

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФЕНТАНИЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

И. М. Иванов<sup>1</sup>, М. С. Вахвияйнен<sup>2</sup>, Е. И. Строкина<sup>2</sup>, А. С. Никифоров<sup>1</sup>,  
Н. Г. Венгерович<sup>1</sup>, А. М. Колесников<sup>1</sup>

Токсические и лекарственные поражения печени имеют широкое распространение в популяции. В случае, если они протекают с выраженным нарушением функций печени, эффективность и безопасность целого ряда лекарственных препаратов, метаболизируемых в печени, может существенным образом изменяться. На модели хронического токсического поражения печени N-нитрозодиметиламином в опытах на крысах проведено исследование анальгетического и токсического эффектов опиоидного анальгетика фентанила при его внутримышечном введении. Установлено, что на фоне тяжелого поражения печени у крыс, среднеэффективные дозы препарата по анальгезии не изменялись. Токсичность анальгетика по критерию утраты животными постурального рефлекса также не изменялась ( $p = 1,00$ ). Полученные данные могут указывать на то, что печеночный метаболизм не является ключевым фактором биотрансформации фентанила в организме. Фентанил может быть альтернативой другим опиоидным анальгетиками у пациентов с циррозом печени.

**Ключевые слова:** токсический гепатит; цирроз печени; безопасность опиоидных анальгетиков; N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид; N-нитрозодиметилламин; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в число основных причин смерти среди пациентов в экономически развитых странах входят тяжёлые заболевания выделительной системы, наиболее распространенное из которых — цирроз печени [2]. Причинами возникновения заболевания являются хроническая алкогольная интоксикация (до 50 – 80 % случаев) и последствия вирусных гепатитов В, С и D (30 – 40 %). В настоящее время отмечена тенденция к росту заболеваемости циррозом печени, склонность к хроническому, затяжному и рецидивирующему его течению [1].

Печень как основной орган биотрансформации ксенобиотиков играет неодинаковую роль в метаболизме опиоидов различной химической структуры. В частности, фармакокинетика морфина, декстропропаксифена, пентазоцина, трамадола и альфентанила изменяется у пациентов с циррозом печени за счет снижения клиренса этих препаратов [7].

Для многих опиоидов, в том числе фентанила (N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид) и его производных, характерен эффект “первого прохождения”, что указывает на потенциально высокое влияние нарушений детоксицирующей функции

печени на эффективность препаратов этой группы, что подтверждается в клинической практике [8]. В то же время нарушения функции печени практически не влияют на фармакокинетику и эффективность суфентанила и ремифентанила [7].

В доступной литературе отсутствуют убедительные экспериментальные данные, характеризующие вопрос изменения эффективности и токсичности фентанила при нарушении детоксицирующей функции печени. Вместе с тем при хронических поражениях печени по-прежнему недостаточно изучены возможные изменения фармакологической активности и токсичности опиоидных анальгетиков.

В этой связи целью настоящей работы являлось исследование эффектов фентанила при его внутримышечном введении на модели цирроза печени, вызванного хроническим введением N-нитрозодиметиламина (НДМА) в опытах на крысах.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 140 белых беспородных крысах-самцах массой 220 – 280 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская обл.). Для моделирования токсического поражения печени НДМА (99,9 % раствор, Sigma) разводили дистиллированной водой и вводили крысам в дозе 10 мг/кг в 0,1 мл внутривенно 3 раза в неделю в течение 3 недель [5]. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор.

В период курсового введения НДМА оценивали общее состояние животных и динамику изменения массы тела. Регистрировали частоту и сроки гибели опытных животных. После завершения курса введения

<sup>1</sup> ФГБУ “Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины” Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

<sup>2</sup> ООО “Инновационная фармацевтическая компания “СильверФарм”, Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 45А.

НДМА для характеристики тяжести поражения исследовали биохимические показатели плазмы крови и определяли продолжительность барбитуратного сна [3]. Моделирование барбитуратного сна проводили с помощью внутримышечного введения фенobarбитала (Nantong Jinghua Pharmaceutical Co., Китай) в дозе 60 мг/кг (растворитель — 80 % пропиленгликоль).

После моделирования у крыс поражения печени и установления тяжести поражения на основе данных барбитуратного сна и биохимических показателей плазмы крови проводили сравнительную оценку эффектов фентанила при внутримышечном введении здоровым животным и крысам с НДМА-индуцированным циррозом печени. Регистрировали время развития и продолжительность анальгетического эффекта препарата в тесте “вытирание глаз”, время развития замирания и кататонических нарушений.

Тест “вытирания глаз” рассматривается в качестве модели для изучения тригеминальной боли и является высокочувствительным к опиоидам и антидепрессантам у крыс [9].

Методика теста “вытирание глаз” заключалась в нанесении 1 капли 5 М раствора NaCl на глаз животному и регистрации количества “умываний” за 30 с. Критерием полного анальгетического эффекта считали отсутствие “умываний” в течение 30 с. Интактные животные совершали в среднем ( $12,5 \pm 2,1$ ) “умываний” за период наблюдения.

В качестве критерия оценки токсического действия препарата рассматривали эффект утраты животными постурального рефлекса. Регистрировали время развития и продолжительность сохранения эффекта.

Биохимические исследования плазмы крови выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе BioScan (Mediwatch UK Ltd, Великобритания) с использованием программ для анализа крови крыс.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета Statistica. 10 (StatSoftInc, 2011). Проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения цен-

тральных параметров групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проводили оценку тяжести поражения печени, вызванного курсовым введением НДМА, в опытах на крысах. Летальность животных в модели НДМА-индуцированного цирроза составила 38 %. Средние сроки гибели составили ( $12,78 \pm 0,18$ ) сут после начала введения НДМА.

В табл. 1 представлены результаты биохимического исследования плазмы крови крыс через 3 недели после начала курсового внутрибрюшинного введения НДМА.

Проведенные исследования показали, что после курсового введения НДМА содержание билирубина в плазме крови животных в 18 – 20 раз превышало аналогичный показатель животных контрольной группы. Также отмечали статистически значимое увеличение АЛТ и АСТ в 1,5 – 2 раза, по сравнению с контролем.

На следующем этапе проводили оценку детоксикационной функции печени посредством измерения интегрального показателя — времени барбитуратного сна. Результаты представлены в табл. 2.

Показано достоверное сокращение сроков развития и увеличение продолжительности барбитуратного сна у животных в группе курсового введения НДМА в сравнении с показателями контрольной группы. Полученные данные в сочетании с результатами биохимического исследования свидетельствовали о нарушении биотрансформирующей функции печени у крыс после курсового внутрибрюшинного введения НДМА.

Разработанную экспериментальную модель цирроза печени применяли при проведении сравнительного изучения эффектов фентанила у животных с экспериментальной патологией печени и у контрольных животных.

Таблица 1. Биохимические показатели плазмы крови крыс через 3 недели после начала курсового внутрибрюшинного введения НДМА ( $M \pm m, n = 10$ )

Показатель/группа	Контроль (физиологический раствор)	НДМА
АЛТ, ед/л	$73,30 \pm 10,61$	$147,62 \pm 54,72^*$
АСТ, ед/л	$132,51 \pm 16,07$	$271,19 \pm 25,47^*$
Мочевина, ммоль/л	$3,53 \pm 0,39$	$3,81 \pm 0,68$
Креатинин, мкмоль/л	$56,24 \pm 2,87$	$57,32 \pm 4,07$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$0,28 \pm 0,11$	$3,74 \pm 0,47^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$0,32 \pm 0,67$	$6,03 \pm 1,40^*$
Глюкоза, ммоль/л	$8,29 \pm 0,51$	$7,01 \pm 1,12^*$
ЛДГ, ед/л	$259,81 \pm 92,58$	$305,33 \pm 88,55$
Общий белок, г/л	$63,90 \pm 3,46$	$60,21 \pm 10,29$

\* Различия в сравнении со значениями контрольной группы статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Продолжительность бокового положения (времени сна) у крыс с НДМА-индуцированным циррозом печени после внутривенного введения фенобарбитала ( $M \pm m, n = 10$ )

Группа	Время развития признаков, мин	
	утрата рефлекса переворачивания	продолжительность бокового положения
Контроль	44,98 ± 2,03	39,05 ± 4,30
НДМА	21,03 ± 2,00*	154,61 ± 1,61*

\* Различия в сравнении со значениями контрольной группы статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Среднеэффективные дозы по основным эффектам фентанила, полученные в ходе исследования, представлены в табл. 3. В табл. 4 приведены показатели анальгетической активности при внутримышечном введении анальгетика в дозе 10 мкг/кг (1 ЕД<sub>50</sub>) в тесте “вытирание глаз”, а в табл. 5 — время наступления и продолжительность эффектов после введения анальгетика в дозе 1 ЕД<sub>99</sub> по длительности бокового положения.

Отмечали, что среднеэффективные дозы фентанила для животных после курсового введения НДМА были несколько ниже, чем аналогичные показатели в контрольной группе, однако выраженность этих различий не достигала статистической значимости.

При сравнении выраженности анальгетического и токсического эффектов фентанила у крыс с экспериментальной патологией печени и у контрольных животных статистически значимых различий в сроках наступления эффектов и длительности их сохранения не выявлено.

В отношении применения опиатов при циррозе печени существует определенная клиническая настороженность. В частности, показано усугубление печё-

Таблица 4. Анальгетическая активность фентанила при внутримышечном введении крысам с экспериментальной патологией печени в тесте “вытирание глаз” (через 10 мин после введения) ( $M \pm m, n = 8$ )

Группа	Количество элементов поведения (вытирание глаз), среднее в группе	Количество животных, у которых наблюдали полную анальгезию
Интактные	12,59 ± 2,10	0/8
Контроль	2,94 ± 1,16*	4/8
НДМА	3,29 ± 1,12*	4/8

\* Различия в сравнении со значениями интактной группы статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Таблица 5. Время наступления и продолжительность токсических эффектов после внутримышечного введения фентанила в дозе 1 ЕД<sub>99</sub> крысам с экспериментальной патологией печени ( $M \pm m, n = 8$ )

Группа	Время развития признаков интоксикации, мин			
	замирание	кататония	боковое положение	восстановление рефлекса переворачивания
Контроль	25,34 ± 0,85	178,02 ± 0,93	235,65 ± 1,12	269,72 ± 4,03
НДМА	25,80 ± 1,06	179,41 ± 2,41	240,09 ± 2,23	267,34 ± 5,47

Таблица 3. Среднеэффективные дозы фентанила при внутримышечном введении крысам с экспериментальной патологией печени, мкг/кг ( $M \pm m, n = 36$ )

Группа	Анальгезия в тесте “вытирание глаз”	Кататония	Боковое положение
Контроль	25,09 ± 1,36	53,17 ± 12,11	66,01 ± 16,65
НДМА	24,31 ± 1,43	52,96 ± 12,03	64,86 ± 16,32

ночной энцефалопатии при применении опиоидных анальгетиков в рекомендованных дозах, а также изменение их анальгетических свойств [8].

Ввиду отсутствия данных масштабных клинических исследований и соответствующих клинических руководств с основательной доказательной базой, общей рекомендацией является увеличение интервалов дозирования и снижение эффективных дозирования опиоидных анальгетиков у пациентов с циррозом печени. Особенности дозирования сочетают с постоянным контролем ранних признаков передозировки с последующей немедленной отменой препарата в случае выявления признаков развивающейся энцефалопатии [4]. Такая практика существует, несмотря на существенные различия в путях метаболизма различных опиоидов, в этих условиях выбор опиоидного анальгетика для обезболивания конкретного пациента с нарушениями выделительной функции организма может основываться уже не столько на терапевтической эффективности, сколько на особенностях метаболизма.

Структурные различия между представителями группы опиоидов — объект современных исследований в сфере системы опиоидного метаболизма, таким образом, первоочередной целью является изучение изменчивости эффективности, безопасности и переносимости конкретных опиоидов у пациентов с различными заболеваниями выделительной системы [6].

В настоящем исследовании на модели НДМА-индуцированного цирроза печени в опытах на крысах исследована анальгетическая активность и токсичность опиоидного анальгетика — фентанила.

Выраженные нарушения детоксицирующей функции печени подтверждены данными биохимического профиля плазмы крови (уровни прямого и непрямого билирубина плазмы, активности ферментов печени АЛТ и АСТ), а также удлинением времени “барбитуратного сна”.

Установлено, что анальгетическая активность и токсичность фентанила у животных с экспериментальным циррозом существенно не отличается от показателей контрольной группы (здоровые животные). Полученные данные могут указывать на то, что печеночный метаболизм не является ключевым фактором биотрансформации фентанила в организме. Фентанил может служить альтернативой другим опиоидным анальгетиками у пациентов с циррозом печени.

## ВЫВОДЫ

1. Курсовое внутрибрюшинное введение НДМА крысам (3 раза в неделю в течение 3 недель) приводит к формированию экспериментальной патологии печени, которая характеризуется 4-кратным увеличением продолжительности “барбитуратного сна”, тяжелым нарушением детоксицирующей функции печени, ярко выраженными изменениями биохимических маркеров цирроза (АЛТ, АСТ, прямой и общий билирубин).

2. Среднеэффективные дозы, скорость наступления и продолжительность как обезболивающего, так и ток-

сического эффектов фентанила при внутримышечном введении крысам с экспериментальной патологией печени (с тяжелым нарушением детоксицирующей функции печени) значимо не изменяются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Хазанов, *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, № 16, 11 – 18 (2006).
2. И. И. Садовникова, *Рос. мед. ж.*, № 5, 37 – 43 (2003).
3. С. В. Чепур, В. Н. Быков, М. А. Юдин и др., *Биомедицина*, № 1, 16 – 28 (2012).
4. F. Imani, M. Motavaf, S. Safari, et al., *Hepat. Mon.*, Vol. 14, doi: 10.5812, (2014).
5. H. Tsukamoto, M. Matsuoka, S. W. French, *Semin. Liver Dis.*, 10, 56 – 65 (1990).
6. H. S. Smith, *MayoClin. Proc.*, 84, 613 – 624 (2009).
7. I. Tegeder, J. Lotsch, G. Geisslinger, *Clin. Pharmacokinet.*, Vol. 37, 17 – 40 (1993).
8. N. Chandok, *MayoClin. Proc.*, 85, 451 – 458 (2010).
9. R. Farazifard, F. Safarpour, V. Sheibani, et al., *Brain. Res. Protoc.*, 16, 44 – 49 (2005).

Поступила 25.01.17

## STUDYING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PHENTANYL ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF LIVER CIRRHOSIS IN RATS

I. M. Ivanov<sup>1</sup>, M. S. Vakhviyainen<sup>2</sup>, E. I. Strokina<sup>2</sup>, A. S. Nikiforov<sup>1</sup>,  
N. G. Vengerovich<sup>1</sup>, and A. M. Kolesnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, ul. Lesoparkovaya 4, St. Petersburg, 105043 Russia

<sup>2</sup> Innovative Pharmaceutical Company “SilverPharm” Ltd., Industrialnyi prosp. 45a, St. Petersburg, 195279 Russia

Toxic and drug-induced injuries of liver are wide-spread in population. In case of their course with obvious liver dysfunction, the effectiveness and safety of a number of various drugs metabolized in the liver can be considerably changed. In this work, the analgesic and toxic effects of N-(1-phenylethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropane amide (phentanyl) upon intramuscular administration have been studied on a model of chronic toxic injury of liver with N-nitrosomethylamine in rats. It was established that, on the background of acute liver injury in rats, the middle-effective doses of phentanyl according to its analgesic properties remained unchanged. The drug toxicity according to the postural reflex loss criterion was also not changed ( $p = 1.00$ ). The obtained data may indicate that hepatic metabolism is not a key factor in the biotransformation of phentanyl in rat organism. Therefore, phentanyl can probably be used as an alternative opioid analgesic in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** toxic hepatitis; cirrhosis; opioid analgesics; safety, N-(1-phenylethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropane amide; phentanyl; rats.