

Н.І. Волощук, к.м.н., О.О. Пентюк, проф.

РОЛЬ СТАТЕВИХ ВІДМІННОСТЕЙ В ГАСТРОТОКСИЧНІЙ ДІЇ ДЕЯКИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Вінницький національний медичний університет

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є лідером продаж на світовому фармацевтичному ринку. Проте навіть короточасний прийом НПЗЗ може викликати серйозні побічні ефекти, які становлять загрозу здоров'ю і життю пацієнтів. Одним з небезпечних побічних ефектів НПЗЗ є ураження слизової оболонки шлунка. Вони виявляються приблизно у 70% хворих, які приймають НПЗЗ протягом 1,5 міс і більше. Дані щодо ролі статевих чинників у розвитку гастротоксичності НПЗЗ є суперечливими. Частина дослідників [1, 2] вважають чоловічу стать фактором ризику гастропатій. Так, за даними [1], частота гастропатій після прийому НПЗЗ є дещо більшою у чоловіків (27,7%), ніж у жінок (20,8%). Ці ж автори в іншій публікації [3] наводять дані про деяке переважання НПЗЗ-гастропатій у жінок. Інші автори [4] вважають, що стать сама по собі не є фактором ризику НПЗЗ-гастропатій, а переважання жінок над чоловіками (співвідношення 2-3:1) пояснюється більш частим вживанням жінками НПЗЗ. На нашу думку, причиною розбіжностей даних літератури щодо статевих відмінностей в гастротоксичності НПЗЗ може бути неврахування вікового фактору, адже статеві відмінності, особливо у жінок, значною мірою пов'язані з віковими особливостями продукції статевих гормонів. В літературі відсутні дані щодо ролі гормональних механізмів в формуванні статевих відмінностей в чутливості до гастротоксичної дії НПЗЗ.

Раніше нами було показано, що для більшості НПЗЗ існують статеві відмінності в їх фармакологічній активності [5]. Так, диклофенак, німесулід, індометацин, піроксикам, це-

лекоксиб, аспірин та ін. виявляють більш виразну та тривалу знеболюючу дію у самок шурів у порівнянні із самцями [5]. Водночас для амізону, бензофуракаїну, мелоксикаму, еторикоксибу не виявляється статевих відмінностей в анальгетичному ефекті. Залишається невідомим, в якій мірі наявність чи відсутність статевих відмінностей в фармакологічній дії НПЗЗ узгоджується зі статевою різницею в гастротоксичності, як і роль статевих гормонів в гастротоксичності НПЗЗ.

Метою нашої роботи було дослідити наявність статевих відмінностей в гастротоксичній дії диклофенаку натрію, німесуліду, цецекоксибу (для яких притаманні статеві відмінності в фармакодинаміці), а також еторикоксибу і мелоксикаму (для яких не знайдені статеві відмінності фармакологічного ефекту) та оцінити вплив гонадектомії на гастротоксичну дію зазначених НПЗЗ.

Матеріали і методи

Експерименти виконані на 196 статевозрілих (3,5 міс) білих нелінійних самках та самцях шурів. Естральний цикл самок визначали за допомогою вагінальних мазків. В дослід тварин брали в фазі проєструсу. Дослідження виконували осінню, у другій половині дня. Кастрацію (тестектомію та оваріектомію) проводили оперативним шляхом згідно загальноприйнятих методик. Гастротоксичність НПЗЗ визначали через 21 день після виконання гонадектомії. Препарати: диклофенак ("Вольгарен", Novartis) 5 мг/кг, німесулід ("Німесіл", Menarini Group) 15 мг/кг, цецекоксиб ("Целебрекс", Pfizer) 20 мг/кг, еторикоксиб ("Arcoxia", Merk&Co., Inc.) 10

мг/кг та мелоксикам ("Мо-валіс", Boehringer Ingelheim) 30 мг/кг вводили внутрішньошлунково в дозах, близьких до середніх терапевтичних, один раз в день на протязі від 5 (диклофенак) до 7 (решта препаратів) днів. Стан слизової оболонки шлунку оцінювали візуально. Дефекти слизової оболонки діаметром 1-2 мм відносили до виразок першого ступеня важкості, 2-3 мм - до другого, а більше 3 мм - до третього ступеня. Перфоративні та пенетруючі в сусідні органи виразки відносили до пошкоджень четвертого ступеню важкості. Крововиливи та поодинокі ерозії до уваги не приймали. Множинність пошкодження оцінювали як середню кількість виразок на одну тварину. Важкість виразок розраховували як середню суми добутоків (кількість виразок $\times$ ступінь важкості).

Результати та обговорення

При дослідженні гастротоксичності (табл. 1) було встановлено, що множинність та важкість ураження шлунку під впливом диклофенаку, німесуліду та цецекоксибу була більшою у самців шурів у порівнянні із самками в 1,6; 2,3 та 2,5 рази, відповідно. Найбільшу гастротоксичність виявляв диклофенак, який викликав перфоративні та пенетруючі виразки у більшості тварин, особливо чоловічої статі, та загибель частини тварин. Цецекоксиб виявився менш токсичним, ніж диклофенак, проте він також викликав загибель 1 шура з групи самців. За показником множинності та важкості виразко-вого ураження цецекоксиб переважав німесулід, який не спричиняв загибелі тварин на протязі 7 днів експерименту, і був найменш токсичним. У всіх самок шурів німесулід не викликав важких виразок (II, III та IV ступенів) і лише у 3 самок - поодинокі виразки I ступеня. В той же час у всіх самців були виявлені виразки I ступеня важкості, а у деяких - II ступеня.

Гонадектомія приводила до статистично значущої інверсії гастротоксичності зазначених препаратів. Зокрема, гонадектомія самців викликала значне зменшення гастротоксичності НПЗЗ, а кастрація самок, навпаки, її зростання. Так, у самців шурів після гонадектомії множинність ураження шлунку під дією диклофенаку, німесуліду та це-

Таблиця 1
Ступінь гастротоксичності диклофенаку натрію, німесулід та
целекоксибу у щурів різної статі ($M \pm m$, $n=7-10$)

Характер досліджу	САМЦІ		САМКИ	
	множинність	важкість	множинність	важкість
ДИКЛОФЕНАК, 5 мг/кг				
Інтактні тварини	20,43±1,94	2,05±0,06	12,29±1,70*	1,57±0,06*
Гонадектомія	8,20±2,05#	0,82±0,20#	15,00±0,36*#	1,25±0,18*
НІМЕСУЛІД, 15 мг/кг				
Інтактні тварини	7,29±1,84	1,10±0,12	3,14±0,77*	0,88±0,14
Гонадектомія	5,20±1,02	0,88±0,15	4,90±1,09	2,18±0,35*#
ЦЕЛЕКОКСИБ, 20 мг/кг				
Інтактні тварини	6,50±1,60	1,31±0,17	2,64±0,87*	0,85±0,25
Гонадектомія	2,10±0,72#	0,82±0,31	4,70±0,87*	1,62±0,16*#

Примітки: в цій та табл.2 1.* - статистично вірогідна різниця ($P<0,05$) між самцями та самками;
2. # - $P<0,05$ між кастрованими і некастрованими щурами.

Таблиця 2
Ступінь ульцерогенної дії мелоксикаму та еторикоксибу у самців та
самок щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Характер досліджу	САМЦІ		САМКИ	
	множинність	важкість	множинність	важкість
МЕЛОКСИКАМ, 10 мг/кг				
Інтактні тварини	9,00±1,65	1,26±0,07	7,00±0,52	1,25±0,08
Гонадектомія	8,29±0,94	1,17±0,05	9,57±1,0#	1,15±0,04
ЕТОРИКОКСИБ, 30 мг/кг				
Інтактні тварини	7,00±2,47	1,27±0,08	6,50±2,20	1,19±0,14
Гонадектомія	6,00±1,24	1,17±0,04	8,20±1,30#	1,42±0,14

лекоксибу зменшувалась в 2,5; 1,4 та 3,1 рази, відповідно, а важкість - в 2,5, 1,25 та 1,6 рази, відповідно. При цьому, якщо за показником множинності уражень найбільш токсичним для кастрованих самців залишався диклофенак, в порівнянні з німесулідом і целекоксибом, то за важкістю ураження шлунку відбулося вирівнювання токсичності цих препаратів. У самок після гонадектомії множинність ураження шлунку в порівнянні з некастрованими тваринами зростала, відповідно, в 1,3; 1,5 та 1,8 рази, і за цим показником диклофенак залишався більш токсичним, ніж німесулід чи целекоксиб. Інакше впливала кастрація самок на важкість ураження шлунку під впливом диклофенаку: вона мала тенденцію до зниження, тоді як під впливом німесуліду та целекоксибу, навпаки, зростала і стала перевищувати таку у диклофенаку, який поряд з індометацином вважається найбільш гастротоксичним серед НПЗЗ.

Мелоксикам та еторікоксиб не виявляли статистично значимих статевих відмінностей в гастротоксичній дії (табл. 2). Можна відмітити лише тенденцію до деякого переважання їх токсичності у самців щурів. Гонадектомія викликала тенденцію до зменшення гастротоксичності мелоксикаму та еторикоксибу у самців щурів, водночас вірогідно збільшувала ульцерогенність цих препаратів у самок за показником множинності виразкових уражень. Однак кастрація самців та самок фактично не впливала на важкість виразкових уражень шлунку.

На нашу думку, однією з причин переважання гастротоксичності диклофенаку, німесуліду та целекоксибу у тварин чоловічої статі може бути статево-специфічна експресія ферментів цитохрому P450 2C, які є головними метаболізаторами цих препаратів і викликають утворення низки метаболітів, серед яких є як фармакологічно неактивні, так і ре-

акційноздатні метаболіти, що мають цитотоксичні властивості [6, 7]. В наших дослідженнях [5] було показано, що маркерні активності ферментів підроддини P450 2C (амідопирин-N-деметилазна, індо-метацин-О- та напроксен-О-деметилазна) в печінці самців переважають такі у самок в 2,65; 1,90 та 1,88 рази, відповідно. Ще одним доказом більш інтенсивного метаболізму цих НПЗЗ у самок є більш швидка елімінація незміненої форми диклофенаку та німесуліду з крові самців, ніж з крові самок, про що свідчить коротший період напіввиведення та більший кліренс цих препаратів у самців щурів порівняно з самками [5]. Тому можна припустити, що у самців може утворюватись більша кількість токсичних метаболітів, які і обумовлюють статеві відмінності.

На відміну від диклофенаку, німесуліду та целекоксибу, метаболізм еторикоксибу і мелоксикаму каталізується в значній мірі ферментами підроддини цитохрому P450 3A [8, 9], для яких в меншій мірі притаманний статевий диморфізм експресії. Ці препарати не проявляли значущих статевих відмінностей в фармакодинаміці і, водночас, не виявляли статевої різниці і в ульцерогенній дії.

Інше можливе пояснення наявності статевих відмінностей в гастротоксичності НПЗЗ, зокрема більшої стійкості самок - безпосередній вплив естрогенів на слизову оболонку шлунку. Відомо, що жіночі статеві гормони є потужними антиоксидантами, тому вони захищають шлунок самок від ураження НПЗЗ, в механізмі якого чималу роль відіграють процеси окислювального стресу [10]. Тестостерон, навпаки, проявляє прооксидантні властивості, тому шлунок самців виявляється значно більш вразливим до пошкоджуючої дії НПЗЗ [11]. Видалення статевих залоз (гонадектомія) призводить до інверсії статево-специфічних відмінностей в ульцерогенній дії, тобто втрачається захисна активність естрогенів і прооксидантна здатність тестостерону, що веде до зростання гастротоксичності диклофенаку, німесуліду і целекоксибу у кастрованих самок і до зменшення такої у кастрованих самців. Ще одним чинником різної резистентності самок і самців до дії НПЗЗ може бути неоднаковий вплив ест-

рогенів та андрогенів на метаболічні процеси в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, зокрема на синтез глікозаміногліканів, які захищають їх від дії пошкоджуючих факторів. При цьому не можна виключити, що вплив кастрації на гастротоксичність НПЗЗ здійснюється і через модуляцію їх метаболізму ферментами підроддини цитохрому P450 2C, експресія яких регулюється статевими гормонами [12]. Тому, можливо, кастрація приводить до нівелювання статевих відмінностей в біотрансформації зазначених НПЗЗ, а відтак і в їх гастротоксичності через утворення реакційноздатних метаболітів. Проте результати наших досліджень не можуть бути пояснені лише одним з

цих механізмів. Вочевидь, мають місце одночасно обидва вказані механізми.

Висновки

1. Препарати, що мають статевий диморфізм фармакодинаміки (диклофенак натрію, німесулід та celecoxib), виявили також статистично вірогідні відмінності у здатності пошкоджувати слизову оболонку ШКТ. А саме, гастротоксичність у самців шурів переважала таку у самок.
2. Мелоксикам та еторикоксиб, які не мали відмінностей у фармакологічному ефекті між самцями та самками, не показали і відмінності у гастротоксичності.
3. Гонадектомія у самців шурів приводила до зменшення гас-

труктури як за показником множинності, так і за важкістю. Найбільшу множинність ураження виявив диклофенак, за важкістю ураження шлунку відбулося вирівнювання токсичності досліджуваних препаратів.

4. У кастрованих самок множинність ураження шлунку зростала під дією всіх препаратів, проте важкість ураження підвищувалась лише під впливом німесуліду та celecoxibu, водночас для диклофенаку найбільш небезпечний показник виразкоутворення — важкість виразкового ураження шлунку проявив тенденцію до зниження.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — №4. — С. 34–39.
- 2 Коваленко В.Н. Лечение и профилактика НПВП-гастропатий // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — №2. — С. 14–17.
- 3 Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 1) // Клиническая медицина. — 2000. — №3. — С. 4–7.
- 4 Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарянц М.Л. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечение, профилактика // Клинич. мед. — 2001. — №3. — С. 4–7.
- 5 Волошук Н.И., Пентюк А.А., Дурнев А.Н. Половые различия антиноцицептивного эффекта некоторых ненаркотических анальгетиков у крыс: роль биотрансформации // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — №4. — С. 56–60.
- 6 Sandberg M., Yasar U., Stromberg P., et al. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 54, N4. — P. 423–439.
- 7 Daly A.K., Aithal G.P., Leathart J.B., et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, N1. — P. 272–281.
- 8 Chesne C., Guyomard C., Guillouzo A., et al. Metabolism of meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4. // Xenobiotica. — 1998. — Vol. 28, N1. — P. 1–13.
- 9 Kassahun K., McIntosh I.S., Shou M., et al. Role of human liver cytochrome P4503A in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor // Drug Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29, N6. — P. 813–820.
- 10 Vina J., Sastre J., Pallardo F.V., et al. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens // Free Radic. Res. — 2006. — Vol. 40, N12. — P. 1359–1365.
- 11 Караченцев А.Н., Мельченко И.А. Влияние половых гормонов на пероксидацию липидов в аорте крыс // Экспер. клинич. фармакол. — 1997. — Т. 60, №6. — С. 13–16.
- 12 Lindell M., Lang M., Lennernas H. Expression of genes encoding for drug metabolising cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein in the rat small intestine; comparison to the liver // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. — 2003. — Vol. 28, N1. — P. 41–48.

Н.И. Волошук, А.А. Пентюк

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ОТЛИЧИЙ В ГАСТРОТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Диклофенак натрия, нимесулід и celecoxib выявили достоверно большее гастротоксическое действие у самцов половозрелых крыс по сравнению с самками, в то время как гастротоксическое действие мелоксикама и еторикоксиба не имело половой зависимости. Гонадектомия самок крыс вызывала усиление гастротоксичности всех препаратов, а кастрация самцов приводила к ее снижению.

N.I. Voloschuk, O.O. Pentuk

ROLE OF SEX DIFFERENCES IN GASTROTOXICITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Diclofenac sodium, nimesulid and celecoxib exerted gastrototoxic effects which was more significant in adult male rats than in female rats. Meloxicam and etoricoxib did not show sexual differences in their gastrototoxic action. Gonadectomy of female rats increased the gastrototoxicity of all drugs, while castration of male rats resulted to decrease of gastrototoxicity.