

симый взрыв в фагоцитах в 1,5-2 раза (рис.3), что, возможно, связано с предстимуляцией фагоцитов праймингом, вызванным открытием кальциевых каналов.

Многие синтетические антиоксиданты подавляют генерацию АФК в фагоцитах крови, что при воспалительных процессах является нежелательным, так как снижает резистентность организма к инфекции. Уникальная способность ПБИМ заключается в способности взаимодействовать с радикалами кислорода и подавлять ПОЛ в окружающей

среде. В то же время новые производные бензимидазола наряду с АОА стимулируют образование АФК в крови, с которыми связана микробицидность фагоцитов.

#### **Заключение**

В результате проведенных исследований нами установлена способность новых производных бензимидазола к взаимодействию с радикалами кислорода, подавлению перекисного окисления липидов в окружающей среде и отмечено стимулирующее влияние на образование АФК в крови.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Катаев Антон Валерьевич** – аспирант Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 273-61-45.

**Гизатуллин Тагир Рафаилович** – к.м.н., научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Фархутдинов Рафагат Равильевич** – д.м.н., профессор, зав. Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, №12. – С.13-19.
2. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Менщикова [и др.]. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 376 с.
3. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ. – М.: РУДН, 2005. – С.147-154.

УДК 615.276.015.5.03:616.72-085.2

© А.Г. Мусин, Е.Е. Константинова, А.В. Хазиева, А.Э. Нигматуллина, Ф.С. Мусина, И.М. Насибуллин, 2014

А.Г. Мусин, Е.Е. Константинова, А.В. Хазиева,  
А.Э. Нигматуллина, Ф.С. Мусина, И.М. Насибуллин

### **ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИМЕСУЛИДА У БОЛЬНЫХ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

В статье рассматривается роль нестероидных противовоспалительных средств, в частности нимесулида, в лечении заболеваний, сопровождающихся суставным синдромом, подробно обсуждаются вопросы безопасности нимесулида в сравнении с другими нестероидными противовоспалительными средствами. На основании анализа литературных данных и проведенного исследования сделан вывод, что нимесулид имеет хорошо доказанную эффективность, благоприятный профиль переносимости и безопасности, что делает его препаратом выбора для лечения заболеваний с суставным синдромом.

**Ключевые слова:** суставной синдром, нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, гепатотоксичность, НПВС-гастропатия.

A.G. Musin, E.E. Konstantinova, A.V. Khazieva,

A.E. Nigmatullina, F.S. Musina, I.M. Nasibullin

### **SAFETY ISSUES OF NIMESULID APPLICATION IN PATIENTS WITH THE ARTICULATE SYNDROME**

The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as Nimesulid, in treatment of diseases accompanied by articulate syndrome is considered in the article. Safety issues of Nimesulid in comparison with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs are discussed. Literature data analysis and the conducted research allowed to conclude that Nimesulid possessed well proved efficiency, a favorable profile of shipping and safety that makes it a choice medicine for treatment of diseases with articulate syndrome.

**Key words:** articulate syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Nimesulid, hepatotoxicity, nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов, обладают уникальным сочетанием противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффектов. Их отличают

хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения [7]. НПВС широко применяются для лечения ревматических и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, неврологической па-

тологии воспалительного генеза, для купирования болевого синдрома, в том числе в онкологии и в послеоперационном периоде у хирургических больных, для лечения лихорадки различной этиологии, при альгодисменорее и некоторых других клинических ситуациях. Особенно большую роль НПВС играют в комплексной терапии ревматических заболеваний, при которых боль и воспаление являются основными симптомами поражения суставов. Поэтому, по мнению ведущих экспертов, назначение НПВС не просто желательно, но и определенно показано всем больным с ревматическими заболеваниями, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата [7].

Одним из наиболее популярных НПВС в России является нимесулид [1,4]. Этот препарат удачно сочетает в себе быстрое обезболивающее и выраженное противовоспалительное действия, что особенно ценно для симптоматической терапии суставного синдрома. В отличие от многих других НПВС молекула нимесулида обладает "щелочными" свойствами, что затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), существенно снижая вероятность контактного раздражения. С другой стороны, благодаря своим химическим свойствам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в концентрации большей, чем в плазме крови [1]. Нимесулид отличается высокой биодоступностью. Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, относительно слабо воздействуя на ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, эффективно блокирует ее активность в очагах воспаления и тканевого повреждения [1]. Быстрые и мощные обезболивающие и противовоспалительные эффекты нимесулида подтверждены данными многочисленных клинических исследований [1,2,3,15].

Особое внимание клиницистов НПВС привлекают в связи с их частым и длительным регулярным приемом, что диктует необходимость особого отношения к вопросам безопасности этой группы препаратов. НПВС-ассоциированные побочные эффекты являются предметом масштабных научно-практических дискуссий и объектом многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Известно о неблагоприятном влиянии многих НПВС на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развитие так называемой НПВС-

гастропатии – патологии верхних отделов ЖКТ, характеризующейся развитием эрозий, язв и опасных осложнений (желудочно-кишечных кровотечений и перфораций). Риск этой патологии у пациентов, регулярно принимающих НПВС, возрастает по сравнению с общей популяцией более чем в 4 раза. Больные, регулярно принимающие НПВС, погибают от подобных осложнений в 2-3 раза чаще, чем лица, не получающие препараты этой группы [8]. Самым частым осложнением со стороны ЖКТ, возникающим на фоне приема НПВС, является диспепсия. Боли в эпигастриальной области, чувство тяжести и жжения в эпигастрии, тошнота возникают у 20-30% больных, регулярно использующих эти препараты. Данная патология существенно влияет на качество жизни и является частой причиной прерывания терапии [5]. Еще более серьезной проблемой использования НПВС является опасность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. К ним относятся дестабилизация артериальной гипертензии, прогрессирование сердечной недостаточности и повышение риска кардиоваскулярных катастроф [9].

Проблемам НПВС-ассоциированных заболеваний ЖКТ, кардиоваскулярных осложнений в клинической медицине уделяется достаточно много внимания, они достаточно подробно изучены, и на сегодняшний день доказательная база по ним в целом информативна и постоянно развивается. Вместе с тем существует ряд других возможных побочных эффектов, связанных с приемом НПВС, которые ранее традиционно отодвигались на второй план, поскольку оставались в тени более частых и грозных побочных эффектов НПВС. Так, предметом широкой дискуссии в последние годы послужила проблема гепатотоксичности НПВС. Частота повреждений печени на фоне приема НПВС достаточно низка и относительно незначительна по сравнению с риском развития язв и желудочно-кишечных кровотечений, в большинстве случаев поражение печени не имеет яркой симптоматики и нередко судить об этом можно лишь по результатам биохимического анализа крови. Поражение печени, возникающее на фоне приема НПВС, относится к понятию «идиосинкразия», т.е. связано с индивидуальной чувствительностью конкретного организма, которую невозможно прогнозировать. Однако своевременное распознавание вызываемого НПВС повреждения печени очень важно, поскольку повышение аминотрансфераз обратимо при раннем выявлении и отмене

лекарственной терапии. Напротив, при продолжении приема НПВС может прогрессировать нарушение функции печени. Имеются указания на то, что удлинение протромбинового времени и гипербилирубинемия – плохие прогностические показатели, которые могут предшествовать тяжелой патологии печени, вплоть до развития ее фатальных некрозов. Но в целом, по многолетней статистике, необходимо отметить, что серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутripеченочным холестаазом или острой печеночной недостаточностью, являются редким осложнением [6]. Суммарная оценка 5 крупных популяционных исследований, проведенных в США, в которых изучалась переносимость НПВС, показала, что частота гепатотоксических реакций составляет 1 случай на 10 тысяч пациентов [13]. 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 НПВС. В исследовании CLASS при 6-месячном применении диклофенака в дозе 150 мг/сутки трехкратное (и выше) повышение АЛТ отмечалось у 3,2%, а АСТ у 1,8% больных. Изменение уровня ферментов оценивалось в исследовании MELISSA (изучалась переносимость мелоксикама в дозе 7,5 мг/сутки в сравнении с диклофенаком в дозе 100 мг/сутки). Переносимость препаратов оценивалась в течение 4-х недель у больных с остеоартрозом (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, потребовавший прерывания терапии. При проведении сходного по дизайну и количеству больных исследования SELECT (мелоксикам в сравнении с пироксикамом) существенного различия между исследуемыми группами по частоте повышения уровня печеночных ферментов выявлено не было [11].

В настоящее время накоплено большое количество данных о спонтанных случаях развития серьезных повреждений печени на фоне приема диклофенака. В 1995 г. были представлены данные анализа 180 случаев гепатотоксичности этого препарата. Большинство больных были женщины пожилого возраста, у которых наиболее часто (68%) поражение печени носило гепатоцеллюлярный

характер. При этом отмечалась достаточно четкая зависимость между длительностью терапии НПВС и развитием гепатотоксических реакций [6]. Селективные ЦОГ-2-ингибиторы также могут вызывать серьезные гепатотоксические реакции. В когортном исследовании переносимости мелоксикама, проведенном в Великобритании (19087 пациентов), среди других нежелательных реакций также был отмечен случай идиосинкразической патологии печени. В литературе имеются описания нескольких случаев гепатотоксических реакций (преимущественно холестатического характера), возникших на фоне приема целекоксиба. Имеется сообщение о случае развития холестатического гепатита на фоне приема рофекоксиба [6].

С 1985 по 2000 гг. зарегистрировано 192 значимых осложнения со стороны печени, ассоциированных с приемом нимесулида, причем серьезным был признан только 81 эпизод. С учетом того, что к 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн. больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций при его назначении составляла 0,1 на 100 тыс. курсов терапии [10]. Однако контролируемые органы ряда европейских стран прекратили использование нимесулида на своей территории, ориентируясь на отдельные спонтанные сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, фармаконадзор Ирландии обосновал свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране [12]. Вопрос о гепатотоксичности нимесулида был рассмотрен ЕМЕА (European Medicines Agency) – основным органом Евросоюза, осуществляющим контроль за использованием лекарственных средств в Европе. После оценки имеющихся данных ЕМЕА пришла к выводу, что в настоящее время нет достаточных оснований для прекращения использования нимесулида [14].

Объективная оценка имеющихся данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других препаратов из группы НПВС [3,6,15]. Проведено несколько исследований, в которых эффективность и безопасность нимесулида изучались в течение длительного времени. Результатом впервые стала работа германских исследователей Locker P. и соавт., в которой 199 больных остеоартрозом принимали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение 3 месяцев. Оценка эффективности терапии показала преимущества нимесулида: при его применении

эффективность оценили как "хорошую" или "превосходную" 80% больных, а при лечении препаратом сравнения – 68%. Частота побочных эффектов была практически одинаковой, при этом этодолак относится к селективным НПВС и считается препаратом с очень хорошей переносимостью. Следующее крупное исследование провели Huskisson E. и соавт. – нимесулид (200 мг/сут) или диклофенак (150 мг/сут) в течение 6 месяцев получали 279 больных с остеоартрозом. По основным критериям эффективности – улучшению самочувствия больных и изменению функционального индекса Лекена – оба препарата значимо не различались. Однако переносимость нимесулида оказалась достоверно лучшей: развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечено у 36 и 47% больных соответственно ( $p < 0,05$ ). В работе Kriegel W. и соавт. была приведена оценка эффективности и безопасности нимесулида (200 мг) и напроксена (750 мг) у 370 больных остеоартрозом в течение 12 месяцев. Эффективность обоих НПВС оказалась сопоставимой с некоторым преимуществом нимесулида: снижение индекса WOMAC в конце периода наблюдения составило 22,5 и 19,9% соответственно. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании нимесулида также оказалась ниже – 47,5% против 54,5% у получавших напроксен. Ни в одном из этих исследований не отмечено существенного роста частоты сердечно-сосудистых и гепатотоксических осложнений при использовании нимесулида в сравнении с другими НПВС.

Для оценки гепатотоксичности нимесулида принципиальное значение имеет масштабное исследование, проведенное в Италии Traversa G. и соавт. Авторы оценили частоту гепатотоксических реакций у 397 537 пациентов за период с 1997 по 2001 гг., при этом суммарная частота данных осложнений у больных, принимавших НПВС, составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Относительный риск развития патологии печени достигал 1,4 по сравнению с лицами, не принимавшими НПВС более 12 месяцев. Анализ взаимосвязи между развитием гепатотоксических реакций и приемом конкретных препаратов из группы НПВС показал, что частота этих осложнений при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. человеко-лет, что было ниже, чем на фоне приема диклофенака, кеторолака и ибупрофена: 39,2; 66,8 и 44,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно. Суммарно на 48 294 пациенто-года приема нимесулида отме-

чено 16 эпизодов поражения печени, один из которых закончился летальным исходом [16].

В 2013 г. отсутствие особой гепатотоксичности нимесулида было подтверждено еще одним популяционным исследованием. Это работа S. Gulmez et al., которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 человек, вошедших в список нуждавшихся в экстренной трансплантации печени (Евросоюз, 2005–2007 гг.). НПВС стали этиологическим фактором этого потенциально фатального осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192. Нимесулид был менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен.

Следует отметить, что за все время использования нимесулида в России в отечественной медицинской литературе не было опубликовано ни одного сообщения о серьезных нежелательных эффектах, связанных с поражением печени [1,2,3,4,6].

Целью нашего исследования также было определение частоты возникновения НПВС-гастропатии и поражения печени на фоне лечения нимесулидом пациентов с суставным синдромом.

#### **Материал и методы**

Нами проведен анализ частоты развития НПВС-гастропатии и поражения печени у 84 больных с суставным синдромом в возрасте от 21 года до 75 лет (средний возраст  $51,2 \pm 9,6$  года), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГКБ №13 и принимавших НПВС с противовоспалительной и аналгезирующей целью, из них 40 пациентов (1-я группа) получали нимесулид в дозе 200 мг/сут, 44 пациента (2-я группа) – неселективные НПВС (в частности диклофенак). Всем больным были проведены лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие определение билирубина, aminотрансфераз, холестерина, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), протромбинового индекса, фибриногена, серологические маркеры вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гастроскопию.

#### **Результаты и обсуждение**

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 4 (10%) обследованных пациентов, принимавших нимесулид (1-я группа) и 8 (18%) больных, получавших диклофенак (2-я группа) ( $p < 0,05$ ). Ни у одного из пациентов применение НПВС не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ –

кровотечением или перфорацией язвы. Клинически выраженная патология печени, проявляющаяся желтухой, холестазом, значительными симптомами гепатоцеллюлярной недостаточности, не была выявлена ни у одного из наших пациентов. Проявления цитолитического синдрома в виде повышения уровня аминотрансфераз более чем в 2 раза выше в сравнении с нормой отмечены у 2,5% больных, принимавших нимесулид и у 6,8% – диклофенак ( $p < 0,05$ ). Эти пациенты страдали ревматоидным артритом и помимо нимесулида получали препараты базисной терапии, которые также являются потенциально гепатотоксичными. Однако признаки незначительно выраженного цитолитического синдрома у пациентов из обследуемой когорты отмечались чаще, в частности у 12,5% пациентов 1-й группы и у 18,2% 2-й группы, причем эти лабораторные проявления не были стойкими и легко поддавались медикаментозной коррекции. Средние показатели аминотрансфераз были следующими: АлАТ  $38,82 \pm 9,8$  и  $46,24 \pm 5,6$  ед/л, АсАТ  $35,82 \pm 6,9$  и  $39,12 \pm 7,4$  ед/л в 1- и 2-й группах пациентов соответственно. Повышение билирубина выше нор-

мальных показателей (но не выше 34 мкмоль/л) было у 10% и 11,4% пациентов 1- и 2-й групп соответственно, при этом средний уровень билирубина в обеих группах пациентов не превышал нормальные показатели ( $12,36 \pm 2,29$  мкмоль/л и  $16,87 \pm 3,68$  мкмоль/л).

Таким образом, в нашем исследовании на фоне приема нимесулида не возникло выраженных проявлений нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и печени.

#### Заключение

Работы зарубежных и российских ученых подтверждают наличие у нимесулида серьезных клинических достоинств, выделяющих его среди других НПВС, главными из которых являются быстрый анальгетический эффект, хорошее противовоспалительное действие, относительная безопасность. Нимесулид имеет благоприятный профиль гастроуденальной переносимости. Риск гепатотоксических реакций при приеме нимесулида не выше, чем при использовании других НПВС, что делает его препаратом выбора для лечения хронической боли при ревматических заболеваниях.

#### Сведения об авторах статьи:

**Мусин Артур Гумарович** – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Константинова Елена Евгеньевна** – участковый терапевт поликлиники №1 ГКБ №13. Адрес: г. Уфа, ул. Нежинская, 28.

**Хазиева Аида Вакиловна** – ординатор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Нигматуллина Альбина Эльдусовна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albanigma@rambler.ru

**Мусина Флариса Сабирьяновна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Насибуллин Ильдар Марсович** – к.м.н., ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 272-73-50.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин, В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 32-36.
2. Балабанова, Р.М. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите / Р.М. Балабанова, Б.С. Белов, Н.В. Чичасова // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 55-58.
3. Каратеев, А.Е. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? / А.Е. Каратеев, В.Г. Барскова // Consilium medicum. – 2007. – № 9. – С. 60-64.
4. Каратеев, А.Е. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВС при раннем артрите / А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // РМЖ. – 2006. – № 16. – С. 24-29.
5. Каратеев, А.Е. НПВС-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Г.Г. Корешков // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 5. – С. 76-78.
6. Каратеев А.Е. НПВС-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1. – С. 34-37.
7. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. – М., 2006. – 88 с.
8. Сороцкая, В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34-38.
9. Aw T-J, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // Arch Intern Med. – 2005. – 165:490-96.
10. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors // Int J Clin Pract. – 2002. – 128:30-36.
11. Brune K, Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs // Arthritis Rheum. – 2004. – 50:2391-99.
12. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide.
13. Lipworth L, Friis S, Blot WJ, et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark // Am J Ther. – 2004;11:156-63.
14. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007.
15. Rainsford K. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr Med Res. Opin. 2006;22(6):1161-70.
16. 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.