

THE MODERN SITUATION OF CREATION, PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF CAPSULES

Report 1. Excipients at creation of capsules

M.B. Chubka, T.A. Groshovy, L.V. Vronska*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: the literary review of various types of excipients, in-use at the receipt of capsules shell material and encapsulated the masses is conducted

Key words: capsules, powder mass, excipients.

Рекомендована д-м мед. наук, проф. К.А. Посоховою

УДК 615.276.036

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ НІМЕСУЛІДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)©**І.О. Юрченко, В.П. Буряк***Запорізький державний медичний університет*

Резюме: у роботі розглянуто основні аспекти гепатотоксичності німесулід, нестероїдного протизапального лікарського засобу з групи інгібіторів циклооксигенази-2 за даними наукової літератури.

Ключові слова: гепатотоксичність, інгібітори циклооксигенази-2, німесулід.

Вступ. На сьогодні більше 55 тисяч сполук, у тому числі і ліків, є небезпечними для людей і тварин. Щорічно майже 1 млн людей страждає від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 тисяч вмирають від них. Гострі медикаментозні ураження печінки виявляють у близько 3 % госпіталізованих хворих. На першому місці знаходяться протитуберкульозні препарати, потім антибактеріальні, нестероїдні протизапальні, гормональні, цитостатичні, гіпотензивні, антиаритмічні засоби [3]. У Англії перше місце в етіології фульмінантної печінкової недостатності займає передозування саме нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), відтісняючи на другий план гострі вірусні гепатити. У США щорічно гострі отруєння НПЗЗ, що вимагають госпіталізації, реєструють з частотою більше 29 на 100 000 населення, в Ізраїлі – 57, у Великобританії – 200 [5, 7]. При цьому в 18-30 % випадків токсичність НПЗЗ була пов'язана з їх прийманням з терапевтичною метою, а в решті випадків – з суїцидальними спробами.

НПЗЗ являють собою велику та різноманітну групу ліків і належать до числа найбільш часто застосовуваних лікарських препаратів. В усьо-

му світі щодня НПЗЗ споживають близько 30 млн, а щорічно – більше 300 млн людей, причому тільки 1/3 пацієнтів отримує дані препарати за рецептом лікаря [4].

На жаль, більшість токсичних уражень печінки протікають приховано, клінічно їх важко відрізнити від інших захворювань печінки. Якщо лікарське ураження печінки вчасно не діагностоване і приймання ліків продовжується, тяжкість ураження значно зростає [12]. Загальна смертність при медикаментозному ураженні печінки складає близько 5 % [8]. При тяжких отруєннях смертність може досягати 19 % [3].

Мета роботи – вивчення даних наукової літератури, які стосуються головної побічної дії, а саме гепатотоксичності, відносно нового лікарського засобу з групи НПЗЗ німесулід.

Методи дослідження. Методи дослідження свідчать, що німесулід, 4-nitro-2-phenoxy-methanesulfoanilide (код за фармакотерапевтичною групою АТС M02AA), інгібітор циклооксигенази-2 [2], який характеризується швидким настанням ефекту [6], як яскравий сучасний представник даного класу лікарських засобів, має низку побічних ефектів. Одним з найбільш небезпечних

недоліків, як і у інших НПЗЗ, є його виражена гепато- і нефротоксичність [6]. Після перорального прийому німесулід добре абсорбується та найбільша концентрація його у плазмі спостерігається через 3-4 години. Зв'язується з білками плазми до 97,5 % препарату.

Печінка є головним органом метаболізму ксенобіотиків і схильна до їх токсичного впливу. Функціональною одиницею печінки є ацинус, що складається з трьох концентричних зон гепатоцитів, що знаходяться навколо портальної тріади (термінальна гілка комірної вени, печінкова артеріола і жовчна протока). Відомо, що ураження печінки ксенобіотиками мають свої топографічні особливості. У першій зоні ацинуса гепатоцити прилягають до портального тракту і отримують більшу кількість кисню та живильних речовин, порівняно з гепатоцитами другої і особливо третьої зони [10]. Перипортальні гепатоцити (зона 1) містять більше мітохондрій і в них інтенсивніше протікають енергетичні процеси, включаючи бета-окислення жирних кислот, обмін амінокислот і синтезу сечовини, глюконеогенез. Перивенозні гепатоцити (зона 3) містять менше мітохондрій, але більше ендоплазматичного ретикулуму, і в них більшою мірою, ніж у гепатоцитах першої і другої зон зосереджені процеси окислення і кон'югації ксенобіотиків. Проте в перивенозних гепатоцитах є дисбаланс між продукцією токсичних метаболітів та їх знешкодженням, оскільки глутатіонпероксидаза, ферменти кон'югації з глюкуроновою кислотою, глутатіоном, сульфатом експресуються слабше, ніж ізоформи цитохрому P450. Тому в гепатоцитах 3 зони утворюється більша кількість реакційно-здатних метаболітів ксенобіотиків і вони гірше знешкоджуються. Внаслідок особливостей метаболізму і кровопостачання гепатоцитів ураження печінки ксенобіотиками, як втім і інші види уражень (запальні, ішемічні), найчастіше впливають на гепатоцити перивенозної зони [15], які морфологічно розцінюються як центрлобулярні ураження. Звичайно, при таких ураженнях, тією чи іншою мірою задіяні і гепатоцити інших зон. Німесулід викликає переважно центрлобулярні ураження [9].

Результати й обговорення. Головним місцем метаболізму німесуліду є печінка, де його біотрансформація проходить різними шляхами, у тому числі за допомогою ізофермента цитохрому P450 (CYP)2C9. Відомо 16 метаболітів німесуліду [11]. Основний метаболіт – парагідроксипохідне має фармакологічну активність. Час напівжиття цього метаболіту в крові короткий (0,8 год), однак його константа утворення невелика й значно нижче константи абсорбції німесуліду. Метаболіти, виявлені в плазмі крові,

практично повністю кон'югуються. Період напіввиведення німесуліду становить 3,2-6 год. Виводиться переважно із сечею (близько 50 % прийнятої дози), лише 1-3 % виводиться в незміненому виді. Гідроксинімесулід є його основним метаболітом, що виявляють у сечі тільки у формі глюкуронідного кон'югату. Близько 29 % дози виводиться з калом після метаболізму.

За даними численних досліджень [13], німесулід знижує інтенсивність метаболізму в гепатоцитах печінки, виявляє роз'єднувальну дію на дихальний ланцюг. Німесулід також знижує рівні НАДН, НАДФН і глутатіону в гепатоцитах, однак дані ефекти не супроводжуються пероксидацією мембранних ліпідів. Як наслідок, порушується вироблення АТФ у мітохондріях гепатоцитів.

Експериментально встановлений вплив німесуліду на вміст внутрішньоклітинного кальцію у гепатоцитах. Так, через 5 год вміст останнього підвищується на $(258 \pm 49) \%$ [13], що спричиняє приєднання кальцій-кальмолулінового комплексу до різних біологічних мішеней і зміну їх активності.

Німесулід є сульфонамідом, і як наслідок, слабкою кислотою ($pK_a \approx 6,5$). А подібно до інших карбоксикислот [14], він може переправляти протони в мітохондріальний матрикс: незмінений німесулід проходить через внутрішню мітохондріальну мембрану до матриксу й у лужному середовищі дисоціює на протон і німесулід-аніон, який є негативно зарядженим, а тому може бути виділений звідти за допомогою електрофорезу. Подібно до аніонів жирних кислот німесулід здатний до багаторазового перетинання мембранного простору. Знаходячись у кислотному міжмембранному просторі, німесулід-аніон може знову протонуватися та повертатися до свого попереднього стану. Під час кожного свого проникнення до матриксу німесулід переміщує туди протон, таким чином зменшуючи мембранний потенціал мітохондрії. Перенесення електронів у дихальному ланцюзі асоційований зі зменшенням концентрації протонів у мітохондріальному матриксі та збільшенням їх у міжмембранному просторі мітохондрії. Паралельно з процесом некрозування спостерігається апоптоз також через порушення функції дихального ланцюга.

Загальними клінічними проявами отруєння можуть слугувати летаргія, нудота, блювання й біль в епігастральній ділянці. Ці симптоми зазвичай проходять при підтримувальному лікуванні. Можуть спостерігатися шлунково-кишкова кровотеча, артеріальна гіпертензія, анафілактичні реакції, пригнічення дихання. Біохімічно проявляється у підвищенні активності трансаміназ у сироватці крові.

При отруєнні німесулідом рекомендується симптоматичне й підтримувальне лікування [1]. Специфічного антидота не існує. Хворим, яких госпіталізували у стаціонар із симптомами отруєння німесулідом (протягом 4 год після його приймання або після приймання високої дози), рекомендується промивання шлунка, введення активованого вугілля (дорослим – 60-100 мг) і/або проносного засобу осмотичного типу. Необхідний регулярний контроль функції печінки й нирок. Даних про можливість виведення німесуліду за допомогою гемодіалізу немає. Але, з огляду на високий ступінь його зв'язування з білками плазми крові, можна припустити неефективність гемодіалізу, гемоперфузії, форсованого діурезу при передозуванні німесуліду.

Висновки. Таким чином, на підставі вище наведених даних можна зробити висновок, що на сьогодні накопичена велика кількість експериментальних даних стосовно токсичної дії німесуліду на клітини печінки, які спостерігаються за гострої та хронічної дії цього лікарського засо-

бу, також в науковій літературі є результати дослідження, що проведено на мембранному та молекулярному рівнях. Зроблено окремі спроби пояснити біохімічні механізми токсичного впливу німесуліду [11], хоча єдиної універсальної схеми ще не запропоновано. Невирішеною залишається проблема корекції патологічних змін при отруєнні німесулідом. Крім того, останнім часом увагу багатьох авторів привертає вивчення сумісної дії німесуліду та інших лікарських засобів з групи НПЗЗ, комбінованих лікарських засобів. Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА, European Medicines Agency) має намір підготувати керівництво для спеціалістів фармацевтичної галузі з методів виявлення потенціальної гепатотоксичності ліків ще до початку їх клінічних випробувань.

Через те, що наукова література не може пояснити повну біотрансформацію німесуліду в організмі людини, а також існує небагато даних щодо виявлення його метаболітів, ми вважаємо край необхідним проведення ґрунтовних досліджень в цьому напрямку.

Література

1. Дюкса М.Н. Побочные действия лекарственных средств / М.Н. Дюкса – М., 1983. – 590 с.
2. Насонов Е.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / Е.Л.Насонов, Е.С.Цветкова, Н.Л.Тов // Терапевт. архив, 1998.– № 5. – С.8-14.
3. Полунина Т.Е. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов / Т.Е.Полунина, А.В. Васильев, В.И.Фомичев // Терапевт. архив, 1994. – № 5. – С.79–80.
4. Щекина Е.Г. НПВС – проблемы безопасности / Е.Г. Щекина, С.М.Дроговоз, В.В. Страшный // Провизор, 2003. – №4. – С.10-12.
5. Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital / [Schiodt F.V., Rochling F.A, Casey D.L., Lee W.M.] // New England Journal of Medicine, 1997. – V. 337. – №16. – P.1112-1117.
6. Bianchi M. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee / M.Bianchi, M.Broggini // Drag., 2003. – №63 (suppl. 1). – P.37-46.
7. Bond G. R. Population-based Incidence and Outcome of Acetaminophen Poisoning by Type of Ingestion / G.R.Bond., L.K.Hite //Academic Emergency Medicine, 1999. –V. 6. – №11. – P.1115-1120.
8. Drug-induced liver disease: experiences of the Swiss Center for Adverse Drug Effects 1989-91/ [Werth B., Kuhn M., Hartmann K. et al.] //J. Suisse Med., 1993. – V. 123. – № 1. – P.203-206.
9. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases / [Van Steenberg W., Peeters P., De Bondt J. et al.] // Journal of hepatology, 1998. – №29(1). – P.135-141.
10. Oinonen T. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation / T.Oinonen, K.O. Lindros // Biochem. J., 1998. – V.329. – № 1. – P.17-35.
11. Rainsford K.D. Nimesulide-actions and Uses / K.D.Rainsford. – Birkhauser, 2005. – 433 p.
12. Sturgill M.G. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function / M.G.Sturgill, G.H.Lambert // Clin. Chem., 1997. – V. 43. – №8. – Pt 2. – P.1512-1526.
13. The Critical Role of Mitochondrial Energetic Impairment in the Toxicity of Nimesulide to Hepatocytes / [Mingatto F.E., Rodrigues T., Pigoso A.A. et al.]. – JPET, 2002. – Vol. 303. – Issue 2. – P.601-607.
14. Wieckowski M.R. Involvement of the dicarboxylate carrier in the protonophoric action of long-chain fatty acids in mitochondria / M.R.Wieckowski, L.Wojtczak // Biochemical and biophysical research communications, 1997. – №232(2). – P.414-417.
15. Zonal heterogeneity of hepatic injury following shock/resuscitation: relationship of xanthine oxidase activity to localization of neutrophil accumulation and central lobular necrosis / [Mayumi T., Chan C.K., Clemens M.G., Bulkley G.B.] // Shock., 1996. – №5(5). – P.324-32.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НИМЕСУЛИДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Юрченко, В.П. Буряк

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в работе рассмотрены основные аспекты гепатотоксичности нимесулида, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства из группы ингибиторов циклооксигеназы-2 по данным научной литературы.

Ключевые слова: гепатотоксичность, ингибиторы циклооксигеназы-2, нимесулид.

HEPATOTOXICITY OF NIMESULIDE (REVIEW LITERATURE)

I.O. Iurchenko, V.P. Buryak

Zapozizhzhia State Medical University

Summary: the basic aspects of hepatotoxicity of nimesulid, nonsteroidal antiinflammatory drug from the group of cyclooxygenase-2 inhibitors according to the scientific literature are considered in the article.

Key words: cyclooxygenase-2 inhibitors, hepatotoxicity, nimesulid.