

НПВП - АССОЦИИРОВАННАЯ ГЕПАТОПАТИЯ: ПРОБЛЕМА НИМЕСУЛИДА

*А.Е. Каратеев, В.А. Насонова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Тяжелая патология печени, проявляющаяся выраженным цитолитическим синдромом, внутрипеченочным холестазом и острой печеночной недостаточностью, является редким серьезным осложнением, развивающимся на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП и их метаболиты могут оказывать повреждающее действие на гепатоциты, однако это негативное влияние реализуется лишь при накоплении их в клетках в высокой, токсичной концентрации. При приеме НПВП в терапевтических дозах это возможно только в тех случаях, когда действуют дополнительные факторы – как эндогенные (генетическая предрасположенность, хронические заболевания гепатобилиарной системы, метаболические нарушения и др.), так и экзогенные – сопутствующий прием гепатотоксичных препаратов, энтеропатия, прием алкоголя и т.д., что приводит к нарушению элиминации НПВП или снижению активности ферментных систем гепатоцитов, отвечающих за их биотрансформацию.

В патогенезе гепатотоксичности НПВП могут играть роль различные механизмы. Важнейшую роль может играть ингибирование ЦОГ-1, приводящее к снижению локального синтеза структурных (физиологических) простагландинов, и нарушение микроциркуляции, связанное с влиянием НПВП на систему простациклин – тромбосан, а также блокадой NO-синтазы [5]. Одним из центральных звеньев патогенеза гепатопатии может являться вызванная НПВП блокада ферментных систем митохондрий гепатоцитов с разобщением процессов окислительного фосфорилирования, что приводит к энергетическому голоду клеток и накоплению недоокисленных продуктов метаболизма. При этом запускается универсальный патофизиологический механизм повреждения, связанный с синтезом активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (оксидативный стресс) [16].

Ряд НПВП способны ингибировать активность фосфоэстеразы IV. Это приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ, что может изменять активность ферментов гепатоцитов, ответственных за биотрансформацию молекул лекарственного препарата, и тем самым способствовать накоплению токсичных метаболитов НПВП [9].

Некоторые НПВП (в частности, сулиндак) обладают способностью образовывать объемные комплексы с желчными солями или кислотами, что может приводить к затруднению их трансмембранного перемещения в желчные капилляры [10]. Комплексы НПВП с желчными кислотами, поступающие в кишечник с желчью, могут затем всасываться в подвздошной кишке и участвовать в энтеропеченочной рециркуляции. Этот механизм может приводить к прогрессирующему накоплению метаболитов НПВП в гепатоцитах.

В патогенезе поражения гепатоцитов обсуждается роль НПВП – энтеропатии. НПВП оказывают негативное влияние на эпителиальные клетки тонкого кишечника (ТК), повышая их проницаемость и способствуя бактериальной контаминации ТК, вызывающей вторичное локальное воспаление. Цитокины (в частности, TNF- α), вырабатываемые клетками, участвующими в воспалительном ответе, поступают гематогенным путем в печень и могут провоцировать повреждение гепатоцитов [9].

Аномалии генов, кодирующих последовательность раз-

личных изоформ цитохрома P₄₅₀, также оказывают важнейшее влияние на метаболизм и элиминацию различных лекарственных препаратов. Это может проявляться индивидуальными особенностями распределения препарата, в т.ч. к аномально высокому накоплению его в клетках. Имеются данные о различиях в биотрансформации НПВП в зависимости от гетеро- или гомозиготности по определенным аллелям генов, кодирующих изоформу P₄₅₀, ответственную за их метаболизм [33]. Генетические аномалии также могут изменять чувствительность клеток печени к веществам, приводящим к образованию свободных радикалов или снижающим образование макроэргических соединений [1].

Факторами риска НПВП – ассоциированной гепатопатии могут являться хронические заболевания гепатобилиарной системы и гипоальбуминемия, т.к. НПВП в норме почти полностью связываются с альбуминами, а повышение их свободной фракции приводит к увеличению токсичности препаратов.

Не исключено, что важное значение в патогенезе НПВП – ассоциированных гепатотоксических реакций могут играть иммунопатологические механизмы, связанные с развитием локальных аллергических реакций (по типу гиперчувствительности). При этом роль гаптенных могут выполнять комплексы токсичных метаболитов НПВП и структурных белков гепатоцитов.

Поражение печени, возникающее на фоне приема НПВП, относится к понятию "идиосинкразия", т.е. связано с индивидуальной чувствительностью конкретного организма, которую невозможно прогнозировать.

Частота и характер поражения печени на фоне приема НПВП

Небольшие, преходящие повышения концентрации печеночных ферментов отмечаются у существенной части больных, принимающих НПВП, однако они могут исчезать самостоятельно или после прекращения приема вызвавших их препаратов и по сути не имеют существенного клинического значения. Гораздо важнее изучение случаев серьезных гепатопатий, сопровождающихся значительными изменениями функции печени и системными метаболическими расстройствами. Эта патология может приводить к летальному исходу. Оценка частоты подобных тяжелых осложнений сводится к статистическому анализу информации, полученной из спонтанных сообщений врачей [3].

Суммарная оценка 5 крупных популяционных исследований (около 1 млн. пациентов), проведенных в США, в которых изучалась переносимость НПВП, показала, что частота гепатотоксических реакций невелика и составляет 1 случай на 10 тысяч пациентов-лет [41]. По данным этого исследования одним из наиболее гепатотоксичных препаратов оказался сулиндак, при приеме которого риск развития данной патологии был в 5-10 раз выше, чем у других НПВП.

Для российской медицинской практики большое значение имеют данные о гепатотоксичности наиболее широко используемого в нашей стране препарата из группы НПВП – диклофенака натрия. Этот препарат нередко вызывает выраженные изменения биохимических показателей крови, определяющих состояние печеночной ткани. Прежде всего это касается уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Как было показано в исследовании CLASS, при 6-ти месячном применении диклофенака в дозе 150 мг/сут трехкратное (и выше) повышение АЛТ отмечалось у 3,2%, а АСТ у 1,8% больных. Изменение уровня ферментов оценивалось также в известном исследовании MELISSA (мелоксикам 7,5

мг/сут vs. диклофенак 100 мг/сут). Переносимость препаратов оценивалась в течение 4-х недель у больных с ОА (4635 и 4688 больных соответственно). Повышение АЛТ и АСТ отмечалось у 9,3% и 4,2% больных на фоне приема диклофенака, и у 3,4% и 2,5% соответственно на фоне приема мелоксикама. При этом у 5 больных, принимавших диклофенак, негативное влияние на печень было расценено как серьезный побочный эффект (у 4-х отмечалось появление признаков нарушения функции печени, у 1 - значительное повышение ферментов), потребовавший прекращения терапии [35]. Интересно, что при проведении сходного по дизайну и количеству больных исследованию SELECT (мелоксикам vs. пироксикам) существенного и значимого различия между исследуемыми группами по частоте повышения уровня печеночных ферментов выявлено не было [15].

В настоящее время накоплено большое количество данных о спонтанных случаях развития серьезных повреждений печени на фоне приема диклофенака, приводящих у части больных к летальному исходу. В 1995 г FDA были представлены данные анализа 180 случаев гепатотоксичности этого препарата. Большинство больных были женщины пожилого возраста, у которых наиболее часто (68%) развивалось гепатоцеллюлярное поражение. При этом отмечалась достаточно четкая зависимость между длительностью терапии НПВП и развитием гепатотоксических реакций [8].

Гепатотоксичность нимесулида: существует ли проблема?

Селективные ЦОГ-2 ингибиторы также могут вызывать серьезные гепатотоксические реакции. Так, в Бельгии был описан случай развития острого цитолитического гепатита с иммунологическими нарушениями (выявление антинуклеарных антител) на фоне приема мелоксикама [36]. В когортном исследовании переносимости мелоксикама, проведенном в Великобритании (всего 19087 пациентов), среди других нежелательных реакций был отмечен случай идиосинкразической патологии печени [26].

В литературе имеются описания нескольких случаев гепатотоксических реакций (преимущественно холестатического характера), возникших на фоне приема целекоксиба [5,17,29]. Влияние целекоксиба на печень явилось предметом специального обсуждения, при этом суммарный анализ показал, что гепатотоксичность этого препарата существенно ниже, чем других НПВП [25]. Имеется сообщение о случае развития холестатического гепатита на фоне приема рофекоксиба [21].

Однако наибольшее число случаев острого лекарственного гепатита, возникшего при использовании селективных ЦОГ-2 ингибиторов, связывается с приемом нимесулида. Поскольку данная проблема вызвала серьезную дискуссию среди врачей, исследователей и организаторов здравоохранения, представляется целесообразным отдельно обсудить вопрос о гепатотоксичности этого препарата.

Нимесулид - препарат из группы селективных ЦОГ-2 ингибиторов был разработан швейцарской фирмой Helsinn Healthcare в начале 80-х годов и появился в аптечной сети в 1985 г. Нимесулид (химическое название N-(4-нитро-2-феноксибензил) метансульфонамид) представляет собой соединение с очень умеренно выраженными кислотными свойствами (рК_a 6,5), основным отличием которого от других НПВП является наличие сульфонилидной группы. Нимесулид обладает хорошей биодоступностью, быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при пероральном приеме. В плазме препарат на 95-99% связывается с альбумином. В организме нимесулид практически полностью метаболизируется в печени (лишь 1-3% препарата выводится в неизменном виде с мочой). Важнейшим продуктом биотрансформации нимесулида является его окисленная форма (4-гидрокси-нимесулид), также проявляющая способность оказывать противовоспалительный и анальгезирующий эффект. 4-гидрокси-нимесулид элиминируется с мочой и желчью (соответственно 80% и 20%). Данные, о том что продукты метаболизма нимесули-

да в норме способны связываться с желчными кислотами и участвовать в enteroпеченочной рециркуляции, отсутствующей.

Нимесулид в терапевтической дозировке проявляет свойства обратимого ингибитора ЦОГ, причем преимущественно блокирует ЦОГ-2 (соотношение ингибирующей активности ЦОГ2/ЦОГ1 составляет *in vitro* около 0,19). Интересно, что терапевтический эффект этого препарата, помимо его влияния на ЦОГ-2 зависимый синтез простагландинов в очагах воспаления, может определяться рядом иных механизмов. Это блокада фосфодиэстеразы IV, способствующая снижению цитотоксического потенциала нейтрофилов и фагоцитарной активности макрофагов в очагах воспаления. Немаловажное значение также имеют подавление активности металлопротеиназ, снижение синтеза активных форм кислорода клетками воспалительного ответа и др. [9,14,20,22].

Постмаркетинговые исследования эффективности и переносимости нимесулида проводились в 50 странах и включали более 90 тыс. пациентов [20]. Показана его эффективность как анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего средства, сходная или превышающая эффективность других "классических" НПВП. В России нимесулид используется в течение длительного времени во взрослой и детской практике. Хороший терапевтический эффект и благоприятный профиль переносимости, как и большое количество удобных лекарственных форм (в частности, в виде гранулята для приготовления суспензии), определило широкое использование этого препарата в нашей стране.

Большая популярность нимесулида среди врачей и пациентов во многом определяется его хорошей гастроинтестинальной переносимостью. Так, сравнительное исследование влияния нимесулида и напроксена на ЖКТ показало достоверно меньшее число нежелательных эффектов, включавших развитие эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка и 12-перстной кишки (ДПК) на фоне приема нимесулида [11].

По результатам пилотного исследования, проведенного в России [2], использование этого препарата у больных с РЗ, имевших в анамнезе НПВП-индуцированные язвы или множественные эрозии, сопровождалось статистически значимым снижением риска развития рецидивов этой патологии по сравнению с диклофенаком.

Большое популяционное исследование, оценивающее длительный опыт применения нимесулида в Северной Италии, также показало, что развитие серьезных гастроинтестинальных осложнений на фоне его приема отмечалось примерно в 2 раза реже, чем при использовании других НПВП. Так, суммарно были проанализированы 10608 сообщений о побочных действиях лекарственных средств, зарегистрированных за период с 1988 по 2000 гг. Всего 207 случаев нежелательных реакций были связаны с применением нимесулида. Из них лишь 10,4% были сообщениями о серьезных гастроинтестинальных осложнениях, тогда как на фоне приема диклофенака - 21,2%, кетопрофена - 21,7%, пироксикама - 18,6% [13].

Первые сообщения о гепатотоксичности нимесулида относятся ко второй половине 90-х годов [12,34]. У ряда больных поражение печени было тяжелым и проявлялось острой и фульминантной печеночной недостаточностью [27,42]. Имеется сообщение о случае, в котором традиционные методы лечения фульминантной печеночной недостаточности, возникшей на фоне лечения нимесулидом, оказались неэффективными, и единственным способом спасения пациента явилась трансплантация печени [32]. Документированы случаи летальных исходов, связанных с нимесулидом - ассоциированной патологией печени [6,28].

В одной из публикаций были оценены 6 эпизодов развития острого гепатита, возникших на фоне приема нимесулида. Гистологически изменения характеризовались очаговым некрозом гепатоцитов и внутрипеченочным холестазом. Оценивая клинические, гистологические и лабораторные данные, авторы приходят к выводу, что нимесулид -

ассоциированное повреждение гепатоцитов относится к идиосинкразическим реакциям, в патогенезе которых могут играть роль как метаболические, так и иммунологические нарушения [40].

По данным компании Helsinn Healthcare за 15-ти летний период с 1985 г. - (начало коммерческого использования нимесулида) по 2001 г. стали известны 195 сообщений о развитии гепатотоксических реакций. При этом 123 сообщения можно было квалифицировать как "серьезные" [30].

Весьма интересно, что до 1998 г. (т.е., за 13 лет применения препарата), по данным K. Rainsford, [31], в медицинской литературе было представлено лишь 25 случаев гепатотоксичности нимесулида. Столь существенный рост числа наблюдений этой патологии за последующие 3 года вызывает удивление. Можно предположить, что этот факт указывает прежде всего на обостренное внимание медицинской общественности к обозначившейся проблеме.

В настоящее время обсуждение гепатотоксичности нимесулида носит весьма активный характер. Так, в январе с.г. в ВМЖ [23] было опубликовано сообщение, посвященное проблеме использования нимесулида в педиатрической практике в Индии. Нимесулид местного производства используется в этой стране с 1994 г., производится многими индийскими компаниями и занимает одну из лидирующих позиций на фармакологическом рынке по уровню продаж. В виде капель и сиропа этот препарат используется у детей старше одного года, при этом он входит в состав многих комбинированных жаропонижающих и обезболивающих препаратов, используемых в детской практике. Сообщения о случаях развития тяжелых печеночных осложнений, в ряде случаев закончившихся гибелью детей, вызвало весьма эмоциональную реакцию у индийской общественности (при этом не только медицинской) и серьезную полемику в средствах массовой информации. Некоторые индийские врачи (их короткие сообщения представлены на сайте ВМЖ) весьма категорично требуют прекратить использование нимесулида в клинической практике ("не дожидаться прекращения использования нимесулида - сделать это сейчас!").

В марте 2002г. Национальная Медицинская Ассоциация Финляндии приняла решение о приостановке продажи нимесулида в аптечной сети своей страны в связи с сообщениями о его гепатотоксичности до выяснения реального состояния данной проблемы. Членам Европейского Союза было предложено также приостановить использование нимесулида в клинической практике до определения соотношения польза/риск, связанного с лечением этим препаратом. В дальнейшем аналогичное решение (временно приостановить продажу из-за предосторожности) приняли контролирующие медицинские органы Испании, Израиля и Португалии (в этой стране запрещение касается только педиатрической практики). Хотя в Турции не было сообщений о серьезных нежелательных эффектах со стороны печени, возникших на фоне приема нимесулида, в этой стране также было заявлено о необходимости временной приостановки продаж этого препарата. Контролирующие медицинские органы других стран не считают необходимым запрещать или ограничивать использование нимесулида. Необходимо отметить, что в настоящее время в ряде европейских стран нимесулид является одним из наиболее популярных НПВП. Так например, в Италии он назначается врачами чаще, чем другие препараты этой группы [38].

Однако, если реально оценивать данную ситуацию, гепатотоксичность нимесулида не представляется столь существенной угрозой безопасности пациентов на популяционном уровне. По данным проспективных исследований при кратковременном приеме нимесулида (от 15 до 30 дней) умеренное повышение аминотрансфераз (в 2 и более раз по сравнению с исходным уровнем) отмечается у 0,4% больных. При длительном (от 6 мес до года) приеме препарата частота выявления подобных изменений может достигать 1,5% [9]. Такие изменения сопоставимы с данными, полученными при использовании ибупрофена и целекоксиба, и существенно ниже, чем при приеме диклофенака.

Частота эпизодов серьезных осложнений со стороны печени, возникающих на фоне приема нимесулида, при суммарной оценке составляет 0,1 случай на 10 тыс. пациентов, что не выше, чем у других НПВП. Эти данные подтверждаются результатами анализа причин и характера нежелательных реакций на лекарственные препараты, проведенного в Северной Италии [13]. Можно сказать, что частота развития серьезного поражения печени на фоне приема нимесулида ниже, чем на фоне приема диклофенака и сулиндака. Более того, по мнению K. Rainsford, многие сообщения об острых гепатотоксических реакциях нимесулида нуждаются в критическом анализе. Так, в некоторых случаях больные изначально имели патологию гепатобилиарной системы или тяжелые сопутствующие заболевания, а также ранее принимали лекарственные препараты, обладающие потенциальным гепатотоксическим действием - такие, как диклофенак и аспирин.

Одно из последних исследований (его результаты опубликованы в июле 2003 г.), посвященных изучению популяционной частоты гепатотоксических реакций, связанных с приемом нимесулида и других НПВП, было проведено в Италии (G. Traversa et al.). За период с 1997 по 2001 гг. была оценена частота данных осложнений у 397537 больных, которым были выписаны НПВП (всего около 2 млн. назначений). Суммарная частота гепатопатий у больных, принимавших НПВП, составила 29,8 на 100 тыс. пациентов-лет. Относительный риск развития данной патологии был оценен как 1,4, по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП более 12 месяцев. Анализ инцидентов гепатопатий, связанных с определенными НПВП, показал, что их частота на фоне приема нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. человек-лет, что было ниже, чем на фоне приема диклофенака, кеторолака и ибупрофена (39,2; 66,8 и 44,6 на 100 тыс. пациентов-лет соответственно) [38].

Комментируя полемику, связанную с вопросом о гепатотоксичности педиатрических форм нимесулида в Индии, S. Kulkarni [22] привел данные о постмаркетинговых исследованиях переносимости суспензии этого препарата (50 мг/мл), проведенных с участием более чем 600 педиатров этой страны. При этом не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных эффектов, связанных с поражением печени. Представляется важным, что оценка нежелательных эффектов суспензий не может проводиться без тщательного анализа всех составляющих этой сложной лекарственной формы, включая исследование биохимических характеристик ее основы. Это имеет особое значение при использовании комплексных препаратов (например, частым дополнительным ингредиентом является парацетамол).

Следует отметить, что за все время использования нимесулида в России в медицинской литературе не было опубликовано ни одного сообщения о серьезных нежелательных эффектах, связанных с поражением печени.

Вообще, предложения прекратить использование нимесулида, обоснованные весьма редкими в популяционном масштабе случаями тяжелого повреждения печени, выглядят, по меньшей мере, странными, если учесть, что до настоящего времени практически во всех странах мира используется диклофенак и аспирин, гепатотоксичность которых существенно выше.

Центральным аспектом оценки практического значения гепатотоксичности нимесулида является соотношение риск/польза. При этом принципиальное значение имеет хорошая гастроинтестинальная переносимость этого препарата. Известно, что тяжелые, угрожающие жизни пациентов осложнения со стороны ЖКТ (кровотечения и перфорации язв), возникают на фоне приема "классических" НПВП примерно у 1% больных в течение года. По мнению S. Hawkey [19], не менее половины всех желудочно-кишечных кровотечений связано с приемом НПВП. Во всем мире ежегодно погибают тысячи пациентов от гастроинтестинальных осложнений, возникающих на фоне применения этих лекарств. Профилактика и лечение эрозивно-язвенных изменений верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП, требует огромных материальных затрат.

Риск развития тяжелых гастродуоденальных осложнений НПВП (которые, действительно, являются частой, социально значимой патологией) может быть существенно снижен при широком применении нимесулида, и это имеет важнейшее значение для клинической практики. Полученная при этом польза значительно превышает возможный вред, связанный с редкими гепатотоксическими реакциями, возникающими на фоне приема нимесулида.

Выводы

1. Гепатотоксичность является редким осложнением, возникающим на фоне приема НПВП. Частота развития тяжелого поражения печени, проявляющегося цитолитическим или холестатическим синдромом и угрожающего жизни больных, составляет не более 1 на 10 тыс. пациентов.

2. Поражение печени, возникающее на фоне приема НПВП, носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Нет четких данных, позволяющих прогнозировать развитие подобного осложнения. Факторами риска может считаться женский пол, пожилой возраст, имеющаяся патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, способствующие ухудшению кровотока в печени, сочетанный прием с препаратами, влияющими на метаболизм НПВП, генетически обусловленные аномалии активности ферментов, определяющих био-

трансформацию НПВП и их метаболитов, гипоальбуминемия, факт повышения АЛТ и АСТ при приеме НПВП в анамнезе.

3. Наибольшее число гепатотоксических реакций, возникающих на фоне приема НПВП, в настоящее время связано с приемом диклофенака натрия.

4. Сообщения о значительной гепатотоксичности нимесулида не подтверждаются теоретическими соображениями и практическими данными. Этот препарат является селективным ЦОГ-2 ингибитором, имеющим хороший анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффект и благоприятный профиль гастродуоденальной переносимости. Он используется в клинической практике более 17 лет в 50 странах мира. Химическая структура нимесулида, фармакологические и фармакокинетические свойства препарата и его основных метаболитов не позволяют прогнозировать его гепатотоксичность. Частота эпизодов тяжелого поражения печени, возникающего на фоне приема нимесулида, составляет около 1 случая на 100 тыс. пациентов, что сопоставимо с частотой подобных реакций, возникающих на фоне других НПВП или ниже ее. Польза от снижения риска развития тяжелых гастродуоденальных осложнений (которые являются частой, социально значимой патологией) на фоне приема нимесулида значительно превышает возможный вред, связанный с редкими гепатотоксическими реакциями на этот препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуренс Д., Бенитт П. Клиническая фармакология, М., Медицина, 1991 (том 1)
2. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом. Научно-практич. ревматол., 2003, 1, 45-48
3. Муравьев Ю.В. Гепатотоксичны ли нестероидные противовоспалительные препараты? Научно-практич. ревматол., 2002, 4, 36-41.
4. Therapeutic role of selective COX-2 inhibitors. Под редакцией Vane J.R. и Botting R.M., Cambridge, 2001
5. Alegria P., Lebrei L., Chagas C. Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrosis. Ann. Inter. Med., 2002, 137, 75 (abstract).
6. Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al. Fatal hepatitis associated with nimesulide (letter). J. Hepatol., 2000, 32, 174
7. Atchison C., West A., Balakumaran A. et al. Drug enterocyte adducts: possible causal factor for diclofenac enteropathy in rats. Gastroenterol., 2000, 119, 1537-1547
8. Banks A., Zimmerman H., Isshak K., Harter J. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases report to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatol., 1995, 22, 820-870
9. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. Drug Saf., 2002, 25, 633 - 648.
10. Bolder U., Trang N., Hagey L. et al. Sulindac is excreted into bile a canalicular bile salt pump and undergoes a cholehepatic circulation in rats. Gastroenterol., 1999, 117, 962-971 (abstract).
11. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. Rheumatol., 1999, 38, 24-32.
12. Carniato A., Vaglia A. Hepatitis-like syndrome induced by nimesulide (case report). Infezioni Med., 1997, 4, 256 (abstract).
13. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. Drug Saf., 2001, 24, 1081-1090.
14. Davis R., Brogden R. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs, 1994, 48, 432-454
15. Dequerker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of 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. Br.J.Rheumatol., 1998, 37, 946-951
16. Galati G., Tafazoli S., Sabzevari O. et al. Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. Chem. Biol. Interact., 2002, 142, 25 - 41.
17. Grieco A., Miele L., Giorgi A. et al. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. Ann. Pharmacother., 2002, 36, 1887-1889 (abstract).
18. Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br.J. Rheumat., 1998, 37, 942 - 945.
19. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea. GUT, 2002, 50, 1125-1130
20. HELSINN's response to WWW.pharmabiz.com on nimesulide safety. На сайте: HELSINN, 2002, 12
21. Huster D., Schubert C., Berr F. et al. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: treatment with molecular absorbent recycling system (MARS). J. Hepatol., 2002, 37, 413-414 (abstract).
22. Kulkarni S. On safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. Curr. Sci., 2002, 83, 1442-1443
23. Kumar S. Drug linked to child deaths is still available in India. BMJ, 2003, 326, 70
24. Leite A., Sipahi A., Damiao A. et al. Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. GUT, 2001, 48, 163-167
25. Maddrey W., Maurath C., Verburg K., Geis G. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. Am. J. Ther., 2000, 153-158.
26. Martin R., Biswas P., Mann R. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. Br. J. Pharmacol., 2000, 50, 35-42 (abstract).
27. McCormick P., Kennedy F., Curry M. et al. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. Lancet, 1999, 353, 40-41.

28. Merlani G., Fox M., Oehen H. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 321-326 (abstract).
29. Mohammed F., Smith A.D. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. Classification of drug associated liver dysfunction is questionable. *BMJ*, 2002, 325, 220.
30. Rainsford K. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatol.*, 1999, 38, 4-10.
31. Rainsford K. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflam. pharmacol.*, 1998, 6, 203-221.
32. Rodrigo L., de Francisco R., Perez-Pariente J. et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, 37, 1341 - 1343 (abstract).
33. Sanberg M., Yasar U., Stromberg P. et al. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450C9 and alcohol dehydrogenase. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 54, 423-429 (abstract).
34. Sbeit W., Krivoy N., Shiller M., et al. Nimesulide-induced acute hepatitis. *Ann. Pharmacother.*, 2001, 35, 1049-1052 (abstract).
35. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284, 1247-1255.
36. Staelkel P., Horsmans Y. Meloxicam - induced liver toxicity. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1999, 62, 244-256 (abstract).
37. Tarazi E., Harter J., Zimmerman H. et al. Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the drug administration. *Gastroenterol.*, 1993, 104, 569-574.
38. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2003, 327, 18-22.
39. Trechot P., Gilet P., Gay B. et al. Incident of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 936.
40. Van Steenberghe W., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J. Hepatol.*, 1998, 29, 135-141 (abstract).
41. Walker A. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 201-208.
42. Weiss P., Mouallem M., Bruck R. et al. Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. *Isr. Med. Ass. J.*, 1999, 1, 89-91 (abstract).

Поступила 10.09.03