

© Ушкалова Е.А., 2004

Е.А. Ушкалова

БЕЗОПАСНОСТЬ АНАЛЬГЕТИКОВ У ДЕТЕЙ

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Неопиоидные анальгетики являются одним из самых широко употребляемых лекарственных средств (ЛС). Наряду с анальгезирующей активностью, они обладают противовоспалительными и жаропонижающими свойствами и применяются для устранения боли, лихорадки и воспаления при различных заболеваниях у взрослых и детей. На международном фармацевтическом рынке представлено примерно 30 ЛС, обладающих вышеперечисленными свойствами. Важная роль при выборе конкретного анальгетика принадлежит его безопасности. Особенно большое значение проблема безопасности анальгетиков приобретает в педиатрии, где эти препараты широко используют в качестве болеутоляющих и жаропонижающих средств, в том числе и для самолечения.

В настоящее время в большинстве зарубежных стран для безрецептурного применения у детей разрешены только два препарата — парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен. В связи с благоприятным соотношением эффективность/безопасность их рекомендует и ВОЗ.

Использование других неопиоидных анальгетиков в педиатрии ограничено из-за опасности развития серьезных побочных эффектов. В частности, применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) у детей с вирусными заболеваниями ограничено в связи с риском развития синдрома Рея — редкого серьезного осложнения, проявляющегося острой энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Первыми клиническими признаками синдрома Рея являются профузная рвота и различные неврологические нарушения, начиная от повышенной раздражительности и кончая комой и смертью. Энцефалопатия может сопровождаться значительным повышением (более чем в 3 раза) уровня аммония, АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При биопсии печени определяются жировые изменения. Единственным диагностическим признаком являются специфические изменения митохондрий в биоптате печени [1].

Впервые синдром Рея был описан в 1963 г. [2]. Впоследствии взаимосвязь между синдромом Рея и применением АСК была подтверждена в крупных исследованиях. Начиная с 1980 г., опасность развития этого осложнения стала широко освещаться в научной печати и средствах массовой информации [3], в связи с чем применение АСК у детей резко сократилось. Например, в Северной Ирландии

в период с 1985 по 1989 гг. потребление аспирина у детей, госпитализированных с лихорадкой, снизилось в 17 раз [4]. Это в свою очередь привело к практически полному исчезновению синдрома Рея в большинстве стран. В России применение АСК при острых вирусных инфекциях у детей до 15 лет не рекомендовано фармкомитетом с 1999 г.

Вторым фактором, ограничивающим применение АСК не только у детей, но и у взрослых, является выраженная желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется даже при применении препарата в низких дозах с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, АСК может вызывать нарушения свертываемости крови, повышение хрупкости сосудов, а у новорожденных — вытеснять билирубин из связи с белками плазмы и, таким образом, способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. У детей с повышенной чувствительностью к препарату, а также с назальными полипами и ангионевротическим отеком АСК может провоцировать развитие бронхоспазма.

Высокой токсичностью обладает и другая группа неопиоидных анальгетиков — производные пиразолона. Серьезным побочным эффектом этих препаратов является поражение кроветворения с развитием в тяжелых случаях агранулоцитоза, который может приводить к летальному исходу. Миелотоксичность явилась причиной отзыва с международного фармацевтического рынка амидопирина. В настоящее время более чем в 40 странах мира также запрещено или резко ограничено применение другого производного пиразолона — метамизола натрия (анальгин) [5]. Согласно данным Шведского Агентства медицинских продуктов, метамизол натрия вызывает агранулоцитоз с частотой 1:1439 [6]. Эти данные сходны с теми, которые были получены в 50-х годах для амидопирина.

Вторым серьезным побочным эффектом метамизола является анафилактический шок. Результаты, полученные при мониторинге побочных реакций в больницах Германии, показали, что сосудистый шок при применении метамизола наблюдается в 10 раз чаще, чем агранулоцитоз [7], причем бороться с ним крайне сложно, так как вследствие разрушения клеток сосудистого эндотелия, обусловленного гиперчувствительностью сосудов к препарату, артериальное давление не удается поднять ни с помощью кровезаменителей, ни сосудосуживающих

препаратов. В 30—50% случаев анафилактический шок заканчивается летальным исходом.

Метамизол может вызывать и другие побочные эффекты, связанные с иммунологическими нарушениями, — гепатит, альвеолит, интерстициальный нефрит, пневмония и серьезные кожные реакции — синдромы Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) и Стивенса—Джонсона [8].

К сожалению, в странах Восточной Европы, включая Россию, метамизол (анальгин) продолжает оставаться одним из наиболее широко используемых неопиоидных анальгетиков. Несколько лет назад Фармакологический комитет России принял решение об ограничении применения метамизола у детей в возрасте до 15 лет, однако проблемы безопасности препарата недостаточно освещаются средствами массовой информации, в связи с чем родители по традиции продолжают применять его не только для самолечения, но и для лечения детей.

Многочисленные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) также имеют ограничения для применения в педиатрии, что обусловлено их неблагоприятным влиянием на желудочно-кишечный тракт и способностью вызывать серьезные осложнения, в том числе язвы и гастроинтестинальные кровотечения. Лишь некоторые из них разрешены для терапии артритов у детей и подростков, а в качестве безрецептурного препарата для лечения лихорадки и боли, как уже указывалось выше, рекомендован только ибупрофен.

Самым безопасным неопиоидным анальгетиком считается парацетамол (ацетаминофен). Он также является одним из наиболее тщательно изученных препаратов с анальгезирующей и жаропонижающей активностью. Однако и при применении парацетамола существует риск развития серьезного побочного эффекта — поражения печени. Обычно гепатотоксичность препарата проявляется при передозировке, однако описаны случаи гепатотоксических реакций и при приеме терапевтических доз.

Токсичность парацетамола тесно связана с его метаболизмом. В терапевтических дозах он метаболизируется преимущественно путем конъюгирования с сульфатом и глюкуроном. Примерно 5—10% препарата окисляется под влиянием ферментов цитохрома P450 (преимущественно CYP2E1 и CYP3A4) с образованием токсичного электрофильного метаболита N-ацетил-p-бензохинон имина (NAPQI), который обезвреживается глутатионом и выделяется с мочой или желчью [9]. Часть NAPQI, которая не подвергается детоксификации, может связываться с гепатоцитами и вызывать некроз клеток.

В обычных условиях в связи с небольшими количествами образующегося NAPQI и адекватными запасами глутатиона парацетамол не вызывает нежелательных эффектов со стороны печени и имеет отличный профиль переносимости. Однако потребление препарата в высоких дозах — взрослым

в разовой дозе 10—15 г или в суточной дозе более 4 г — в течение нескольких дней приводит к истощению запасов глутатиона и накоплению токсичного метаболита парацетамола. Летальные исходы у взрослых наблюдаются обычно при превышении разовой дозы более 25 г. Значительно меньшие дозы могут оказаться фатальными для лиц, злоупотребляющих алкоголем, который, с одной стороны, приводит к индукции цитохрома P450 и усиленному образованию токсичных промежуточных продуктов метаболизма, а с другой стороны, — к истощению запасов глутатиона.

Риск гепатотоксичности может значительно увеличиваться при одновременном применении парацетамола с большим количеством ЛС, способных влиять на его выведение из организма и/или активность CYP2E1 [9]. Индукция изофермента CYP2E1, возникающая, например, под влиянием фенобарбитала, фенитоина, рифампицина, изониазида и ряда других препаратов, приводит к значительному увеличению доли парацетамола, метаболизирующегося с образованием биологически активного промежуточного продукта. Нестабильные промежуточные метаболиты, связываясь с клеточными белками и макромолекулами, оказывают прямой токсический эффект на гепатоциты. Белковые продукты, образующиеся в процессе метаболизма, могут восприниматься иммунной системой как неоантигены. В результате активации иммунцитов образуются аутоантитела и развивается клеточный иммунный ответ, который в свою очередь приводит к повреждению гепатоцитов. Детям, получающим ЛС, влияющие на активность CYP2E1, рекомендуют уменьшать дозу парацетамола и сокращать до минимума продолжительность его применения.

Важную роль в усилении гепатотоксического действия ряда ЛС играет генетический полиморфизм. В частности, образование NAPQI может повышаться при генетически обусловленной усиленной активности изофермента CYP2E1. Способность обезвреживать этот токсичный метаболит может быть снижена у лиц, гетерозиготных в отношении дефицита глутатионсинтетазы [10, 11], однако это нарушение, к счастью, встречается редко. Осторожность следует соблюдать при назначении парацетамола детям с семейным анамнезом гепатотоксических реакций при применении препарата [9].

Образование токсичного метаболита может также наблюдаться при недостаточном питании [12—14], дефиците белка в диете [12—14], ожирении [14], плохо контролируемом сахарном диабете [15]. У пациентов с хронической белковой недостаточностью, наряду с увеличением уровня токсического метаболита, вследствие уменьшения образования глутатиона снижается и детоксификация парацетамола [12].

У детей и подростков риск развития токсических реакций парацетамола в целом ниже, чем у взрослых [16, 17]. В большинстве случаев они воз-

никают на фоне терапевтических ошибок или при попытках к самоубийству. Чаще поражения печени у детей развиваются на фоне кумуляции токсичного метаболита при приеме многократных доз, чем при острой передозировке. Тем не менее описаны случаи развития гепатотоксических реакций в педиатрии при приеме однократной дозы 120—150 мг/кг [20—21].

Клинические симптомы поражения печени, вызванного парацетамолом, обычно проявляется при развитии острого гепатоцеллюлярного некроза, т.е. через 2—5 дней после употребления препарата. Летальные исходы у детей при передозировке парацетамола встречаются достаточно редко, однако интоксикация препаратом является относительно частой причиной обращения за медицинской помощью. По данным 66 токсикологических центров США, в 1997 г. зарегистрировано более 10 000 случаев, когда у детей применяли антидот парацетамола — N-ацетилцистеин [22]. В 1998 г. обращения в токсикологические центры США по поводу интоксикаций препаратом составили около 8% всех педиатрических обращений [23].

Среди 73 детей, поступивших в 5 больниц США в период с 1985 по 1995 гг. в связи с передозировкой парацетамола, тяжелые поражения печени развились у 38% пациентов [18]. 6 детям понадобилась пересадка печени. Передозировка ни в одном случае не была связана со случайным приемом большой дозы препарата. У всех детей в возрасте до 10 лет гепатотоксические реакции явились результатом хронической передозировки, вызванной ошибками дозирования парацетамола родственниками детей. Исследователи пришли к выводу, что превышение дозы парацетамола является достаточно частым явлением и ведет к серьезным последствиям. Ситуация осложняется тем, что за медицинской помощью в этих случаях обращаются лишь при появлении серьезных симптомов интоксикации. Кроме того, родственники не всегда могут связать эти симптомы с приемом парацетамола и не сразу сообщают врачам о применении препарата, что задерживает постановку точного диагноза и назначение специфического лечения.

В другом американском исследовании были собраны сведения о 42 детях в возрасте от 5 недель до 10 лет с поражениями печени, обусловленными ошибками дозирования парацетамола [24]. Они принимали препарат в суточной дозе от 60 до 420 мг/кг на протяжении 1—42 дней. В более половине случаев дети получали лекарственную форму препарата, предназначенную для взрослых и, соответственно, взрослую дозу. Летальные исходы наблюдались у 24 (55%) детей. При этом следует отметить, что разовая доза парацетамола в обоих исследованиях у многих детей с тяжелыми гепатотоксическими реакциями была существенно меньше установленного порога токсичности препарата — 140 мг/кг.

Парацетамол относится к наиболее широко применяемым в медицинской практике ЛС. Например,

исследование в первичной медицинской помощи Объединенных Арабских Эмиратов показало, что он был включен в 35,5% всех рецептов. Примерно в 58% случаев парацетамол выписывался детям в возрасте до 12 лет, а 13,5% от общего количества рецептов составляли рецепты, предназначенные для детей первого года жизни [25]. Авторы исследования пришли к заключению, что выписывание парацетамола приобретает эпидемические масштабы, что может повлечь за собой потенциальную опасность гепатотоксичности и нарушений иммунного ответа у детей.

В 6-месячном исследовании, проведенном в одной из больниц Валенсии (Испания), показано, что парацетамол, наряду со средствами для лечения простуды, фенотеропом и фенилэфрином относится к препаратам, побочные реакции которых наиболее часто приводят к госпитализации детей [26].

Целенаправленный опрос родителей в США показал, что они испытывают сложности с расчетом дозы парацетамола. Только 30% из 100 родителей смогли правильно рассчитать дозу, необходимую их ребенку [24]. Основной причиной неправильного дозирования была путаница, вызванная разными объемами мерных емкостей. Кроме того, важной причиной передозировки является одновременное применение нескольких препаратов, содержащих парацетамол, что обусловлено как непониманием родителями разницы между торговыми и генетическими названиями препаратов, так и наличием у данного ЛС двух международных непатентованных наименований — парацетамол в Европе и ацетаминофен в Америке.

Парацетамол обычно рассматривают в качестве одного из самых безопасных анальгетиков у пациентов с бронхиальной астмой, в том числе с повышенной чувствительностью к аспирину. Однако у 20—30% пациентов проявляется дозозависимая перекрестная чувствительность, поэтому астматикам, не переносящим АСК, для подтверждения безопасности парацетамола необходимо проведение перорального провокационного теста на чувствительность [27]. Более того, в ряде исследований выявлена связь между объемом и частотой потребления парацетамола и распространенностью и степенью тяжести бронхиальной астмы [27]. Недавно были опубликованы результаты анализа данных, полученных в проспективном 6-летнем исследовании Nurses Health Study, в котором участвовали 120 000 женщин [28]. Они показали, что вероятность развития бронхиальной астмы у женщин, принимавших ацетаминофен в течение более чем 14 дней в месяц, была на 63% выше, чем у не принимавших его. Ранее в большом, перекрестном рандомизированном исследовании была выявлена тенденция к более частым обращениям за медицинской помощью детей с высоким риском бронхиальной астмы, принимавших парацетамол, по сравнению с детьми, принимавшими ибупрофен [29]. Механизм развития бронхообструкции при применении парацетамола может

быть обусловлен истощением глутатиона в дыхательных путях, приводящим к снижению антиоксидантной защиты в легких [28].

Таким образом, несмотря на хорошую в целом переносимость парацетамола, при его применении существует ряд потенциальных опасностей, одной из наиболее серьезных среди которых является передозировка. В этой связи в последнее время все большее внимание привлекает ибупрофен.

Ибупрофен, разработанный фармацевтической компанией Boots (Великобритания), в 1966 г. был зарегистрирован Британским патентным бюро под торговым названием «Бруфен» для лечения ревматоидного артрита [30]. Эффективность и безопасность препарата у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях. По результатам мета-анализа, в котором оценивалась роль различных НПВС в этиологии серьезных желудочно-кишечных осложнений, ибупрофен оказался наименее токсичным среди всех [31]. Сходные данные были получены в более раннем исследовании в США, где рассчитывался суммарный «индекс токсичности», основанный на результатах 3-летнего контроля за побочными реакциями у 2747 больных, принимавшими 11 НПВС [32]. Недавно опубликованные результаты фармакоэпидемиологических исследований 5 наиболее широко применяемых НПВС (ибупрофен, диклофенак, напроксен, индометацин и пироксикам) также подтвердили, что ибупрофен является самым безопасным среди них [33]. Еще в одном мета-анализе было показано, что при применении ибупрофена в дозах до 1200 мг/сут частота его побочных реакций не отличается от таковой при применении плацебо [34].

Высокая безопасность препарата послужила основанием для того, что в 1983 г. он стал первым НПВС, разрешенным для безрецептурного применения у взрослых (под названием «Нурофен») в Великобритании, а через год — и в США [30]. В 1985 г. компания Boots за разработку ибупрофена была удостоена Королевской награды [35]. В 1994 г. суспензия ибупрофена («Нурофен для детей») была разрешена для безрецептурного отпуска в педиатрии.

Ибупрофен оказывает выраженное жаропонижающее, анальгезирующее и противовоспалительное действие. В большинстве исследований при лечении лихорадки у детей он проявлял равную активность с парацетамолом, а в некоторых исследованиях жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 7,5 мг/кг превосходил таковой парацетамола и АСК в дозах по 10 мг/кг. Он также значительно превосходит парацетамол по эффективности при приеме однократной дозы [36]. Кроме того, преимуществом ибупрофена перед парацетамолом в качестве средства для лечения лихорадки является большая продолжительность жаропонижающего эффекта, что позволяет сокращать общую дозу препарата.

По анальгезирующей активности ибупрофен превосходит парацетамол. Он оказывает анальгези-

рующий эффект уже в дозе 5 мг/кг, что обуславливает его применение для лечения тонзиллита, острого среднего отита и зубной боли.

Наряду с высокой эффективностью ибупрофен имеет значительные преимущества перед большинством других НПВС в отношении безопасности. По данному показателю он не уступает парацетамолу. В двойных слепых рандомизированных исследованиях частота побочных явлений при применении ибупрофена и парацетамола достоверно не отличалась и составляла соответственно 9% и 8% [37]. Аналогичные результаты были получены и в сравнительном анализе опубликованных сообщений о побочных эффектах ибупрофена и парацетамола при применении в дозах, рекомендованных для безрецептурного применения, на протяжении менее 7 дней у взрослых и детей. В нем было показано, что препараты статистически не отличаются ни по общей частоте побочных эффектов, ни по их частоте со стороны различных органов, ни по типу вызываемых неблагоприятных реакций [38]. Следует отметить, что при применении ибупрофена в дозе для безрецептурного применения не было ни одного сообщения о развитии мелены или желудочно-кишечного кровотечения, а также смертях или госпитализациях, обусловленных побочными явлениями препарата [38]. Все побочные явления препарата были легкой степени, носили обратимый при отмене характер и не требовали вмешательства медицинского персонала [38]. Частота развития побочных эффектов ибупрофена и парацетамола у детей в ряде небольших исследований представлена в таблице.

Безопасность ибупрофена была убедительно продемонстрирована и в крупномасштабном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем более 84 000 детей [39]. Риск госпитализации в связи с желудочно-кишечным кровотечением, почечной недостаточностью, анафилаксией или синдромом Рейя был одинаков в группах, получавших парацетамол и ибупрофен. Более того, у детей с высоким риском бронхиальной астмы (n=1879), принимавших противоастматические препараты, при применении ибупрофена наблюдалась тенденция к меньшей частоте госпитализаций и обращений к врачу, чем при применении парацетамола [29]. Поскольку исследование не включало контрольную группу, получавшую плацебо, не удалось определить, действительно ли парацетамол повышает краткосрочную заболеваемость бронхиальной астмой, а ибупрофен снижает ее. Однако в любом случае полученные данные свидетельствуют об относительной безопасности использования ибупрофена у детей, страдающих бронхиальной астмой.

В большом рандомизированном контролируемом исследовании Boston University Fever Study изучали риск серьезных побочных явлений при применении парацетамола и ибупрофена в качестве жаропонижающих средств у детей [40]. Не было выявлено

Таблица

Частота развития побочных эффектов при применении ибупрофена и парацетамола у детей в дозах, рекомендованных для безрецептурного применения *

Кол-во дней приема	Препарат	Доля пациентов с побочными эффектами, %	Кол-во пациентов с побочными эффектами	Кол-во пациентов в исследовании	Кол-во побочных эффектов	Максимальный возраст, годы	Данные литературы
<1	Ибупрофен	0	0	39	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Парацетамол	0	0	38	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Ибупрофен	0	0	20	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Парацетамол	0	0	8	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Ибупрофен	0	0	14	0	12	Moore et al. (1985)
<1	Парацетамол	0	0	11	0	12	Moore et al. (1985)
1	Ибупрофен	1	1	93	1	н/д	Van Esch et al. (1995)
1	Ибупрофен	18	6	34	6	4	Van Esch et al. (1995)
1	Парацетамол	22	8	36	8	4	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	4	3	78	3	12	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	3	2	60	2	12	Weippl et al. (1985 a)
2	Парацетамол	0	0	56	0	12	Weippl et al. (1985 b)
5	Парацетамол	0	0	32	0	15	Breese Hall et al. (1987)
5	Парацетамол	0	0	25	0	12	Thompson et al. (1987)

* по данным [38]; н/д — нет данных.

статистически значимых различий между препаратами по показателям госпитализации вследствие серьезных побочных явлений в целом и госпитализации вследствие бронхиальной астмы или целлюлита, а также по частоте посещений врача в связи с болью в животе или диспепсией. При использовании обоих препаратов не отмечено клинически значимых нарушений функции почек. Однако риск посещений врача в связи с бронхиальной астмой был значительно ($p=0,02$) ниже при лечении ибупрофеном (3%), чем парацетамолом (5,1%).

Согласно данным французских исследователей, переносимость ибупрофена у детей лучше, чем у взрослых пациентов [41]. Анализ применения препарата у детей первых 6 месяцев жизни с ОРВИ, проведенный румынскими исследователями, также продемонстрировал его высокую безопасность у данной категории пациентов [37]. При этом ибупрофен превосходил парацетамол по скорости наступления жаропонижающего эффекта и его продолжительности.

При применении ибупрофена у детей в дозах, рекомендованных для безрецептурного отпуска, не описано случаев синдрома Рейя, анафилаксии или острой почечной недостаточности [17, 39].

Важным достоинством ибупрофена по сравнению с АСК и парацетамолом является более широкий диапазон терапевтического действия и меньшая токсичность при передозировке [41]. По мнению ряда авторов, ибупрофен превосходит парацетамол

по безопасности как при острой, так и хронической передозировке. Тяжелые симптомы передозировки отмечаются лишь в случае приема детьми более 400 мг/кг ибупрофена в день, т.е. при превышении максимальной суточной дозы (40 мг/кг) в 10 раз [35]. В то же время при лечении парацетамолом риск хронической интоксикации существует даже при использовании максимальной суточной дозы (90 мг/кг) [35], а симптомы острой интоксикации могут наблюдаться в дозах, меньших, чем установленный порог токсичности препарата (140 мг/кг) [20, 21]. По данным Национальной информационной службы Великобритании по отравлениям, передозировка ибупрофена является относительно распространенным явлением, однако она крайне редко приводит к развитию серьезных побочных реакций [42]. В отличие от передозировки АСК и парацетамола при передозировке ибупрофена не включаются дополнительные патофизиологические механизмы, а только усиливаются свойственные ему фармакологические эффекты. Анализ 1033 случаев передозировки ибупрофена показал, что у 705 пациентов (65%) симптомы интоксикации полностью отсутствовали, у 199 (18%) наблюдались легкие симптомы и у 23 пациентов (2%) — умеренные симптомы [42].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что относительно безопасными анальгетиками в педиатрии являются парацетамол и ибупрофен. Они сопоставимы по

эффективности и переносимости, хотя, возможно, что соотношение эффективность/безопасность у ибупрофена несколько лучше, чем у парацетамола. Безусловным преимуществом ибупрофена перед парацетамолом является его большая безопасность при передозировке.

Е.А. Ушкалова

**БЕЗОПАСНОСТЬ АНАЛЬГЕТИКОВ У ДЕТЕЙ
ЛИТЕРАТУРА**

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2004, приложение № 14.

1. Calvani M. // *Recenti Prog. Med.* — 2000. — Vol. 91, № 12. — P. 675—680.
2. Reye's syndrome. Round Table Series 8. / Ed. Wood C. — London, 1988.
3. Soumerai S.B., Ross-Degnan D., Kahn J.S. // *Milbank Quarterly.* — 1992. — Vol. 70. — P. 55—182.
4. Reye syndrome — insights on causation and prognosis // *Arch. Dis. Child.* — 2001. — Vol. 85. — P. 351—353.
5. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. // *Фарматека.* — 2003. — № 1. — С. 74—79.
6. Hedenmalm K., Spigset O. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 58. — P. 265—274.
7. Anonymous. // *Lancet.* — 1986. — Vol. 11. — P. 737.
8. A.T.I. Arzneimittelinformation: Vom Verdacht zur Diagnose. — Berlin, 1998. — S. 5—14.
9. Larrey D., Pageaux G.P. // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — Suppl 2. — P. 12—21.
10. Spielberg S.P. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 63. — P. 468—471.
11. Ueshima Y., Tsutsumi M., Takase S. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20. — Suppl. 1. — P. 25A—28A.
12. Sauerwein R.W., Mulder J.A., Mulder L. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 65. — P. 1534—1539.
13. Zhang W., Parentau H., Greenly R.L. et al. // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1999. — Vol. 24. — P. 141—147.
14. O'Shea D., Davis S.N., Kim R.B., Wilkinson G.R. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 56. — P. 359—367.
15. Song B.J., Veech R.L., Saenger P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1036—1040.
16. Rumack B.H. // *Am. J. Dis. Child.* — 1984. — Vol. 138. — P. 428—433.
17. Lesko S.M., Mitchell A.A. // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 104. — E39.
18. Rivera-Penera T., Gugig R., Davis J. et al. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 300—304.
19. Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132. — P. 22—27.
20. Heubi J.E., Bien J.P. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 175—177.
21. Alander S.W., Dowd D., Bratton S.L., Kearns G.L. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2000. — Vol. 154. — P. 346—350.

22. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyher K.S. et al. // *Am. J. Emerg. Med.* — 1998. — Vol. 16. — P. 443—497.
23. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Caravati E.M. et al. // *Am. J. Emerg. Med.* — 1999. — Vol. 17. — P. 435—487.
24. Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132. — P. 22—27.
25. Dawson K.P., McIlvenny S., Quinn S., Harron D.W. // *Fam. Pract.* — 1996. — Vol. 13, № 2. — P. 179—181.
26. Martinez-Mir I., Garcia-Lopez M.G., Palop V. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 42. — P. 319—324.
27. Karakaya G., Kalyoncu A.F. // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4, № 1. — P. 13—21.
28. Barr R.G., Wentowski C.C., Curhan G.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169, № 7. — P. 836—841.
29. Lesko S.M., Louik C., Vezina R.M., Mitchell A.A. // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 109, № 2. — E20.
30. Rainsford K.D. // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 3—8.
31. Henry D., Lim L., Garia Rodriguez L. et al. // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1563—1566.
32. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 1353—1360.
33. Valat J.P., Flipo R.M. // *Presse Med.* — 2003. — Vol. 32, № 37. — Pt 2. — S29—32.
34. Kellstein D.E., Waksman J.A., Furey S.A. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 39. — P. 520—532.
35. Генне H.A. // *PMЖ.* — 2002. — Т. 10, № 18 (162). — С. 831—835.
36. Goldman R.D., Ko K., Linett L.J., Scolnik D. // *Ann. Pharmacother.* — 2004. — Vol. 38, № 1. — P. 146—150.
37. Генне H.A. // *Consilium Medicum.* — 2003. — Приложение № 1. — 2003. — С. 39—41.
38. Rainsford K.D., Roberts S.C., Brown S. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 345—376.
39. Lesko S.M., Mitchell A.A. // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 929—933.
40. Lesko S.M. // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 50—53.
41. Autret-Leca E. // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 9—12.
42. Volans G., Monaghan J., Colbridge M. // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 54—60.