

ЭФФЕКТЫ ФЕНТАНИЛА В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ

*Н.Е. Лебедева¹, Т.В. Головкина¹, Е.Н. Горбатова²,
О.В. Полехина², Е.Б. Бурлакова³*

¹ Московский Государственный Университет, Москва

² Федеральное Государственное Унитарное Предприятие
Государственный научно-исследовательский институт
органической химии и технологии, Москва

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
РАН, Москва

Фентанил в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ М изменяет двигательную активность инфузорий-спиростом. У крыс вещество в дозе $1,7 \cdot 10^{-14}$ мг/кг увеличивает порог болевой чувствительности. Атагонист фентанила налоксон способствует появлению фентаниловой анальгезии.

It is shown in the article that fentanyl at concentration of $1 \cdot 10^{-13}$ M modifies locomotor activity of infusoria Spirostoma. This compound in the dose of $1,7 \cdot 10^{-14}$ mg/kg increases pain sensitivity threshold. Naloxone as the antagonist of fentanyl promotes emergence of fentanyl analgesia.

Фентанил – синтетический наркотический анальгетик. Синтезирован в 1964 г. Препарат в 100–400 раз активнее морфина. Латентный период действия зависит от пути введения и равен 2–10 мин. Продолжительность эффекта 30–45 мин. Лекарство применяется в медицине для вводного наркоза, нейролептоанальгезии. Вызывает привыкание и пристрастие [1].

Из данных литературы известно, чтобы получить анальгетический эффект, но избежать привыкания и пристрастия, морфин вводят в ультрамалых дозах в сочетании с антагонистом – налтрексоном [2].

Целью настоящего исследования явилось: во-первых, изучение влияния фентанила в сверхмалых концентрациях (СМК) на живой организм, во-вторых, распространяется ли на фентанил способность в сочетании с налоксоном в ультрамалых дозах вызывать анальгезию в ультрамалых дозах.

Методика исследования

Опыты по определению действия фентанила в СМК изучались на инфузориях-спиростомах по отработанной нами методике [3].

Эксперименты по оценке болевой чувствительности выполнялись на крысах-самцах путем погружения хвоста животного в горячую воду ($+55^{\circ}\text{C}$) и фиксирования времени до его отдергивания [2].

Результаты исследования

Исследования показали, что фентанил в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ М изменяет двигательную активность спиростом. Через 20 мин после погружения спиростом в раствор фентанила 1/3 из них прекращает движение, 2/3 инфузорий двигаются медленно. Форма тела не изменяется. Через 60 мин эффект фентанила усугубляется. Характер движения изменяется. Инфузории двигаются назад (попятное движение). Спиростомы изгибаются. Вакуоль увеличивается и занимает 1/2 тела. Часть простейших прекращают движение, часть – двигаются медленно.

Индекс двигательной активности (ИДА) в контроле равен $15 \pm 3,1$, в опыте – $5,4 \pm 3,1$. Форма тела не изменилась.

Через 120 мин простейшие вновь приобретают способность нормально передвигаться, но движение их замедлено.

Таблица 1. Влияние фентанила на порог боли крыс

Доза		Время после введения фентанила, мин	
		10	30
мг/кг	М	Порог боли в % от контроля	
$1,7 \cdot 10^{-14}$	$1 \cdot 10^{-17}$	164*	140*
$1,7 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-12}$	104	102
$1,7 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-11}$	125	118

* Различия между контролем и опытом значимы.

Таблица 2. Действие фентанила в сочетании с налоксоном

Препараты	Дозы, мг/кг	Статистическая значимость между контролем и опытом
Фентанил + Налоксон	$1,7 \cdot 10^{-8}$ $1 \cdot 10^{-8}$	Различия значимые
Фентанил + Налоксон	$1,7 \cdot 10^{-9}$ $1 \cdot 10^{-9}$	Различия значимые

Следовательно, фентанил действует на инфузории как наркотический анальгетик. Иммобилизация наступает поэтапно. Движение замедляется вплоть до полной остановки. Через 2 часа от начала опыта инфузории вновь «оживают». Опыт проведен на 40 особях.

Анальгетическая активность фентанила определялась на крысах-самцах, весом 180–200 г. Фентанил вводили внутривентриально в дозах: $1 \cdot 10^{-14}$, $1 \cdot 10^{-9}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ мг/кг. Налоксон вводили в дозах $1,7 \cdot 10^{-9}$ и $1,7 \cdot 10^{-8}$ мг/кг. Анальгезию устанавливали по тесту – «горячая вода». Хвост крысы опускали в воду ($+55^{\circ}\text{C}$), регистрировали

латентный период отдергивания хвоста в ответ на термический раздражитель.

Данные по анальгетической активности фентанила приведены в табл. 1 и 2. Из табл. 1 видно, что фентанил изменяет порог болевой чувствительности полимодально. При дозах $1,7 \cdot 10^{-9}$ и $1,7 \cdot 10^{-8}$ мг/кг порог болевой чувствительности не изменяется. При минимальной исследуемой дозе $1,7 \cdot 10^{-14}$ мг/кг порог болевой чувствительности повышается почти в 1,5 раза.

При комбинированном введении фентанила с налоксоном в дозах $1,7 \cdot 10^{-8}$ и $1,7 \cdot 10^{-9}$ мг/кг (вещества вводили одновременно) различия между контрольными и опытными группами были значимы. Через 10 мин после введения лекарств обнаруживался обезболивающий эффект. Сам налоксон обладал в указанных концентрациях очень слабым анальгетическим действием, но способствовал проявлению фентаниловой анальгезии. Результаты опытов были аналогичными, как и в случае введения морфина и налтрексона в сверхмалых дозах (СМД) [2].

Выводы

1. Фентанил в сверхмалых дозах и концентрациях действует на простейшие и лабораторных животных.

2. Фентанил и налоксон в недействующих дозах, введенные одновременно, обладают анальгетическими эффектами.

Литература

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 2000.
2. *Caram S.M., Shen K.F.* Brain Res. 2001. 888, No 1, p. 75–82.
3. *Лебедева Н.Е., Головкина Т.В., Горбатова Е.Н., Бурлакова Е.Б.* Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. № 5, с. 43–48.