

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с ювенильным артритом

В СТАТЬЕ АНАЛИЗИРУЕТСЯ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИМЕСУЛИДА (НАЙЗ) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ АРТРИТАМИ НА ФОНЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ДРУГИМИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (НПВП). ПОКАЗАНО, ЧТО НИМЕСУЛИД ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ НПВП У БОЛЬНЫХ С ОЛИГО- И ОГРАНИЧЕННЫМ ПОЛИАРТРИТОМ I–II СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ. ПРИ ЭТОМ, НИМЕСУЛИД ОБЕСПЕЧИВАЛ ДОСТОВЕРНУЮ РЕГРЕССИЮ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И, ЧТО ОСОБЕННО ВАЖНО, У БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ. НИМЕСУЛИД ХАРАКТЕРИЗОВАЛСЯ ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ И НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ, ЧТО, НАРЯДУ С НАЛИЧИЕМ РАЗРЕШЕНИЯ НА ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 2 ЛЕТ И СТАРШЕ, ПОЗВОЛЯЕТ СЧИТАТЬ ДАННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ОДНИМ ИЗ ПРЕПАРАТОВ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, НИМЕСУЛИД.

76

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 07.06.2007 г.,
принята к печати 03.12.2007 г.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одна из групп лекарственных средств, наиболее широко применяемых в клинической практике. Основными показаниями для назначения НПВП являются воспалительные процессы различной природы и локализации, боль, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (для ацетилсалициловой кислоты). Во всем мире каждый день НПВП применяют до 30 млн, а ежегодно — более 300 млн человек, их выписывают более 80% терапевтов и ревматологов. Высокая эффективность НПВП доказана многочисленными контролируемыми испытаниями, которые в полной мере соответствуют стандартам «доказательной медицины» [1, 2].

Хотя все НПВП имеют общий механизм действия, заключающийся в ингибировании активности циклооксигеназы (ЦОГ), это неоднородная фармакотерапевтическая группа и ее представители существенно отличаются по эффективности и профилю безопасности. Профиль безопасности НПВП во многом зависит именно от способности избирательно подавлять активность различных изоформ ЦОГ.

В настоящее время известно, что в организме имеются две изоформы этого фермента:

- конституциональная (ЦОГ-1) — постоянно синтезируемая;
- индуцибельная (ЦОГ-2) — ее синтез запускается в основном при воздействии патологических (провоспалительных) стимулов.

Изоформы фермента имеют сходную первичную белковую структуру и осуществляют сходные каталитические реакции в метаболизме арахидоновой кислоты с образованием простагландинов. Многие из ранее известных эффектов простагландинов, в основном физиологического типа, связаны с активностью

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Appraisal of nimesulide efficiency, tolerance and safety among children with juvenile arthritis

THE ARTICLE ANALYZES NIMESULIDE APPLICATION EXPERIENCE AMONG CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIDES AGAINST THE INSUFFICIENT EFFICIENCY OF A THERAPY BY OTHER NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY MEDICATIONS. THE RESEARCHERS SHOW THAT NIMESULIDE IS AN EFFICIENT NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY MEDICATION FOR THE PATIENTS, SUFFERING FROM OLIGO- AND LIMITED POLYARTHRITIS OF THE I–II ACTIVITY DEGREE. NIMESULIDE ALSO PROVIDED FOR THE RELIABLE REGRESSION OF THE CLINICAL AND LABORATORY ACTIVITY MANIFESTATIONS OF A DISEASE AND, WHAT IS MORE IMPORTANT, AMONG MOST PATIENTS WITHOUT APPLICATIONS OF THE LOCAL GLUCOCORTICOSTEROID-ASSISTED THERAPY. NIMESULIDE IS CHARACTERIZED BY GOOD TOLERANCE AND LOW TOXICITY, WHICH IS ALONG WITH THE PERMIT TO USE IT AMONG CHILDREN AGED 2 AND OVER, ALLOWS ONE TO CONSIDER THIS DRUG AS ONE OF THE MEDICATIONS TO CHOOSE FOR THE TREATMENT OF THE INFLAMMATORY JOINT DISEASES AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE ARTHRITIS, NIMESULIDE.

ЦОГ-1. Однако их воспалительные эффекты связывают с активностью изоформы ЦОГ-2. Следует отметить, что в отличие от ЦОГ-1, в здоровом организме ЦОГ-2 присутствует в очень малых количествах. Ее, под воздействием цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей), свободных радикалов кислорода, липополисахаридов, активатора тканевого плазминогена, митогенных факторов, синтезируют в условиях воспаления активированные макрофаги, моноциты, синовиоциты, фибробласты и др. Именно ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании так называемых «провоспалительных» простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП.

НПВП способны ингибировать обе формы ЦОГ, но имеют-ся значительные количественные различия в способности подавлять каждую изоформу фермента. Такие препараты, как ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, пироксикам ингибируют, главным образом, ЦОГ-1. Коэффициент селективности этих препаратов, определяемый как $IC_{50} \text{ ЦОГ-1} / IC_{50} \text{ ЦОГ-2}$, при использовании различных методов анализа превышает 1, достигая для отдельных препаратов 100 и более. Этим, очевидно, и объясняется высокая частота побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Не случайно уже на этапе доклинических исследований тест на ulcerогенное действие, которое коррелирует с выраженностью противовоспалительного эффекта НПВП, позволяет оценить наличие или отсутствие избирательности влияния исследуемого вещества на ЦОГ-2 [11].

Это послужило основанием для выделения нового класса НПВП — ингибиторов ЦОГ-2, применение которых позволяет повысить безопасность противовоспалительной и анальгетической терапии [1–3]. Для избирательных ингибиторов ЦОГ-2 коэффициент селективности составляет 0,15–0,20, что существенно отличает их от неселективных НПВП [11].

Селективные ЦОГ-2 ингибиторы были специально созданы для снижения риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне приема «традиционных» НПВП (неселективных ЦОГ-2 ингибиторов). Как известно, риск подобных осложнений при назначении неселективных НПВП крайне высок, поскольку он связан со специфическим нежелательным фармакологическим действием, характерным для этого класса препаратов — блокадой «физиологической» изоформы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ [4–11].

Появление на фармакологическом рынке селективных НПВП позволило во многом решить эту проблему и предоставило возможность более широкого и эффективного проведения анальгетической и противовоспалительной терапии, что расценивается как несомненное достижение современной медицины. Но абсолютно безвредных лекарств не бывает, и селективные НПВП, которые, несомненно, безопаснее, чем неселективные НПВП, способны в редких случаях вызывать нежелательные эффекты.

Одним из представителей группы селективных НПВП, ингибирующий ЦОГ-2 и оказывающий противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффект, является нимесулид. При этом механизм действия нимесулида не ограничивается только подавлением активности ЦОГ-2 — он также обладает способностью угнетать образование свободных радикалов, а также синтез фактора некроза опухолей. Кроме того, есть данные о хондропротекторном действии нимесулида, реализующемся посредством ингибирования процессов апоптоза хондроцитов,

что имеет особое значение в лечении пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, сопровождающейся разрушением суставного хряща, в частности, с ревматоидным артритом [12, 13].

Препарат появился на фармакологическом рынке в 1985 г. (впервые в Италии, где он остается наиболее популярным НПВП) и сейчас используется в 50 странах мира, в том числе в государствах Европейского Союза, Южной и Центральной Америки, Китае, Индии, странах Юго-Восточной Азии. С момента начала использования и по 2005 г. в мире было проведено 450 млн терапевтических курсов этого препарата [4]. Нимесулид зарекомендовал себя как эффективное средство при ревматических заболеваниях, причем важнейшим его достоинством является мощный и быстрый обезболивающий эффект, что было продемонстрировано в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях [12–16].

Интересной особенностью этого препарата является его способность, помимо блокады ЦОГ-2, ингибировать фосфодиэстеразу IV и металлопротеиназы — ферменты, играющие важную роль в процессе активации нейтрофилов и фагоцитов, участвующих в развитии воспаления, что позволяет прогнозировать его высокую эффективность при поражении суставов, сопровождающегося острым синовитом. Однако основным достоинством нимесулида, как и других препаратов из группы селективных НПВП, является значительно меньший риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ (не менее чем в 2 раза) при его применении по сравнению с традиционными НПВП [12–22].

Доказанные достоинства нимесулида особенно ценны для детских ревматологов, так как именно в детской ревматологии возможность длительного и безопасного применения НПВП принципиально важна. Кроме того, большинство селективных и неселективных НПВП не разрешены для применения в педиатрической практике. С этой точки зрения нимесулид является исключением — он разрешен к применению у детей с 2-летнего возраста.

Эффективность и безопасность применения нимесулида у детей с ювенильными артритами была доказана многоцентровым исследованием, проведенным на базе НИИ ревматологии РАМН, Республиканской детской клинической больницы Уфы и детской клинической больницы № 38 Москвы [23]. Как показали результаты проведенного исследования, в которое были включены 647 пациентов в возрасте от 1,5 до 18 лет, эффективность нимесулида была сопоставима с эффектом других НПВП у 81% больных, тогда как побочные эффекты развились лишь у 3,8% пациентов. Полученные в ходе исследования данные позволили сделать вывод об оптимальном профиле эффективности нимесулида при длительном приеме у детей с ювенильными артритами [23].

Ниже представлен опыт применения нимесулида у детей с хроническими артритами при недостаточной эффективности терапии другими нестероидными противовоспалительными препаратами.

Под наблюдением в течение 3 мес находилось 30 детей с ювенильным артритом (12 мальчиков и 18 девочек, средний возраст больных $10,2 \pm 0,4$ года). Средняя продолжительность болезни составила — $3,3 \pm 0,2$ года (минимальная — 3 недели, максимальная — 7 лет). Большинство пациентов заболело в школьном возрасте, средний возраст начала заболевания составил $6,9 \pm 0,4$ года (минимальный — 2,5 года, максимальный 15 лет).

Анализ характера начала заболевания у обследованных больных показал, что в 50% случаев суставной синдром дебютировал по типу моно-, у 40% — по типу олиго-, а у 10% пациентов по типу полиартрита с преимущественным

поражением суставов нижних конечностей. Полиартикулярного суставного синдрома не было в дебюте ни у одного больного.

Среди факторов, провоцировавших развитие заболевания, ведущими были острая респираторная инфекция и травма сустава — у 11 (37%) и 4 (13%) больных соответственно. Другие провоцирующие факторы, такие, как переохлаждение, кишечная инфекция, хирургическое вмешательство, встречались примерно с одинаковой частотой. Не установленным провоцирующим фактор оказался у 1 больного.

В период высокой активности болезни у 50% детей суставной синдром был представлен олигоартритом, у 20% он приобрел полиартикулярный характер. У 10% больных рецидивировал моноартрит. У всех детей преобладали экссудативные изменения в суставах с нарушением функции сустава и средними показателями болевого синдрома (табл. 1).

Внесуставные проявления заболевания отмечались у всех детей, включенных в исследование. У всех больных выявлялись признаки хронической интоксикации (бледность кожных покровов, повышенная утомляемость, снижение аппетита, общая слабость) и лимфаденопатия. У 18 (60%) пациентов отмечался субфебрилитет в утренние и вечерние часы, у 6 (20%) — умеренная гепатоспленомегалия.

До включения в исследование все пациенты, в разные периоды: в дебюте заболевания и в дальнейшем лечились НПВП как в пероральной форме, так и местно (табл. 2). Половине больных проводилось внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК). До начала лечения нимесулидом каждому ребенку было проведено в среднем $3,4 \pm 0,4$ внутрисуставных (в/с) введения. Иммунодепрессантами лечились 13 больных, из них 12 (40%) — метотрексатом, 1 — сульфасалазином. Преднизолон *per os* получил один ребенок. Суточная доза составляла 0,1 мг/кг. Несмотря на прием НПВП и проводимую иммуносупрессивную терапию у детей сохранялась утренняя скованность, боли и выпот в полость сустава.

Всем детям, включенным в исследование, была назначена суспензия нимесулида (НАЙЗ, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в дозе 3–5 мг/кг в 2 приема. Дети младшего возраста получали нимесулид в виде суспензии, пациенты старшего возраста — в таблетированной форме. Курс лечения составлял 3 мес. Контроль общего и биохимического анализов крови проводился 1 раз в 7 дней, общего анализа мочи — 1 раз в 14 дней. Промежуточный результат проведенной терапии оценивался через 1,5 мес, окончательный через 3 мес после начала лечения. Эффективность

Таблица 2. Терапия, проводимая больными ювенильным артритом до начала лечения нимесулидом

Терапия	Частота применения
НПВП <i>per os</i>	30 (100%)
Мази НПВП местно	30 (100%)
Внутрисуставное введение ГК	21 (70%)
Среднее число в/с инъекций	$3,4 \pm 0,4$
ГК <i>per os</i>	1 (3%)
Метотрексат	12 (40%)
Сульфасалазин	1 (3%)

терапии нимесулидом оценивалась через 3 мес после начала лечения на основании динамики клинических и лабораторных показателей активности.

В результате лечения было показано, что уже через 1,5 мес от начала лечения нимесулидом значительно уменьшилось число опухших суставов, индекс экссудации, боли, а также продолжительность утренней скованности. Через 3 мес терапии эта тенденция сохранялась, к этому моменту число опухших суставов, индекс экссудации и боли уменьшились более, чем в 2 раза ($p < 0,001$), индекс Ричи — в 2,5 раза ($p < 0,001$), число внутрисуставных вмешательств — в 3 раза ($p < 0,001$), а продолжительность утренней скованности не превышала 15 мин (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что эффект от терапии нимесулидом был достаточно быстрым. Большинство пациентов и их родителей отмечали, что уже на вторые сутки от начала лечения дети становились более активными, уменьшался болевой синдром и купировался субфебрилитет.

Через 1,5 мес приема нимесулида отмечалось не только клиническое улучшение, но и снижение лабораторных показателей активности: снижение СОЭ и сыровоточного уровня С-реактивного белка (СРБ). У большинства детей изменения лабораторных показателей активности соответствовали II степени. В то же время содержание гемоглобина в эритроцитах, число лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов оставались в пределах нормы, что свидетельствует о том, что на фоне приема нимесулида не было угнетения костномозгового кроветворения (табл. 3).

Подавляющее большинство больных хорошо переносили прием нимесулида. Побочные эффекты от терапии нимесулидом были незначительными и отмечались лишь у 5 (16%) больных, в том числе:

- боли в животе и тошнота, купировавшиеся после назначения гастропротекторов;

Таблица 1. Динамика показателей активности суставного синдрома у больных ювенильным артритом, лечившихся нимесулидом

Показатель	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес
Число опухших суставов	$5,2 \pm 1,3$	$2,8 \pm 0,9^{***}$	$2,4 \pm 0,6^{***}$
Индекс экссудации, баллы	$2,9 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,5^{**}$	$1,5 \pm 0,3^{**}$
Число болезненных суставов	$4,3 \pm 1,2$	$2,1 \pm 0,6^{**}$	$2,0 \pm 0,5^*$
Индекс боли, баллы	$5,4 \pm 1,3$	$2,4 \pm 0,6^{**}$	$2,3 \pm 0,6^{**}$
Индекс Ричи, баллы	$11,2 \pm 2,2$	$6,4 \pm 2,0^{**}$	$4,31 \pm 1,0^{***}$
Число в/с инъекций	$3,4 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,6^{***}$	$1,0 \pm 0,1^{***}$
Продолжительность утренней скованности, мин	$45,6 \pm 11,3$	$18,4 \pm 5,2^{***}$	$15,6 \pm 3,8^{***}$

Примечание:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателем до лечения (данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, различия определяли с помощью t-теста Стьюдента).

Найз®



 DR. REDDY'S

Нимесулид

Нестероидный противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



БЫСТРО ДЕЙСТВУЕТ ВЫСОКО БЕЗОПАСЕН

ПОКАЗАНИЯ

- Остеоартрит
(в том числе ревматоидный артрит)
- Остеоартроз
- Тенденит
- Бурсит
- Симптоматическая терапия для облегчения
болей в послеоперационном периоде
- Лихорадка различного генеза



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

3 – 5 мг на кг массы тела в сутки,
разделенные на 2 – 3 приема.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей активности ювенильного артрита на фоне лечения нимесулидом

Показатель	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,9 \pm 1,2$	$7,6 \pm 1,5$	$6,8 \pm 1,2$
СОЭ, мм/ч	24 ± 3	18 ± 3	$16 \pm 2^*$
СРБ, мг%	$4,40 \pm 0,90$	$0,95 \pm 0,09^{***}$	$0,88 \pm 0,08$
Гемоглобин, г/л	113 ± 22	119 ± 16	118 ± 14
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,51 \pm 0,81$	$3,70 \pm 1,01$	$3,66 \pm 0,96$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	297 ± 57	246 ± 46	284 ± 51
IgG, мг%	1346 ± 98	1187 ± 88	1135 ± 68

Примечание:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с показателем до лечения (данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, различия определяли с помощью t -теста Стьюдента).

- у 1 пациента — транзиторное повышение уровня трансаминаз до 2 норм;
- у 2 больных — кожная сыпь (у 1 пациента с отягощенным аллергоанамнезом сыпь исчезла на фоне приема антигистаминных препаратов);
- у 1 больного — головная боль.

Все побочные эффекты были обратимы и не требовали отмены препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что нимесулид (НАИЗ) является эффективным НПВП у больных с олиго- и ограниченным полиартритом I–II степени активности. Эффективность нимесулида была отмечена у пациентов на фоне недостаточной эффектив-

ности терапии артрита другими НПВП. При этом, нимесулид обеспечивал достоверное уменьшение числа опухших и болезненных суставов, индексов боли и экссудации, а также снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, у большинства больных без применения локальной терапии ГК. Нимесулид характеризовался хорошей переносимостью и низкой токсичностью. В целом, наличие разрешения на применение нимесулида у детей в возрасте 2 лет и старше, высокая эффективность, низкая токсичность, удобная лекарственная форма в виде суспензии позволяют считать данное лекарственное средство одним из препаратов выбора для лечения воспалительных заболеваний суставов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — М., 2006. — С. 10–22, 34–55.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — Москва. Анко, 2000. — С. 142.
3. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea // GUT. — 2002. — № 50. — P. 1125–1130.
4. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // РМЖ. — 2006. — № 16. — С. 24–29.
5. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 4. — С. 34–39.
6. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. Опыт использования фамосана (фамотидина) в лечении гастродуоденопатий у больных ювенильными хроническими артритом на фоне длительного приема нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов. Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 194–195.
7. Brun J., Jones R. / Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the Scale of the problem // Am. J. Med. — 2001. — № 110. — P. 12–13.
8. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G. et al. Risk factors of oesophagitis of arthritic patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — № 13. — P. 1095–1099.
9. Jones J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: basis mechanisms and future research // Am. J. Med. — 2001. — № 110. — P. 14–18.
10. Talley N.J., Evans J.M., Fleming K.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and dyspepsia in the elderly // Dig. Dis. Sci. — 1995. — № 40. — P. 1345–1350.
11. De Pouvourville G. / The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy // Br. J. Rheumatol. — 1995. — № 34. — P. 19–24.
12. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные // РМЖ. — 2001. — № 15. — С. 6–8.
13. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 1. — С. 65–69.
14. Fusetti G., Magni E., Armandola M. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data // Drugs. — 1993. — V. 46. — P. 277–280.
15. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. — 2003. — № 327. — P. 18–22.
16. 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. — P. 1081–1090.
17. Rainsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics; assessment of adverse reactions // Rheumatology. — 1999. — № 38, Suppl. 1. — P. 4–10.
18. Merlani G., Fox M., Oehen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — № 57. — P. 321–326.
19. Saha K. Use of nimesulide in Indian children must be stopped // BMJ. — 2003. — P. 326–713.
20. Kumar S. Drug linked to child deaths is still available in India // BMJ. — 2003. — P. 326–370.
21. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J. et al. Nimesulide-induced acute hepatitis; evidence from six cases // J. Hepatol. — 1998. — № 29. — P. 135–141.
22. Weiss P., Mouallem M., Bruck R. et al. Nimesulide induced hepatitis and acute liver failure // Isr. Med. Assoc. J. — 1999. — № 1. — P. 89–91.
23. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Малиевский В.А. и др. Нимесулид в практике детского ревматолога // Вопросы современной педиатрии. Приложение. Ревматические болезни. — 2006. — Т. 5, № 2 — С. 12–18.
24. Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2000. — V. 343.