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОБДИТЕЛЬНОСТИ
ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ (обзор литературы)**

Д.У. Эрмекова, А.З. Зурдинов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье обсуждаются актуальные вопросы обращения на фармацевтическом рынке НПВС, их применение в современной клинической практике при терапии боли, воспалительных заболеваний. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности использования, а также роль фармацевта в предупреждении развития побочных эффектов при применении НПВС.

Ключевые слова: НПВС, эффективность, безопасность, побочные эффекты, фармакобдительность.

**НЕСТЕРОИДДУУ СЕЗГЕНУҮГӨ КАРШЫ ПРЕПАРАТТАРДЫ КОЛДОНУУНУН
КООПСУЗДУГУ, НАТЫЙЖАЛУУЛУГУ ЖАНА ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК ТААСИРИ
(адабияттардын топтому)**

Д.У. Эрмекова, А.З. Зурдинов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Бул макалада нестероиддүү сезгенүүгө каршы препараттарды фармацевтикалык базарда жүгүртүүнүн актуалдуу маселелери, аны азыркы клиникалык практикада оорууларды, сезгенүүчү ооруларды дарылоодо колдонуу маселелери талкууланат. Колдонуунун коопсуздугу, натыйжалуулугу, ошондой эле аны колдонууда келип чыгуучу терс жагдайлар тууралуу эскертүү берүүдө фармацевттердин ролу жөнүндө маселелер каралат.

Негизги сөздөр: НСКП, натыйжалуулук, коопсуздук, терс таасирлери, фармакологиялык таасир.

**EFFICACY, SAFETY AND PHARMACODIAGNOSTIC THE USE OF NONSTEROIDAL
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (literature review)**

D.U. Ermakova, A.Z. Zurdinov

Kyrgyz state medical academy n.a. I.K. Akhunbaev,
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Summary. The article discusses topical issues of treatment in the pharmaceutical market of NSAIDs, their use in current clinical practice in the treatment of pain and inflammatory diseases. Considers issues of efficiency and security use as well as the role of the pharmacist in prevention of development of side effects when using NSAIDs.

Key words: NSAIDs, efficiency, safety, side effects, pharmacodiagnostic.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из наиболее важных мест в клинической практике. Основными показаниями для их назначения являются воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, заболевания соединительной ткани, поэтому НПВС широко используются не только в ревматологии, но и других областях медицины (кардиология, неврология, онкология и др.).

На фармацевтических рынках как промышленно развитых, так и развивающихся стран присутствует большой спектр препаратов из группы НПВС. По статистике ВОЗ, во всем мире каждый день НПВС потребляют примерно 30 млн пациентов, а ежегодно – более 300 млн человек, среди

них 40% – лица пожилого возраста, и эта цифра постоянно растет [1, 2, 3]. Причем только 1/3 пациентов приобретает противовоспалительные препараты по рецепту, а остальные используют безрецептурные лекарственные формы.

Основными требованиями, предъявляемыми к современным НПВС, являются эффективность и безопасность.

Целью настоящей работы является проведение анализа и обобщение современных тенденций, касающихся использования НПВС в медицинской практике.

Эффективность нестероидных противовоспалительных средств. Терапевтический эффект

НПВС связан с возможностью тормозить активность циклооксигеназы (ЦОГ), таким образом, влиять на синтез простагландинов с последующим уменьшением или прекращением воспаления. Противовоспалительное действие НПВС тем выше, чем выше их сродство к ЦОГ, выше концентрация НПВС в воспаленной ткани (в частности, синовиальной жидкости), кислотность раствора препарата, способствующая созданию более высокой концентрации в зоне воспаления. Жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие нестероидных противовоспалительных средств во многом обеспечивается влиянием на циклооксигеназу – 2, тогда как ингибирование циклооксигеназы – 1 вызывает побочные эффекты, связанные со снижением синтеза простагландинов, в первую очередь язву желудка. По убыванию противовоспалительного действия НПВС можно расположить:

«индометацин>диклофенак>пироксикам>кетопрофен>лорноксикам>ибупрофен>кеторолак>ацетилсалициловая кислота».

Клиническая эффективность нестероидных противовоспалительных средств может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции. Помимо применения в качестве противовоспалительных средств, в клинической практике НПВС очень часто применяются в качестве симптоматического анальгетического средства при различных нозологиях синдромах:

- острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата: остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит, неспецифическая боль в спине (НБС), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.;
- острым посттравматическом периоде и иных состояниях, сопровождающихся болью, связанной с повреждением или острым воспалением, в частности при стоматологических заболеваниях;
- боль в периоперационном периоде;
- почечная и билиарная колика;
- головная боль напряжения и мигрень;
- боль, связанная с онкологическими заболеваниями (как компонент паллиативной обезболивающей терапии);
- боль при гинекологических заболеваниях, дисменорее.

Согласно современным данным, полученным в многочисленных РКИ, в которых сопоставляли

анальгетическое и противовоспалительное действие НПВС при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, клиническая эффективность различных НПВП при использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) существенных отличий не имеет [4, 5, 6, 7, 8]. В то же время современные НПВС могут иметь значительные отличия по профилю безопасности.

При назначении и отпуске НПВС должны учитываться следующие основные принципы их применения: наличие (и характер) факторов риска побочных эффектов; наличие сопутствующих заболеваний; совместимость НПВП с другими лекарственными препаратами.

Безопасность нестероидных противовоспалительных средств. В настоящее время не подлежит сомнению, что абсолютно безопасных лекарственных препаратов не существует. Любой препарат при применении его в качестве диагностического, профилактического или лечебного средства в обычных терапевтических дозах может вызвать нежелательные явления, которые чаще всего называют побочными эффектами (ПЭ). Лекарственный препарат считается безопасным для использования, если польза от его применения превышает риски.

Изучение профиля безопасности лекарственного препарата – это не прекращающийся процесс, благодаря которому информация по безопасности препарата постоянно обновляется на основании данных его пострегистрационного использования.

Основным механизмом противовоспалительного действия НПВС является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и биосинтеза простагландинов. Противовоспалительный эффект НПВС обусловлен их способностью ингибировать ЦОГ-2 – провоспалительный изофермент. Развитие ПЭ, присущих большинству НПВС, связано с одновременным подавлением физиологического фермента – ЦОГ-1.

Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен (для мелоксикама-0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама - 33, индометацина) – 107 [9].

Хотя на популяционном уровне все НПВС в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью и токсичностью, клинический опыт свидетельствует о существенных различиях в ответе

на НПВС у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один НПВС значительно более эффективно подавляет боль и воспаление или, напротив, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины этого явления до конца не ясны. Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и не зависимых от ингибции ЦОГ механизмов действия [10].

НПВС часто вызывают расстройства ЖКТ: диспепсические явления (поносы, изжогу, рвоту), гастралгии и др. Наиболее частыми осложнениями являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенное действие), желудочно-кишечные кровотечения. Важно отметить, что язвенная болезнь может возникнуть и при парентеральном введении НПВС. Наибольшая степень ульцерогенности выявлена у индометацина и ацетилсалициловой кислоты. В меньшей мере это свойство присуще пироксикаму, напроксену, фенилбутазону. Низкая степень ульцерогенности выявлена у ибупрофена, диклофенака, мелоксикама. Подавляющее большинство эпизодов серьезных ЖКТ-осложнений, возникающих на фоне приема НПВС, отмечается у больных с так называемыми факторами риска, важнейшими среди которых считаются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, особенно осложненные язвы, прием высоких доз НПВС или одновременный прием НПВС и антиагрегантов и/или антикоагулянтов, тяжелые сопутствующие заболевания и т. д. [11, 12, 13, 14].

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС и обусловлена системным неселективным подавлением синтеза простагландинов, которые способствуют сужению просвета сосудов и снижению почечного кровотока. В результате создаются условия для быстрого развития ишемии почек, снижения скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза [15, 16].

НПВС могут провоцировать бронхоспазм у лиц с аспириновой непереносимостью. Бронхоспазм связан с угнетением синтеза простагландина E₂, выполняющий функцию эндогенного бронходилататора. На фоне бронхоспазма, инициируемого НПВС, снижается активность простаглицина и образование тромбоксанов из арахидоновой кислоты и увеличивается синтез лейкотриенов [16].

В последние годы принципиальное значение в оценке безопасности НПВС придается риску развития опасных осложнений со стороны ССС: инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти

и ишемического инсульта (кардиоваскулярные катастрофы). При этом наиболее часто встречающимся состоянием на фоне применения НПВП является дестабилизация артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн человек одновременно принимают НПВП и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больным, страдающим артериальной гипертензией [17, 18, 19]. Имеется ряд крупных исследований, показавших отсутствие или минимальный риск дестабилизации контролируемой артериальной гипертензии при использовании таких НПВП, как целекоксиб и напроксен. Так, среди НПВП у больных с артериальной гипертензией следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на артериальное давление, таким как напроксен и целекоксиб [20].

Поскольку НПВС являются рацемическими смесями, различия в эффекте могут зависеть от соотношения лево- и правовращающих энантиомеров, один из которых обладает более выраженной противовоспалительной и анальгетической, а другой – токсической активностью [21, 22, 23]. Например, декскетопрофентрометамол представляет собой растворимую в воде соль правовращающего изомера хорошо известного кетопрофена. Результаты предварительного эксперимента показали, что S(+) изомер является терапевтически активным изомером. Клинические исследования продемонстрировали, что терапевтическая эффективность декскетопрофена эквивалентна двойной дозе рацемического кетопрофена. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили значительно более низкий ульцерогенный потенциал и высокую гастроинтестинальную переносимость эквивалентных доз декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном [24].

Кеторолак обладает выраженной анальгетической активностью, прежде всего за счет S-формы. Отмечено увеличение частоты геморрагических осложнений, связанных с подавлением кеторолаком ЦОГ-1 [25]. Есть данные, что ульцерогенное действие кеторолака выше, чем у других НПВП, и возрастает с увеличением дозы, поэтому принято применять этот препарат не более нескольких дней [26]. Поскольку побочные эффекты НПВП имеют зависимый от дозы характер, необходимо стремиться к назначению минимальной, но эффективной дозы [27].

Отдельные категории пациентов (пожилые люди, кормящие матери, дети) требуют от фармацевта повышенного внимания, так как риск развития побочного действия лекарств у них значительно выше, а последствия для здоровья могут быть более тяжелыми. Поэтому фармацевт при отпуске НПВП должен грамотно провести информирование, инструктирование и предостережение пациента. В связи с этим в последнее время используется подход, который именуется «**Фармакобдительность при длительном применении НПВС**». В это понятие вкладываются следующие основные положения, на которые обращает внимание фармацевт при осуществлении фармацевтической опеки при отпуске НПВС.

- НПВС должны с осторожностью назначаться лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВС.
- Препараты этой группы с осторожностью следует назначать больным бронхиальной астмой, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек. Больные должны быть предупреждены о симптомах поражения желудочно-кишечного тракта [28, 29, 30, 31, 32].
- Все НПВС, особенно ацетилсалициловую кислоту, не следует сочетать с алкоголем, в связи с резким возрастанием опасности ulcerогенного действия.
- Ректальные свечи с НПВС целесообразно использовать у больных, перенесших операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, и у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных средств. Они не должны применяться при воспалении прямой кишки и после недавно перенесенных аноректальных кровотечений.
- Ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, напроксен, теноксикам, кетопрофен снижают агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, способствуют развитию геморрагического синдрома.
- Для больных гипертензией или сердечной недостаточностью следует подбирать НПВС, в наименьшей степени влияющие на почечный кровоток. Необходимо следить за появлением отеков, измерять артериальное давление. Один раз в 3 недели рекомендуется проводить клинический анализ мочи.
- При использовании кетопрофена, напроксена и индометацина возможны головокружение, бессонница и даже галлюцинации (вследствие

накопления серотониноподобных метаболитов), поэтому эти препараты не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания.

- Кетопрофен не рекомендуется применять курльщикам и лицам, злоупотребляющим алкоголем.
- При применении НПВС следует ограничить потребление поваренной соли.
- Для лиц пожилого возраста необходимо назначение минимальных эффективных доз и коротких курсов НПВС.
- Категорически запрещается использовать ацетилсалициловую кислоту, метамизол, индометацин, ибупрофен, напроксен, кетопрофен во время беременности.
- Не рекомендуется применять детям: ацетилсалициловую кислоту, кеторолак, кетопрофен, индометацин, мелоксикам, теноксикам (до 14 лет), диклофенак (до 12 лет), напроксен (до 2 лет).
- Мази и гели, содержащие НПВС, следует наносить только на неповрежденные участки кожи, следует избегать их попадания на слизистую глаз и другие слизистые оболочки.
- При применении противовоспалительных мазей и гелей возможно возникновение зуда, гиперемии, отека кожи, появления папул, чешуек, везикул. При данных явлениях употребление мази необходимо немедленно прекратить.
- Если мази и гели, содержащие НПВС, наносятся на обширные участки кожи и в течение длительного времени, то возможно возникновение побочных эффектов, характерных для резорбтивного применения данных препаратов. При использовании мазей и гелей, содержащих диклофенак, возможна фотосенсибилизация.

Заключение. НПВС занимают ключевую роль в проведении противовоспалительной терапии при многих заболеваниях, что обусловлено их высокой клинической эффективностью.

При этом при применении НПВС возникают нежелательные лекарственные реакции, которые чаще всего имеют дозу зависимый характер и относятся к предсказуемым побочным эффектам.

Выбор НПВП должен определяться его эффективностью и профилем безопасности. Грамотно проведенная фармацевтическая опека пациента при отпуске НПВС со стороны фармацевта позволяет предупредить многие побочные эффекты, возникающие при применении препаратов этой группы.

Литература

1. Шавловская, О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома [Текст] // О.А. Шавловская. Справочник поликлинического врача, 2014. – №3 – С. 46-49.
2. Пахомова, И.Г. Нестероидные противовоспалительные средства фокус на безопасность при выборе препарата [Текст] / И.Г. Пахомова, Е.Ю. Павлова // Consiliummedicum. Неврология и ревматология. (Прил.). - 2014. – №1. – С. 30-34.
3. Цурко, В.В. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? [Текст] / В.В. Цурко, О.А. Шавловская, Н.М. Фокина // Русский медицинский журнал, 2014. – №27 – С. 19-25.
4. Lee, C.A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis [Текст] / Lee C., Straus WL, Balshaw R, et al. // Arthritis Rheum., 2004. – № 51(5) – P.746-754.
5. Chen, Y.F. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation [Текст] / Chen Y.F., Jobanputra P, Barton P, et al // Health Technol Assess, 2008 – 12(11) – P. 1-278, III.
6. Stam, W. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison [Текст] / Stam, W., Jansen J., Taylor S., // Open Rheumatol J., 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
7. Sieper, J. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study [Текст] // Sieper J., Klopsch T., Richter M., et al. // Ann Rheum Dis. 2008. – №67(3) –P. 323-329.
8. Roelofs, P.D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain [Текст] / Roelofs, P.D., Deyo R/A., Koes B/W., Scholten R/J., van Tulder M.W. // Cochrane Database SystRev. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/
9. Штрыголь, С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 [Текст] // С.Ю Штрыголь. Провизор, 2005. – №2.
10. Насонов, Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клиническая фармакология и терапия [Текст] // Е.Л. Насонов. М. Е. 2000. – №1 – С. 57-64.
11. Шостак, Н.А. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Н.А. Шостак, А.А. Рябова, В.С. Савельев, Л.Н. Малярова // Тер, архив, 2003. – №5 – С. 70-74.
12. Евсеев, М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением [Текст] // М.А. Евсеев. Русский медицинский журнал, 2006. – №15 – С. 1099-1107.
13. Гельфанд, Б.Р. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии [Текст] // Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, А.В. Бабаянц, А.Е. Каратеев // Инфекции в хирургии, 2013. – №4, – С. 11-17.
14. Harirforoosh, S. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications [Текст] /Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. // J Pharm PharmSci (www.cspscanada.org) 2013. – №16 (5). – P. 821-847.
15. Биккинина, Г. М. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Г.М. Биккинина, А. Р. Сафуанов // Молодой ученый, 2015. – №7. – С. 269-272.
16. Щекина, Е.Г. НПВС - проблемы безопасности [Текст] / Е.Г. Щекина, С.М. Дрогвоз, В.В. Страшный // Провизор. - 2003. – №4.
17. Lanas, A. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study [Текст] / Lanas A., Tornero J., Zamorano J. L. // AnnRheumDis. , 2010. – №69 (8) – P.1453-1458.
18. White, W.B. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors [Текст] / White W.B., Kent J., Taylor A. et al. // Hypertension. -2002. – №39 – P. 929-934.
19. Sowers, J. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus [Текст] / Sowers J., White W., Pitt B.et al. // Arch Intern Med. 2005. – №165 (2) – P. 161-168.
20. White, W. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors [Текст] // White W., Kent J., Taylor A.et al. // Hypertension. 2002, – №39 (4) – P. 929-934.
21. Шостак, Н.А. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине [Текст] / Н.А. Шостак А.А. Рябова, Н.М. Бабадаева // РМЖ., 2003, – №15. – С. 860.
22. Насонов, Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века [Текст] // Е.Л. Насонов. Русский Медицинский Журнал. 2003. – Том 11. – № 7. – С. 375-378.
23. Laporte, J.L. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents [Текст] / Laporte J.L., Ibanez L., Vidal X. et al. // DrugSaf. - 2004. – №27(6) – P. 411-420.
24. Marret, E. Effects of postoperative, non-steroidal, anti-inflammatory drugs on bleeding risk after tonsil-

- lectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials [Текст] / Marret E., Flahault A., Samama CM., Bonnet F. // Anesthesiology, 2003. – №98. – P. 1497–1502.*
25. Kehlet, H. *Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? [Текст] / Kehlet H., Dahl JB. // Drugs, 1992 – №44. – P. 38-41.*
26. Micklewright, R. *NSAIDs, gastroprotection and cyclooxygenase II selective inhibitors [Текст] / Micklewright R., Lane S., Linley W., et al. // Alimentary-Pharm. Ther., 2003. – №17(3) – P. 321-332.*
27. Насонов, Е.Л. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // РМЖ. - 2006. – №25 – С. 1769.*
28. *Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ. [Текст] / Под ред. И.Н. Денисова -М.: ГЭОТАР МЕД, 2001. – 1248 с.*
29. Чичасова, Н.В. *Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической [Текст] // Н.В. Чичасова. Русский медицинский журнал, 2006. – №25 – С. 1790.*
30. Silverstein, F.E. *Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial [Текст] / F.E. Silverstein, G. Fauch, J.L. Goldstein et.al. // JAMA, 2000. – Vol. 284, №10. – P. 1247-1255.*
31. *Принято решение FDA по сердечно-сосудистой безопасности класса НПВП [Текст] // Здоров'я України, 2005. – №15-16. – С.124-125.*
32. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору [Текст] / под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.*