

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ

Л.Е. Зиганшина, А.У. Зиганшин

*Кафедра фармакологии (зав. — проф. Р.С. Гараев)
Казанского государственного медицинского университета*

Проблема осложнений при терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) чрезвычайно актуальна в связи с необходимостью применения этих препаратов длительно (часто — пожизненно), а также из-за неконтролируемого их приема многими больными.

Гастротоксичность НПВС. Самым серьезным побочным эффектом НПВС, сопряженным с их лечебным действием, является поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — провокация желудочных и кишечных кровотечений, образования язв [4, 8, 36, 68]. НПВС оказывают повреждающее действие и на нижний отдел желудочно-кишечного тракта, провоцируя развитие язвенного энтероколита, некротизирующего энтероколита, перфорации, стриктур тонкого и толстого кишечника [14, 51], угрожающих жизни кровотечений [7, 17]. Предполагается, что именно нестероидные антифлогистики могут выступать в качестве этиологического фактора при развитии коллагенозного колита. Описаны случаи развития изъязвлений, стриктур и кровоточивости толстого кишечника даже при длительном приеме диклофенака натрия, считающегося одним из наиболее безопасных НПВС [65].

Гастротоксическое действие НПВС является не только актуальным предметом научных исследований, но и серьезнейшей проблемой здравоохранения. Опасность НПВС-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта заключается в их первоначальной бессимптомности и обнаружении таковых только в острой ситуации обширного кровотечения или перфорации [44, 56]. Все используемые в клинической практике нестероидные противовоспалительные препараты оказывают гастротоксическое действие, включая и препараты нового поколения, например набуметон и этодолак — селективные ингибиторы синтеза простагландинов в воспаленных органах-мишенях, шадящие, как считается, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [28].

Интенсивно разрабатываются различные патогенетические подходы к коррекции повреждающего желудочно-кишечный тракт действия нестероидных антифлогистиков на

основе анализа механизмов развития этих эффектов. Желудочные повреждения определяются по количеству НПВС, растворяющемуся в содержимом желудка в зависимости от рН среды, а кишечные — по экскреции с желчью и кишечечно-печеночному пассажу [6, 42].

Ингибирование синтеза простагландинов-цитопротекторов слизистой желудочно-кишечного тракта — основной фактор, вызывающий развитие изъязвлений и геморагий [27, 44]. Это подтверждается результатами экспериментальных исследований, показавших эффективность новых синтетических простаноидов в профилактике индометацинового повреждения желудка крыс [3]. В клинике совместное введение простагландина E1 или его аналога мизопростола с НПВС (ибупрофеном, пироксикамом, напроксеном, сулиндаком, толметином, индометацином или диклофенаком натрия) значительно снижало частоту развития изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с артритами, доказывая тем самым ведущую роль дефицита простагландинов в развитии поражений желудка и кишечника [16], а также значение синтеза простагландинов как естественного физиологического механизма защиты слизистой от повреждений [20]. Вместе с тем ряд авторов не подтверждают существования параллелизма между интенсивностью блокады циклооксигеназы нестероидными антифлогистиками и силой язвообразующего действия [43, 46]. Применение препаратов простагландинов в качестве средств профилактики образования язв при лечении НПВС неоправданно в связи с дороговизной этих средств и высокой частотой развития их побочных эффектов, в частности диарреи [58].

Установление роли повышенной кислотности в развитии острых поражений желудка и главным образом двенадцатиперстной кишки нестероидными антифлогистиками стимулировало попытки применения средств для снижения кислотности желудочного сока — ингибиторов протонного насоса (омепразол) или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин) — для профилактики и лечения НПВС-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта [12, 36, 56].

Однако эффективность этих средств невысока, в особенности в отношении язв желудка, где повышение кислотности желудочного сока не играет существенной роли в развитии НПВС-опосредованных поражений [36, 58]. Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию комплексных препаратов H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов с нестероидными антифлогистиками — индометацином [50], флубипрофеном [19], эффективно тормозящих развитие воспаления при меньшей выраженности язвообразования в эксперименте.

Следующим подходом к профилактике гастротоксического действия НПВС является апробация препаратов цинка. Ацесамат цинка в экспериментах на крысах проявлял гастропротекторный эффект при индукции язвообразования диклофенаком натрия, напроксеном, индометацином, кетопрофеном или пироксикамом, который опосредовался не только влиянием на биосинтез простагландинов [35], но и другими механизмами. Предложен препарат глизинк, комплексное соединение, медленно высвобождающее ионы цинка, сравнимое по эффективности с ацесаматом цинка, значительно превосходящее неорганические соли цинка, не изменяющее интенсивности противовоспалительного действия нестероидных антифлогистиков [45].

С целью снижения гастротоксического действия НПВС создаются таблетированные лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием для предотвращения всасывания в желудке, используются парентеральные пути введения НПВС, разрабатываются про-лекарства, продукты печеночного метаболизма которых являются действующими агентами. Однако ни один из этих методов не изменил частоту таких серьезных осложнений, как перфорации и кровотечения [53].

В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта вслед за введением антифлогистика протекают следующие процессы. Ингибирование циклооксигеназы неизбежно влечет за собой, во-первых, избыточную продукцию метаболитов липооксигеназной реакции — лейкотриенов, активных хемоаттрактантов и констрикторов капилляров и соответственно развитие локальной ишемии, во-вторых, усиленное генерирование радикалов кислорода вследствие повышенной активности 5'-липооксигеназы усугубляет сосудистые нарушения и вызывает клеточные реакции [22, 44]. Многочисленные свидетельства поддерживают эту концепцию: установлены снижение уровня простагландинов [43] и повышение содержания лейкотриенов ($LT C_4$, $LT D_4$, $LT B_4$) как при моделировании язв у крыс [37], так и в биопсийном материале от больных [18]. Кроме того, ингибиторы 5'-липооксигеназы [30] и антагонисты лейкотриенов при совмест-

ном введении с индометацином значительно снижали ulcerогенное действие последнего у мышей независимо от пути его введения — внутрь или парентерально [42].

В последнее время внимание исследователей в этой области сфокусировано на взаимодействии циркулирующих нейтрофилов крови с эндотелием микроциркуляторного русла слизистой желудка как на одном из важных элементов механизма различных повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных нестероидными антифлогистиками [58, 60]. Нарушенное равновесие в метаболизме эйкозаноидов, избыточная продукция лейкотриена V_4 — мощного стимулятора активности нейтрофилов, приводят к прилипанию нейтрофилов к эндотелию микрососудов слизистой. Это вызывает капиллярную обструкцию и ишемическое повреждение клеток. Стимулируется высвобождение нейтрофилами протеолитических ферментов и генерирование свободных радикалов кислорода, что также приводит к повреждению клеток эндотелия и эпителия слизистой оболочки. Такое представление поддерживается результатами экспериментальных исследований, продемонстрировавших усиленное прилипание лейкоцитов к эндотелию мезентериальных венул, перфузируемых *in vitro* растворами, содержащими аспирин или индометацин в концентрациях, соответствующих терапевтическим. Опыты *in vivo* с использованием специфических антагонистов показали, что аспирин-индуцированное прилипание нейтрофилов зависит от лейкотриена V_4 и гликопротеина, ответственного за функции адгезии [58].

Представления о взаимодействии нейтрофилов с эндотелием микрососудов слизистой дополняют концепцию дефицита простагландинов как основы гастротоксического действия аспириноподобных средств. Установлено, что простагландины семейств *E* и *I* являются мощными ингибиторами активации нейтрофилов, их миграции и секреции. Весьма вероятно, что прилипание нейтрофилов вслед за введением НПВС происходит частично вследствие дефицита ингибитора функций нейтрофилов — простаглицлина (простагландина I_2), который в отсутствие НПВС постоянно продуцируется сосудистым эндотелием [58].

Интересны наблюдения за протекторным действием вводимого извне интерлейкина-1 — пептидного медиатора воспаления — по отношению к экспериментальным НПВС-зависимым поражениям желудка. Существует мнение, что в основе его защитного действия лежит способность ингибировать высвобождение воспалительных медиаторов типа фактора активации тромбоцитов и свойство нейтрофилов реагировать на хемоаттрактанты, а также способствовать выделению оксида азота — NO (II) [59]. Однократное введение интерлейкина-1 прак-

тически полностью подавляло базальную секрецию у крыс с желудочной фистулой. Специфический ингибитор высвобождения интерлейкина-1 — соединение IX 207-887 — проявляло высокую противовоспалительную активность, но не вызывало повреждения слизистой желудка или кишечника [49]. Разработка подобных средств является одним из перспективных направлений в поиске новых нетрадиционных НПВС.

Введение НПВС как средств симптоматической терапии для купирования воспалительных процессов различной этиологии вызывает повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, развивающееся по типу местной воспалительной реакции. Меняются только главные участники событий и факторы, подавление эффектов которых приводило к развитию противовоспалительного эффекта, становятся лечебными, “противовоспалительными” по отношению к изъязвлениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Этим подчеркивается сложность, многофакторность воспалительной реакции, многофункциональность ее медиаторов, обосновывается разнообразие подходов к ее лекарственной регуляции.

В последние годы особое развитие получили следующие подходы к разработке новых НПВС, щадящих желудочно-кишечный тракт.

Первый из них основан на разработке избирательных ингибиторов активности циклооксигеназы второго типа (циклооксигеназы-2 — ЦОГ-2). ЦОГ-2 представляет собой изоформу простагландин *G/H*-синтетазы, индуцируемую в макрофагах, эндотелиальных клетках, фибробластах и других клетках цитокинами, эндотоксинами в воспалительных очагах в отличие от циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), экспрессируемой во всех здоровых тканях, в частности в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта [15, 57]. Селективное ингибирование ЦОГ-2 в воспалительных клетках позволит прицельно тормозить синтез простагландинов в очаге воспаления, активизированный в ответ на действие причинных факторов — бактериальных липополисахаридов, цитокинов, эндотоксинов. При этом синтез простагландинов в других тканях, в частности в слизистой ЖКТ, при участии ЦОГ-1 не будет изменен. Представитель оксикамов — мелоксикам — оказался избирательным ингибитором ЦОГ-2 с коэффициентом избирательности ЦОГ-1/ЦОГ-2, равным 3; он слабо подавляет синтез простагландинов в слизистой желудка и почках [13]. Разрабатываются препараты с высокой избирательностью ингибирующего действия по отношению к ЦОГ-2 (до 1000) [57]. Соединение NS398 - [N-(2-циклогексилокси-4-нитрофенил)]-метансульфонамид оказывает в эксперименте противовоспалительное действие без существенного ulcerогенного эффекта. Внедрение препаратов

высокого избирательного действия может создать альтернативу сегодняшним НПВС [63].

Новым подходом к снижению гастротоксичности НПВС является присоединение к молекуле антифлогистика фрагментов, высвобождающих NO (II). Принцип действия подобных соединений основан на том, что NO, поддерживая кровоток в слизистой желудка и препятствуя адгезии лейкоцитов в пределах желудочной микроциркуляции, противодействует повреждающим эффектам подавления активности ЦОГ-1 таким образом, что повреждения слизистой не происходит [60]. Разработаны нитроксibuтиловый эфир флубипрофена, нитроксibuтиловый эфир кетопрофена и нитроксibuтиловый эфир диклофенака, противовоспалительная активность которых в эксперименте была сопоставима с активностью исходных НПВС, а ulcerогенное действие существенно снижено [61, 62]. NO-высвобождающие производные НПВС не вызывают сколько-нибудь заметных повреждений тонкого кишечника, в то время как исходные НПВС при повторном введении крысам поражают тонкий кишечник и ведут к перфорации и смерти животных. NO-высвобождающие НПВС обладают усиленным антиагрегантным действием [32] и существенно не изменяют артериального давления [61, 62], обладают ингибирующей активностью по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2, как и исходные НПВС [61]. Дальнейшая разработка NO-высвобождающих НПВС позволит создать не только новые эффективные противовоспалительные средства без ulcerогенных свойств, но и ценные фармакологические агенты-анализаторы, необходимые для дальнейшего изучения патогенеза желудочно-кишечных повреждений, индуцируемых существующими НПВС.

Показана эффективность препаратов антиоксидантного действия, веществ со свойствами ловушек свободных радикалов в лечении НПВС-индуцированных поражений желудка [47, 48]. В клинике установлено уменьшение частоты и выраженности язвенных поражений желудка при эндоскопическом контроле, стимуляция заживления дефектов, уменьшение хронических кровопотерь при применении поглотителей свободных радикалов — аллопуринола и диметилсульфоксида [47], как и при использовании агентов, содержащих сульфгидрильные группы, — цистеина и метил-метионина сульфониум-хлорида — у больных ревматоидным артритом и остеоартритом, находящихся на постоянной терапии НПВС [48]. Эффективность диакарба при экспериментальных поражениях желудка у крыс связывают прежде всего с наличием сульфгидрильных групп в его молекуле, а не с подавлением активности карбоангидразы [24]. Антиоксидантные ферменты — супер-оксиддисмутаза и каталаза — значительно уменьшали чис-

ло язвенных поражений, индуцированных НПВС в эксперименте [58]. С антиоксидантной, антигистаминной активностью и прямым воздействием на функции нейтрофилов связано защитное действие димефосфона при моделировании желудочных поражений у крыс ортофеном, индометацином и ацетилсалициловой кислотой [1]. Все эти наблюдения подтверждают роль свободных радикалов кислорода в патогенезе НПВС-зависимых желудочных поражений независимо от источника их генерирования.

Гепатотоксичность НПВС. Описаны случаи развития остро тяжелого гепатита вплоть до субмассивного некроза печени после 15 месяцев приема пироксикама [38, 41]. Однако анализ 91 случая поражений печени в результате приема сулиндака, протекающих по типу холестаза или гепатоцеллюлярного синдрома, показал, что причиной этих тяжелых нарушений является иммунологическая либо метаболическая идиосинкразия, как и при приеме пироксикама [38, 55]. Экспериментально установлено, что введение индометацина крысам в дозах от 10 до 20 мг/кг вызывает нарушение функционального состояния печени: интенсификацию перекисного окисления мембран гепатоцитов, уменьшение резерва восстановленного глутатиона, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови [2].

Нефрогенность НПВС. Связанная с нестероидными антифлогистиками нефропатия в настоящее время представляет собой самостоятельный клинический синдром [34, 67]. Наиболее токсичным в этом отношении является ибупрофен, способный вызывать функциональную острую почечную недостаточность, нарушения водно-электролитного обмена, интерстициальный нефрит [31] и при высоких дозах даже канальцевый некроз [39]. Показано, что салициловая кислота и индометацин могут накапливаться в клетках проксимальных канальцев [11], снижать клубочковую фильтрацию у пациентов с нарушенной функцией печени [66]. Вопрос об обратимости нарушений функции почек антифлогистиками дискутируется [33].

Влияние НПВС на артериальное давление. Нестероидные антифлогистики способствуют повышению артериального давления у пожилых, являются причиной снижения эффективности антигипертензивной терапии [10, 21]. Согласно результатам анализа литературы последних лет, индометацин и напроксен наиболее опасны как возможные гипертензивные агенты [40].

Другие побочные эффекты НПВС. Зарегистрированы случаи развития нервно-психических осложнений при совместном применении диклофенака натрия, индометацина и ибупрофена [9], асептического менингита при длительном использовании напроксена, ибупрофена, сулиндака, толметина и др. [64].

Описаны осложнения, протекающие по типу аллергических реакций: эозинофильный пневмонит при использовании диклофенака натрия [23], анафилаксия к парацетамолу при отсутствии сопутствующей непереносимости аспирина [29], кожные проявления — уртикарии, экзантемы, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, алоpecia, пурпура, фотоаллергические реакции и др. [8].

Наибольшую опасность представляет угнетающее влияние нестероидных антифлогистиков на кроветворение; наиболее вероятно развитие нейтропении при применении индометацина и фенилбутазона [52]. Эмбриотоксичность рассматривается как общее свойство НПВС и связывается с их угнетающим влиянием на биосинтез простагландинов. Наибольшую опасность представляют аномалии формирования сердечно-сосудистой системы и нарушения почечной функции плода [5]. Беременным женщинам следует назначать нестероидные антифлогистики с крайней осторожностью, только при невозможности замены их препаратами других групп. Изучение мутагенной активности НПВС показало, что салициловая кислота, метилсалицилат, аспирин, бензойная кислота, индометацин, оксифенбутазон, диклофенак натрия, парацетамол и фенацетин обладают свойствами слабых мутагенов [26].

Многочисленность и разнообразие осложнений, вызываемых нестероидными антифлогистиками, обосновывают необходимость поиска флоготропных средств нетрадиционных механизмов действия. Большое число НПВС в арсенале врача и высокая частота их применения подчеркивают равнозначную актуальность создания препаратов, снижающих интенсивность побочного действия НПВС при их совместном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У.// Эксп. клин. фармакол. — 1992. — № 3. — С. 44—46.
2. Клишнюк Е.В.// Фармакол. токсикол. — 1989. — № 2. — С. 81—82.
3. Конопля Н.А., Кондратенкова Е.М., Мизуло Н.А. и др.// Фармакология и НТП: Тезисы докл. VI Всесоюз. съезда фармакологов. — Ташкент, 1988. — С. 186—187.
4. Ballinger A.// Br. J. Hosp. Med. — 1993. — Vol. 49. — P. 767—772.
5. Bavoux F.// Presse. Med. — 1992. — Vol. 28. — P. 1909—1912.
6. Beck W.S., Schneider H.T., Dietzel K.// Arch. Toxicol. — 1990. — Vol. 64. — P. 210—217.
7. Bjarnason I., Hayllar J., McPherson A.J.// Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 1832—1847.
8. Blower P.R.// Br. J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 32. — P. 35—38.
9. Bright T.P., McNulty C.J.// DICP. — 1991. — Vol. 25. — P. 1066—1067.

10. *Chrischilles E.A., Wallace R.B.*// J. Gerontol. — 1993. — Vol. 48. — P. 91—96.
11. *Cox P.G., van Os-C.Y., Russel F.G.*// Pharmacol. Res. — 1993. — Vol. 27. — P. 241—252.
12. *Dammann H.G., Walter T.A.*// Aliment. Pharmacol. Ther. — 1993. — Vol. 7. — P. 17—25.
13. *Engelhardt G., Meloxicam.*// Abstracts of 9-th International Conference on Prostaglanins and related compounds.. Florence (Italy), 6—10 June, 1994. — P. 82.
14. *Fellows I.W., Clarke J.M., Roberts P.F.*// Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 1424—1426.
15. *Fu J.Y., Masferrer J.L., Seibert K. et al.*// J. Biol. Chem. 1990. — P. 16737—16740.
16. *Graham D.Y., White R.H., Moreland L.W.*// Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 257—262.
17. *Holt S., Rigoglioso V., Sidhu M.*// Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38. — P. 1619—1623.
18. *Hudson N., Balsitis M., Eyeritt S.*// Gut. — 1993. — P. 742—747.
19. *Imai T., Fukuhara A., Ueda I.*// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 265. — P. 328—333.
20. *Janusz A.G., Janusz A.J.*// S.D.J. Med. — 1993. — Vol. 46. — P. 45—47.
21. *Johnson A.G., Simons L.A., Simons J.*// Br. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 35. — P. 455—459.
22. *Kapui Z., Boer K., Rozsa I.*// Arzneimittelforschung. — 1993. — Vol. 43. — P. 767—771.
23. *Khalil H., Molinary E., Stoller J.K.*// Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 26. — P. 1649—1652.
24. *Klaus K.*// Eur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 141. — P. 7—13.
25. *Koselj M., Kveder R., Bren A.F.*// Ren. Fail. — 1993. — Vol. 15. — P. 69—72.
26. *Kuboyama N., Fujii A.*// J. Nihon. Univ. Sch. Dent. — 1992. — Vol. 34. — P. 183—195.
27. *Kuwayama H., Matsuo Y., Eastwood G.L.*// Drug. Invest. — 1990. — Vol. 2. — P. 22—26.
28. *Lanza F.L.*// Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 1318—1323.
29. *Leung R., Plomley R., Czarny D.*// Clin. Exp. Allergy. — 1992. — Vol. 22. — P. 831—833.
30. *Liqumsky M., Golanska E.M., Hansen D.G.*// Gastroenterology. — 1984. — Vol. 84. — P. 756—761.
31. *Mann J.F., Goerig M., Brune K.*// Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 39. — P. 1—6.
32. *Moncada S., Higgs A.*// New Eng. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002—2012.
33. *Murray M.D., Brater D.C.*// Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1993. — Vol. 33 — P. 235—465.
34. *Nanra R.S.*// Kidney. Int. — 1993. — Vol. 42. — P. 86—92.
35. *Navarro C., Bravo L., Bulbena O.*// Rev. Esp. Enferm. Dig. — 1993. — Vol. 83. — P. 156—160.
36. *Oddsson E., Gudjonsson H., Thjodleifsson B.*// Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27. — P. 1045—1048.
37. *Ohara A., Sugiyama S., Hoshino H.*// Arzneimittelforschung. — 1992. — Vol. 42. — P. 1115—1118.
38. *Paterson D., Kerlin P., Walker N.*// Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 1436—1438.
39. *Perazella M.A., Buller G.K.*// Am. J. Kidney. Dis. — 1991. — Vol. 18. — P. 600—602.
40. *Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T.*// Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 22. — P. 477—484.
41. *Rabinovitz M., van Thiel D.M.*// Am. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 87. — P. 1696—1704.
42. *Rainsford K.D.*// Agents Actions. — 1987. — Vol. 21. — P. 316—319.
43. *Rainsford K.D.*// Aliment. Pharmacol. Ther. — 1988. — Vol. 2. — P. 439—450.
44. *Rainsford K.D.*// Scand. J. Gastroenterology. — 1989. — Vol. 24. — P. 916.
45. *Rainsford K.D., Whitehouse M.W.*// J. Pharm. Pharmacol. — 1992. — Vol. 44. — P. 476—482.
46. *Redfern J.S., Lee E., Feldman M.*// Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92. — P. 969—977.
47. *Salim A.S.*// Surg. Gynecol. Obstet. — 1993. — Vol. 176. — P. 484—490.
48. *Salim A.S.*// Can. J. Surg. — 1993. — Vol. 36. — P. 53—58.
49. *Schuerer-Maly C.C., Emmenegger U., Ott K.*// J. Physiol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 44. — P. 23—29.
50. *Segawa Y., Omata T., Abe T.*// Arzneimittelforschung. — 1992. — Vol. 42. — 1232—1235.
51. *Simon L.S.*// Curr. Opin. Rheumatol. — 1993. — Vol. 5. — P. 265—275.
52. *Storm B.L., Carson J.L., Schinnar R.*// Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 2119—2124.
53. *Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D.M.*// Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114. — P. 307—319.
54. *Swift G.L., Arnold J., Williams G.T.*// Digestion. — 1992. — Vol. 53. — P. 88—93.
55. *Tarazi E.M., Harter J.G., Zimmerman H.J.*// Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 569—574.
56. *Tildesley G., Ehsanullah R.S., Wood J.R.*// Br. J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 32. — P. 474—478.
57. *Vane J.R., Botting R.M.*// Inflamm. Res. — 1995. — Vol. 44. — P. 1—10.
58. *Wallace J.L., Granger D.N.*// Trends Pharmacol. Sci. — 1992. — Vol. 13. — P. 129—131.
59. *Wallace J.L., Hogaboam C.M., Kubes P.*// Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1992. — Vol. 664. — P. 400—407.
60. *Wallace J.L.*// Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 71. — P. 98—102.
61. *Wallace J.L.*// Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 173—179.
62. *Wallace J.L.*// Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 257. — P. 249—255.
63. *Wallace J.L., Cirino G.*// Trends Pharmacol. Sci. — 1994. — Vol. 15. — P. 405—406.
64. *Wekster B.B., Lehany A.M.*// DICP. — 1991. — Vol. 25. — P. 1183—1184.
65. *Whitcomb D.C., Martin S.P., Trellis D.R.*// Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152. — P. 2341—2343.
66. *Wong F., Massie D., Hsu P.*// Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 869—876.
67. *Zafirovska K.G., Bogdanovska S.V., Marina N.*// Ren. Fail. — 1993. — Vol. 15. — P. 51—54.
68. *Zimmerman J., Aron R., Ligumski M.*// Isr. J. Med. Sci. — 1993. — Vol. 29. — P. 292—297.

Поступила 15.03.96.