

УДК 612.884; 615.211

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕКСМЕДЕТОМИДИН НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

О.И. Рудько^{1,2}, Е.А. Климов^{1,2*}, В.В. Соболев^{1,3}, А.В. Соснов^{4**}, К.А. Руфанов⁴,
Ф.М. Семченко⁴

Резюме. Разработка новых антиноцицептивных средств и новых подходов к купированию боли на основе сильнодействующих ненаркотических анальгетиков является одной из наиболее практически востребованных и актуальных тем современной фармакологии. В данной работе обоснован выбор клинически наиболее актуального представителя ненаркотических анальгетиков из класса агонистов α_2 -адренорецепторов – дексмедетомидина, действующего в низких дозах и демонстрирующего высокие значения терапевтического индекса при различных способах введения. Проведена оценка анальгетической эффективности дексмедетомидина при однократном интраназальном введении, в составе оригинальной экспериментальной лекарственной формы, на моделях острой термической и висцеральной боли на лабораторных животных (самках беспородных белых мышей). Выявлен выраженный дозозависимый анальгетический эффект препарата дексмедетомидин в дозах 10 и 50 мкг/кг в тестовой модели висцеральной боли. Анальгетический эффект дексмедетомидина в использованных дозах сопровождался дозозависимым седативным (но не анестезирующим) эффектом у мышей, максимальная выраженность седации наблюдалась через 30 минут после интраназального введения препарата в дозе 50 мкг/кг. В использованных дозах дексмедетомидин не оказывал острого токсического действия на мышей.

Ключевые слова: дексмедетомидин, болевая чувствительность, анальгезия, мыши, интраназальное введение, α_2 -адреномиметики.

THE STUDY OF EFFECTS OF THE INTRANASAL DEXMEDETOMIDINE ADMINISTRATION ON PAIN SENSITIVITY

O.I. Rudko^{1,2}, E.A. Klimov^{1,2*}, V.V. Sobolev^{1,3}, A.V. Sosnov^{4**}, K.A. Rufanov⁴, F.M. Semchenko⁴

Abstract. The development of new antinociceptive agents and new approaches to pain relief based on potent non-narcotic analgesics is one of the most in demand and urgent directions of modern pharmacology. This work substantiates the choice of the clinically most relevant representative of non-narcotic analgesics from the α_2 -adrenoreceptor agonist class – dexmedetomidine, which acts at low doses and demonstrates high therapeutic index for various modes of administration. An analgesic efficacy of dexmedetomidine in single intranasal administration of the original experimental pharmaceutical formulation was evaluated in models of acute thermal and visceral pain in laboratory animals (female outbred white mice). A pronounced dose-dependent analgesic effect of the dexmedetomidine preparation in the 10 and 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dosage was revealed in the test models of visceral pain. The analgesic effect of dexmedetomidine was accompanied by a dose-dependent sedative (but not anesthetic) effect in mice, with peak at 30 minutes for intranasal administration of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of drug. In the doses used, dexmedetomidine did not exert any acute toxic effects in mice.

Keywords: dexmedetomidine, pain sensitivity, analgesia, mice, intranasal administration, α_2 -adrenomimetics.

1 – ООО «Университетская диагностическая лаборатория», 119331, Россия, Москва, просп. Вернадского, 29

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

3 – Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, Россия, Москва, Ленинский просп., 38А, к. 1

4 – ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ФГУП «ГосЗМП»), 111024, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, 23

1 – University Diagnostic Laboratory LLC, 29, Vernadskogo prosp., Moscow, 119331, Russia

2 – Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 1/12, Leninskiye gory, Moscow, 119234, Russia

3 – Centre of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, 38A/1, Leninskiy prosp., Moscow, 119334, Russia

4 – Federal State Unitary Enterprise «State Pharmaceutical Plant» (FSUE «GosZMP»), 23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: klimov_eugene@mail.ru

** адресат для переписки:

E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах боль является одним из самых распространённых симптомов и одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [1–3]. Поэтому разработка новых ненаркотических антиноцицептивных средств и новых подходов к купированию боли является одним из наиболее востребованных и

актуальных направлений развития современной практической фармакологии. В последние годы наблюдается выраженный интерес исследователей и разработчиков анальгетических и седативных препаратов к специфическим агонистам α_2 -адренорецепторов. К настоящему времени на доклинических и более высоких стадиях подробно исследовано более 200 агонистов альфа-2-адренорецепторов ЦНС (α_2 -AR-агонист). Области

исследования агонистов альфа-2-адренорецепторов представлены на рисунке 1. Основные усилия в области исследований и разработок α_2 -AR-агонистов направлены на создание ненаркотических анестетиков и анальгетиков, а также офтальмологических препаратов.

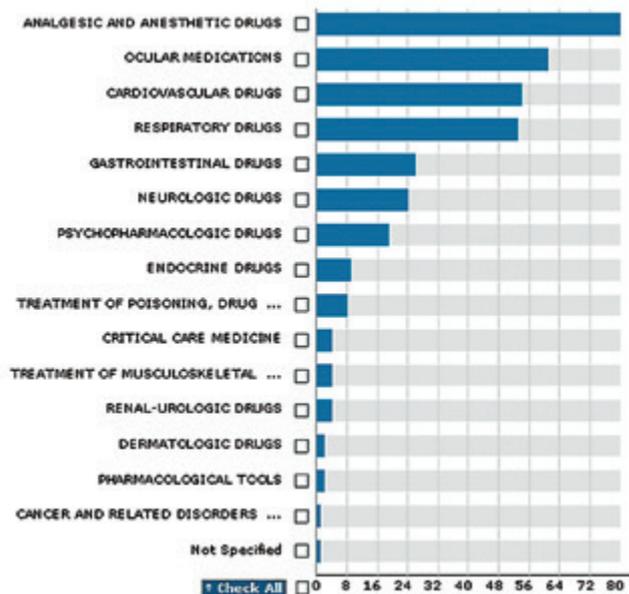


Рисунок 1. Распределение агонистов альфа-2-адренорецепторов по основным терапевтическим группам [4]

Из анализа данных следует, что агонисты альфа-2-адренорецепторов центрального действия исследуются и используются в клинической практике как самостоятельно, так и в составе комплексных схем терапии, например:

- мощных седативных анестетиков или компонентов комплексной анестезии [5] (клонидин, дексметомидин, тизанидин);
- компонентов комплексной анальгезии (клонидин);
- офтальмологических средств, включая терапию глаукомы (Dapiprazole, Brimonidine, Aplonidine, Tetrahydrozoline);
- средств терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (клонидин);
- компонентов препаратов для терапии зависимостей и купирования отмены опиатов, например композиции налтрексон/клонидин [6].

Всего в клинической практике в настоящее время используются 14 α_2 -AR-агонистов (рисунок 2), из них только два вещества – клонидин и дексметомидин (DEX) – в настоящее время используются в качестве медицинских анальгетиков и анестетиков центрального действия (рисунок 3).

Создание ненаркотических анестетиков, анальгетиков и седативных средств, а также ветеринарных препаратов на основе агонистов α_2 -адренорецепторов

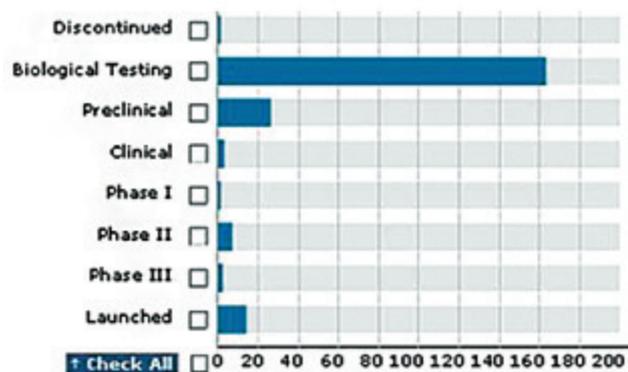


Рисунок 2. Распределение фармацевтически актуальных агонистов альфа-2-адренорецепторов по стадиям исследований и разработок [4]

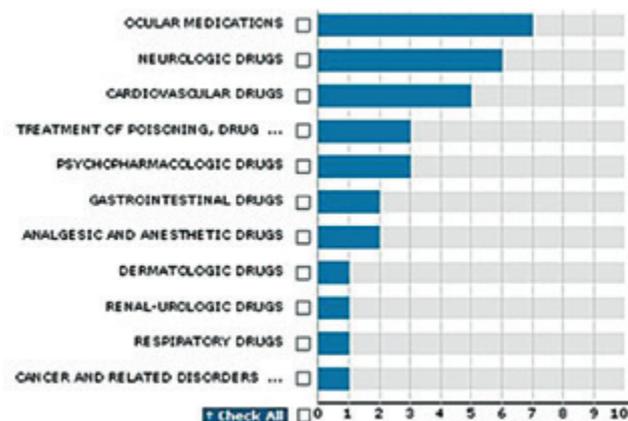


Рисунок 3. Терапевтическое применение агонистов альфа-2-адренорецепторов [4]

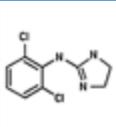
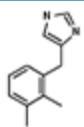
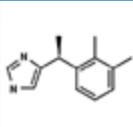
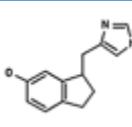
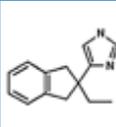
прошло классический для сильнодействующих препаратов путь разработки и внедрения. Исторически первым был клонидин (клофелин), с 1970 г. используемый в качестве мощного антигипертензивного средства (таблица 1). Разработка коммерческих препаратов анестетиков и анальгетиков шла по двум направлениям: создание лекарств и разработка ветеринарных препаратов. Один из первых седативных препаратов данного типа на основе детомидина (таблица 1) был разработан и запатентован в конце 1970-х и введен в клиническую и ветеринарную практику в 1984 г. финской фирмой Orion (FI) под названием Domosedan. Фирмой Bayer AG был выпущен ветеринарный препарат Romrip на основе ксилазина, являющегося структурным аналогом клонидина. Клонидин (клофелин) в том числе используется для терапии нейропатической боли (препарат Duraclon). Комбинация фиксированного состава (КФС) клонидин/налтрексон (ATNC-05) проходит вторую клиническую фазу исследования на возможность ее применения для лечения постгерпетической невралгии [7].

Ветеринарный препарат на основе аналога детомидина – медетомидина был запатентован фирмой Orion в 1983 г., в настоящее время широко использу-

ются ветеринарные препараты на его основе. Медетомидин подробно исследовался в качестве медицинского препарата, в результате в 2000 г. препарат на основе его наиболее активного и безопасного S-стереоизомера – дексмедетомидин (DEX) был одобрен для внутривенного использования в качестве анестетика сначала в США, затем в 2011 г. в ЕС и в 2013 г. в Японии.

Таблица 1.

Агонисты альфа-2-адренорецепторов, используемые в качестве медицинских и/или ветеринарных анальгетиков и анестетиков

				
Клонидин (клофелин)	Детомидин	Дексмедетомидин (DEX, S-(+)-медетомидин)	Фадолмидин	Атипамезол (антиседан)

Дексмедетомидин (таблица 1), не проявляющий выраженного антигипертензивного эффекта, используется в качестве седативного и анксиолитического средства, его лекарственные формы (назальная, трансдермальная и сублингвальная) исследуются на возможность применения в качестве анальгетиков [8]. DEX – один из наиболее селективных агонистов α_2 -адренорецепторов ЦНС с широким спектром фармакологических свойств – является одним из наиболее мощных и безопасных анестетиков, одобренных для медицинского применения [9]. DEX в 8 раз более селективен в отношении α_2 - (относительно α_1 -) адренорецепторов по сравнению с клонидином. Показано, что селективность именно к α_2A -подтипу адренорецепторов определяет седативные и анальгетические свойства DEX.

Фадолмидин (таблица 1) – один из наиболее мощных агонистов всех подтипов альфа-2-адренорецепторов, не проникающий через ГЭБ, активно исследуется в качестве анальгетика при интратекальном и местном введении, в том числе и в комбинации с бупивакаином. Вследствие благоприятного профиля побочного действия фадолмидин может иметь терапевтическое значение для целевой спинальной анальгезии в различных клинических проявлениях, таких как послеоперационная и хроническая боль, а также при глаукоме [10]. В процессе поиска агонистов α_2 -AR был получен сравнимый с DEX по мощности и селективности аналог – S(+)-4-NEMD [11], однако он не имеет в настоящее время клинического применения. В качестве антидота и средства для устранения седативного и анальгезирующего действия ветеринарного анестетика домитора (препарат на основе медетомидина) используется мощный антагонист альфа-2-адренорецепторов ЦНС атипамезол (антисе-

дан) (таблица 1) [12, 13]. Интересно отметить, что интратекальное введение малых доз атипамезола (1–10 мг) усиливает антиноцицептивный эффект морфина у нативных и толерантных крыс и снижает толерантность к морфину у толерантных животных [14].

По соотношению эффективности и безопасности DEX (ненаркотическое вещество центрального действия) превосходит наиболее мощные наркотические анестетики и анальгетики, используемые в клинической практике. Эффективные клинические дозы седативного препарата при внутривенном введении человеку начинаются от 0,5 мкг/кг [15]. Терапевтический индекс препарата при использовании в качестве анестетика и гипнотика – более 1000, что является уникальным для данного типа действия. DEX не вызывает респираторную депрессию. Показана высокая эффективность вещества при других путях введения (внутримышечном, пероральном, буккальном, назальном). Препараты на основе DEX исследуются на различных клинических стадиях для купирования послеоперационной тошноты и рвоты [16, 17], а также бессонницы [18]. К настоящему времени завершены либо находятся в активной фазе около 570 клинических исследований препаратов на основе DEX. Дексмедетомидин в инъекционной форме является эффективным седативным и анксиолитическим средством в отделениях интенсивной терапии, также возможно его использование во время диагностических и лечебных процедур. Накоплено значительное количество доказательств эффективности α_2 -адреномиметиков при нейроаксиальном (эпидуральном и интратекальном) введении. Свойства дексмедетомидина могут быть особенно востребованы в случае необходимости анальгезии и седации при выполнении малоинвазивных или неинвазивных процедур в детской практике. Традиционно применяемые в таких случаях пропофол и бензодиазепины способны вызывать существенную депрессию дыхания, создавая опасность для пациента при фактически безопасных процедурах. В этом случае особо актуальной представляется возможность использования дексмедетомидина при набирающей популярность у детских анестезиологов альтернативных путях введения препаратов – буккальном и интраназальном – для премедикации и короткой седации у детей [19–21].

Ранее уже была показана возможность и эффективность интраназального введения селективных α_2 -агонистов в клинической практике: например, первый селективный α_2 -агонист Клофелин был впервые внедрен именно как капли для носа [22]. Разработанный фирмой Resco Pharma препарат DEX-IN в виде назального спрея для анальгезии находится во второй фазе стадии клинических исследований [8]. Отмечено, что именно при назальном введении наиболее выражены анальгетические свойства DEX. Все вышеизложенное позволяет надеяться, что внедрение инт-

раназальной формы дексмететомидина в российскую клиническую практику будет способствовать повышению качества лечения больных.

Поэтому целью данной работы было изучение анальгетических эффектов оригинального экспериментального препарата дексмететомидина при однократном интраназальном введении на моделях острой термической и висцеральной боли у лабораторных животных (самки беспородных белых мышей).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на интактных белых мышах (самках), вес 18–20 г, возраст – 6 недель, питомник – Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, общее количество – 70 особей. Животные содержались группами по 10 особей в клетке, в условиях свободного доступа к воде и корму при световом режиме 12/12. За 2 часа до эксперимента у животных убирали корм. Содержание и работы с животными осуществлялось в соответствии с ГОСТ 31886-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям» и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Дексмететомидин вводили животным интраназально в дозах 2 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 25 мкг/кг и 50 мкг/кг. Введение осуществлялось попеременно в обе ноздри, объем введения составлял не более 0,5 мл/кг (≈10 μ л/мышь). Контрольным животным вводили растворитель в том же объеме.

Оценка анальгетической активности дексмететомидина производилась с использованием методики «tail flick», основанной на оценке изменения рефлекторной активности животного в ответ на термическое раздражение хвоста [23], и метода «уксусных корч», позволяющего регистрировать изменение порога болевой чувствительности к висцеральным болевым раздражителям [24].

Тест «tail flick»

Животное иммобилизовывали с помощью рестрейнера, погружали хвост животного в воду температурой 55 °С и измеряли время до отдергивания хвоста из воды (максимальная длительность измеряемого латентного периода отдергивания хвоста для мышей составляет 15 секунд). Повторяли измерение 3 раза с интервалом 5 мин. Находили среднее значение латентного периода (ЛП) для каждого животного и формировали экспериментальные группы. Тестирование животных проводили через 30 мин после введения дексмететомидина, измерение ЛП производили аналогично первому; три полученных результата также усредняли. Вычисляли дельту латентного периода – значение разности между ЛП после эксперимента и ЛП до эксперимента.

Тест «Уксусные корчи»

Через 25 минут после введения дексмететомидина животному внутрибрюшинно вводили 1% раствор уксусной кислоты из расчёта 10 мкл/г веса. Через 5 мин (время, необходимое для развития местной воспалительной реакции) после введения 1% раствора уксусной кислоты и в течение 10 минут подсчитывали количество «корчей» – произвольных сокращений абдоминальной мускулатуры, заметных по удлинению тела и вытягиванию ног животного.

Статистически результаты обрабатывали по t-критерию Стьюдента для независимых групп и по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни. Программа Wilcoxon U-test (автор Д.Д. Воронцов ООО «НПК Открытая Наука», специально для биологического факультета МГУ, 2003) осуществляет расчет достоверности различий двух выборок по непараметрическому критерию в сравнении с табличными значениями. Для сравнения изменений внутри группы использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. Для сопоставления выборок по частоте встречаемости признака (развитие корчей) также использовался ф-критерий Фишера. Обсчёты по t-критерию и по ф-критерию проводили в программе Excel 2010 (Microsoft Office 2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты предварительного исследования токсических эффектов интраназального введения дексмететомидина показали, что выживаемость животных при использовании доз в диапазоне от 2 до 50 мкг/кг составила 100% в течение 72 ч после введения, препарат не оказывал острого токсического действия. Введение дексмететомидина в использованных дозах сопровождалось дозозависимым седативным (но не анестезирующим или снотворным) эффектом у мышей, максимальная выраженность седации наблюдалась через 30 мин после интраназального введения препарата в дозе 50 мкг/кг.

Тестирование соматической болевой чувствительности животных в ответ на термическое воздействие проводилось с использованием дозы 10 мкг/кг. Для теста «tail flick» за основной показатель анальгетического действия вещества принимается увеличение латентного периода отдергивания хвоста животного при погружении его в горячую воду. Изменение латентного периода оценивали, сравнивая латентный период до и после введения препарата и вычисляя изменение продолжительности (дельту) латентного периода по формуле

$$\Delta \text{ЛП} = \text{ЛП}_{(\text{после введения})} - \text{ЛП}_{(\text{до введения})}$$

где ЛП_(после введения) – это латентный период отдергивания хвоста животным после введения исследуемого препарата (в секундах), а ЛП_(до введения) – исходный

латентный период отдергивания хвоста животным до введения исследуемого препарата (в секундах).

Интраназальное введение препарата в дозе 10 мг/кг не оказывало статистически значимых эффектов на продолжительность латентного периода отдергивания хвоста у опытной группы в тесте «tail flick» (изменение порога соматической болевой чувствительности к острым болевым раздражителям) (таблица 2).

Увеличение латентного периода отдергивания хвоста у контроля составило 0,17 с (108,7% первого измерения), у опыта – 0,32 с (116% первого измерения), t-критерий Стьюдента для связанных групп не выявил статистически значимых отличий между латентным периодом отдергивания хвоста до введения препарата и после внутри групп.

Таблица 2.

Влияние интраназального введения дексмететомидина на продолжительность латентного периода отдергивания хвоста у мышей

Группа	Число мышей	ЛП _{до} (± дов. инт.)	ЛП _{после} (± дов. инт.)	Δлп
Контроль	10	1,95±0,45 с	2,12±0,39 с	+0,17 с
Дексмететомидин, 10 мкг/кг	10	2,00±0,42 с	2,32±0,55 с	+0,32 с

Сравнение средних значений дельты латентного периода между группами (t-критерий для независимых групп и U-критерий) также не выявило статистически значимых отличий опытной группы от контроля.

В модели хронической боли («уксусные корчи») основным показателем анальгетического действия вещества является изменение (уменьшение) числа произвольных сокращений абдоминальной мускулатуры («корчей») животного, вызванных введением слабого раствора уксусной кислоты. Эффекты препарата дексмететомидин в тесте «уксусных корчей» исследовались в дозах 10 и 50 мг/кг (таблица 3).

Как видно на рисунке 4 и в таблице 3, нами наблюдалась выраженная дозозависимость воздействия дексмететомидина на уменьшение среднего числа корч у опытных групп. Интраназальное введение препарата в дозе 50 мкг/кг вызывало хорошо выраженное, статистически значимое снижение числа корчей по сравнению с группой контроля (44,54% контроля, p<0,005 по U-критерию и p<0,001 по t-критерию для независимых выборок). Введение препарата в дозе 10 мкг/кг также вызывало статистически значимое снижение числа корчей по сравнению с группой контроля (70,30% контроля, p<0,05 по t-критерию для независимых выборок).

Интересно отметить, что, в то время как в контроле все 100% животных испытывали корчи, вызванные введением слабого раствора уксусной кислоты, у час-

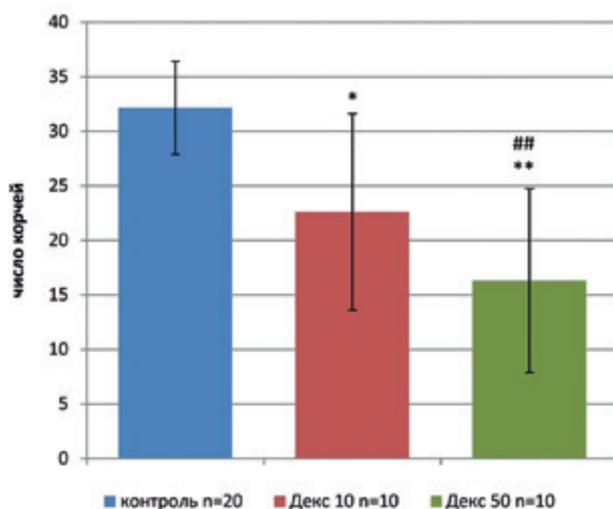


Рисунок 4. Влияние интраназального введения дексмететомидина на порог хронической болевой чувствительности у мышей в тесте «уксусных корч» через 30 мин после введения препарата.

– p<0,005 относительно значений группы контроля по U-критерию; * – p<0,05; ** – p<0,001 относительно значений группы контроля по t-критерию для независимых выборок

ти мышей в опытных группах корчи полностью отсутствовали (таблица 4). У некоторых мышей из опытных групп картина была смазанной: часть корчей (10–15%) сопровождалась менее выраженным сокращением абдоминальной мускулатуры и меньшим удлинением тела без вытягивания ног животного. Таким образом, в обеих использованных дозах препарат оказывает устойчивый анальгетический эффект в модели висцеральной боли.

Таблица 3.

Влияние интраназального введения дексмететомидина на порог хронической болевой чувствительности у мышей в тесте «уксусных корч» через 30 мин после введения препарата

Группа	Число мышей	Число корч (± дов. инт.)	Число корч (% контроля)	% мышей с развилсяшими корчами
Контроль	20	32,15±4,25		100%
Дексмететомидин, 10 мкг/кг	10	22,60±9,01*	70,30%	90%
Дексмететомидин, 50 мкг/кг	10	16,30±8,42***	50,70%	70% [§]

Примечание: # – p<0,005 относительно значений группы контроля по U-критерию;

* – p<0,05,

** – p<0,001 относительно значений группы контроля по t-критерию для независимых выборок;

§ – p<0,01 относительно значений группы контроля по φ-критерию Фишера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано влияние интраназального введения дексмететомидина на чувствительность мышей к висцеральным и соматическим болевым раздражителям. Обнаружен выраженный дозозависимый анальгетический эффект препарата дексмететомидин в дозах 10 и 50 мкг/кг в тестовой модели висцеральной боли у самок беспородных белых мышей. Дексмететомидин в дозе 10 мкг/кг не оказывал анальгетического эффекта в тестовой модели соматической боли в ответ на термическое воздействие у самок беспородных белых мышей. Анальгетический эффект дексмететомидина в использованных дозах сопровождался дозозависимым седативным (но не анестезирующим или снотворным) эффектом у мышей, максимальная выраженность седации наблюдалась через 30 мин после интраназального введения препарата в дозе 50 мкг/кг. В использованных дозах дексмететомидин не оказывал острого токсического действия на мышей.

Описанные в настоящей статье исследования были проведены в 2015 г. с использованием экспериментального препарата дексмететомидин, разработанного ФГУП «ГосЗМП» в рамках работ по созданию новых лекарственных форм сильнодействующих ненаркотических анальгетиков. Уникальность дексмететомидина обусловлена сочетанием свойств ненаркотического седативного анальгетика и анестетика с высоким терапевтическим индексом, действующего в низких дозах и не вызывающего депрессию дыхания, с возможностью потенцирования других сильнодействующих анальгетиков и анестетиков центрального действия. Полученные экспериментальные результаты коррелируют с результатами исследований интраназальной формы препарата DEX-IN, находящейся на второй стадии клинических исследований в США и ЕС, и создают задел для дальнейших доклинических и клинических исследований отечественного интраназального препарата дексмететомидин в качестве самостоятельного анальгетика со свойствами анксиолитика, а также компонента терапии средней и сильной боли и средства для премедикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. K.P. Grichnik, P.M. Ferrante. The difference between acute and chronic pain // Mount Sinai Journal of Medicine. 1991. V. 58. № 3. P. 217–220.
2. Болевой синдром. Клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». – Москва–Санкт-Петербург–Ростов-на-Дону. 2014. 27 с.
3. З. А.В. Соснов, С.С. Голубев, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова. Оценка потребности Российской Федерации в сильнодействующих анальгетиках // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 2(15). С. 202–215.
4. База данных Thomson Reuters Integrity. URL: http://ip-science.thomsonreuters.com/pharma/integrity_whatsnew/ (дата обращения 17.03.2017).
5. J.A. Giovannitti, S.M. Thoms, J.J. Crawford. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications // Anesth Prog. 2015. V. 62(1). P. 31–38.
6. P. Mannelli, K. Peindl, L.T. Wu, A.A. Patkar, D.A. Gorelick. The combination very low-dose naltrexone-clonidine in the management of opioid withdrawal // Am J Drug Alcohol Abuse. 2012. V. 38 (3). P. 200–205.
7. S. Attarian, J.M. Vallat, L.Magy et al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A // Orphanet J Rare Dis. 2014. V. 9. P. 199.
8. Recro Pharma reports positive phase II data for Dex-IN in postsurgical pain // Thomson Reuters Drug News. 2015. July 20.
9. R. Gertler, H.C. Brown, D.H. Mitchell, E.N. Silvius. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent // Proc (Bayl Univ Med Cent). 2001. V. 14(1). P. 13–21.
10. J. Lehtimäki, T. Leino, A. Koivisto, T. Viitamaa et al. In vitro and in vivo profiling of fadolmidine, a novel potent alpha(2)-adrenoceptor agonist with local mode of action // Eur J Pharmacol. 2008. V. 599(1–3). P. 65–71.
11. S.S. Hong, K.J. Romstedt, D.R. Feller et al. A structure-activity relationship study of benzylic modifications of 4-1-(1-naphthyl) ethyl-1H-imidazoles on alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors // Journal of Medicinal Chemistry. 1994. V. 37(15) P. 2328–2333.
12. H. Scheinin, R. Aantaa, M. Anttila et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers // Anesthesiology. 1998. V. 89(3). P. 574–584.
13. A. Pertovaara, A. Haapalinna, J. Sirviö, R. Virtanen. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist // CNS Drug Rev. 2005. V. 11(3). P. 273–88.
14. T.O. Lilius, P.V. Rauhala, O. Kambur et al. Intrathecal atipamezole augments the antinociceptive effect of morphine in rats. // Anesth Analg. 2012. V. 114(6). P. 1353–8.
15. K. Sudheesh, S. Harsoor. Dexmedetomidine in anaesthesia practice: A wonder drug? // Indian Journal of Anaesthesia. 2011. V. 55 (4). P. 323–324.
16. Xiao Liang, Miao Zhou, Jiao-Jiao Feng, Liang Wu, Shang-Ping Fang. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int J Clin Exp Med. 2015. V. 8(6). P. 8450–8471.
17. Shenhui Jin, Dong Dong Liang, Chengyu Chen. Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia // Jin et al. Medicine. 2017. V. 96. P. 1–7.
18. C. Alexopoulou, E. Kondili, E. Diamantaki, C. Psarologakis. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study // Anesthesiology. 2014. V. 121(4). P. 801–807.
19. C.W. Cheung, K.F. Ng, J. Liu, M.Y. Yuen, M.H. Ho, M.G. Irwin. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia // Br. J. Anaesth. 2011. V. 107. № 3. P. 430–437.
20. Y. Sakurai, T. Obata, A. Odaka, K. Terui, M. Tamura, H. Miyao. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children // J. Anesth. 2010. V. 24. P. 49–53.
21. V.M. Yuen, T.W. Hui, M.G. Irwin, M.K. Yuen. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial // Anesth. Analg. 2008. V. 106. P. 1715–1721.
22. A. Mukherjee, A. Das, S.R. Basunia, S. Chattopadhyay, R. Kundu, R. Bhattacharyya. Emergence agitation prevention in paediatric ambulatory surgery: A comparison between intranasal Dexmedetomidine and Clonidine // J. Res. Pharm. Pract. 2015. V. 4. P. 24–30.
23. J. Ben-Bassat, E. Peretz, F.G. Sulman. Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method // Arch. Int. Pharmacodyn. 1959. V. 122. P. 434–447.
24. R. Koster, M. Anderson, E.J. de Beer. Acetic acid for analgesic screening // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959. V. 18. P. 412.