

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к применению дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли при седативном воздействии в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Помимо фактического седативного воздействия на больного в ОИТ понятие "седативное воздействие" в контексте ОИТ также включает лечение состояний, которые влияют на покой пациента, таких как боль и страх. Кроме того, понятие отделения интенсивной терапии включает любое назначение, которое обеспечивает интенсивную терапию. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу седативного воздействия на пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии, путем введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, где дексмететомидин является, по существу, единственным активным агентом или единственным активным агентом, назначаемым для этой цели. Настоящее изобретение также относится к использованию дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для седативного воздействия в отделении интенсивной терапии.

Больные, поправляющиеся после опасного заболевания, указывают на факторы, которые более всего их беспокоят во время пребывания в ОИТ (Gibbons C.R. et al., Clin. Intensive Care 4 (1993) 222-225). Наиболее устойчивыми неприятными воспоминаниями являются тревога, боль, усталость, слабость, жажда, присутствие различных катетеров и некоторые процедуры, такие как физиотерапия. Цель седативного воздействия в ОИТ заключается в том, чтобы обеспечить больному покой, расслабленное состояние и облегчить переносить неприятные процедуры, такие как размещение в/в линий и других катетеров, но чтобы при этом больного еще можно было разбудить.

В данное время отсутствует универсально приемлемый режим седативного действия на больных в критическом состоянии. Следовательно, в период нахождения в ОИТ такие больные получают целый ряд лекарственных средств, причем часто им дают множество лекарственных средств одновременно. Наиболее часто используемые агенты даются для того, чтобы пациент находился в состоянии покоя. Различные лекарства назначаются для того, чтобы при неприятных процедурах обеспечить транквилизирующий эффект (бензодиазепины), амнезию (бензодиазепины), обезболивание (опиаты), антидепрессивный эффект (антидепрессанты/бензодиазепины), мышечное расслабление, сон (барбитураты, бензодиазепины, пропофол) и анестезию (пропофол, барбитураты, летучие анестезирующие средства). Эти агенты в совокупности называют седативными средствами в контексте седативного воздействия в ОИТ, хотя седативное воздействие также включает лечение состояний, которые влияют на покой пациента, таких как боль и страх, а многие из лекарственных средств, упомянутых выше, не считаются седативными (успокаивающими) средствами вне рамок седативного воздействия в ОИТ.

В настоящее время доступные седативные агенты ассоциируются с такими отрицательными эффектами, как продолжительное седативное действие или чрезмерное успокоение (пропофол и в особенности плохо поддающийся метаболизму мидазолам), продолжительное отвыкание (мидазолам), угнетение дыхания (бензодиазепины, пропофол и опиаты), гипотензия (болюсное введение пропофола), брадикардия, непроходимость кишечника или пониженная желудочно-кишечная подвижность (опиаты), иммуносупрессия (летучие анестезирующие средства и закись азота), почечная недостаточность, токсическое действие на печень (барбитураты), толерантность (мидазолам, пропофол), гиперлипидемия (пропофол), повышенные инфекции (пропофол), недостаточная ориентировка и сотрудничество (мидазолам, опиаты и пропофол) и потенциальное злоупотребление (мидазолам, опиаты и пропофол).

Помимо отрицательного действия каждого отдельного седативного агента сочетание этих агентов (при одновременном назначении нескольких лекарственных средств) может также вызвать отрицательное действие. Например, агенты могут действовать синергически, что является непредсказуемым; токсичность агентов может быть аддитивна; а фармакокинетика каждого агента может меняться непредсказуемым образом. Кроме того, вероятность аллергических реакций может увеличиваться при использовании более чем одного агента. Более того, такие нежелательные эффекты могут сделать неизбежным применение дополнительных агентов для лечения нежелательных последствий, и эти дополнительные агенты сами могут обладать отрицательным действием.

Предпочтительный уровень седативного воздействия на больных в критическом состоянии значительно изменился за последние годы. Сегодня врачи интенсивной терапии в ОИТ предпочитают, чтобы их пациенты спали, но могли быть легко разбужены, а уровень седативного действия в настоящее время специально подгоняется к требованиям отдельного пациента. Миорелаксанты при интенсивной терапии используются редко. Так как сердечно-сосудистая стабильность также желательна для больных группы высокого риска, гемодинамически активные агенты часто необходимы для соответствующего гемодинамического контроля, несмотря на достаточный уровень седативного воздействия.

В практике анестезирующих средств общего действия изучаются α_2 -адреносепторные агонисты, благодаря их симпатолитическому, седативному, анестезирующему и стабилизирующему гемодинамику действию. Труба с соавторами обсуждает полезность α_2 -агонистов в ситуациях, когда больные с симптомами абстиненции находятся на лечении в ОИТ (Tryba et al., Drugs 45 (3) (1993), 338-352). Единственным названным α_2 -агонистом был клонидин, который использовали в сочетании с опиатами, бензодиазепинами, кетаминном и нейролептиками. Труба с соавторами полагает, что клонидин может быть полезен для

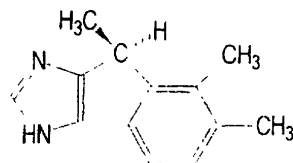
пациентов ОИТ с симптомами абстиненции, но он только кратко упоминает о применении клонидина для седативного воздействия в ОИТ. Кроме того, Труба с соавторами упоминает о клонидине только как о добавке к другим седативным средствам для седативного воздействия в ОИТ.

В соответствии с Труба с соавторами клонидин имеет ограничения при седативном воздействии на больных в критическом состоянии, главным образом из-за его непредсказуемых гемодинамических воздействий, то есть брадикардии и гипотензии, т.е. он должен подбираться (титроваться) для каждого отдельного больного. Длительное лечение больных в критическом состоянии с помощью клонидина, как сообщалось, ассоциируется с такими нежелательными последствиями, как тахикардия и повышенное кровяное давление.

В настоящее время сами α_2 -агонисты не используются в практике седативного воздействия в ОИТ. Кроме того, α_2 -агонисты обычно не используются при седативном воздействии в ОИТ даже в сочетании с другими седативными агентами. Только клонидин был проверен для применения при седативном воздействии в ОИТ и, к тому же, только в сочетании с опиатами, бензодиазепинами, кетаминотом и нейролептиками. Помимо этого, насколько известно заявителям, введение клонидина в качестве по существу единственного активного агента или единственного активного агента больному в ОИТ для достижения седативного действия не обсуждалось.

Идеальный седативный агент для больного в критическом состоянии должен обеспечивать седативное действие в легко определяемых дозах при быстрой возможности пробуждения наряду со стабилизирующим гемодинамику действием. Кроме того, он должен быть транквилизирующим средством и болеутоляющим средством и должен предупреждать тошноту, рвоту и дрожь. Он не должен приводить к угнетению дыхания. Предпочтительно идеальный седативный агент должен применяться отдельно при седативном воздействии в ОИТ, чтобы исключить риск, возникающий при одновременном приеме нескольких лекарственных средств.

Дексмететомидин или (+)-(S)-4-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1Н-индазол имеет следующую формулу:



Дексмететомидин описан в патенте США № 4910214 как агонист α_2 -рецепторов для общего седативного/обезболивающего действия и лечения повышенного кровяного давления или тревожного состояния. В патентах США №№ 5344840 и 5091402 обсуждается дексмететомидин при предоперационном и эпидуральном применении соответственно. В патенте США № 5304569 обсуждается применение дексмететомидина при глаукоме. В патенте США № 5712301 обсуждается применение дексмететомидина для предупреждения нейродеградации, вызванной потреблением этанола.

Мететомидин, который представляет рацемическую смесь дексмететомидина и левомететомидина, известен как селективный и эффективный α_2 -агонист и описан в патенте США № 4544664 в качестве антигипертензивного агента и в патенте США № 4670455 в качестве ветеринарного седативного обезболивающего агента.

В патентах США №№ 4544664 и 4910214 обсуждаются парентеральный, внутривенный и пероральный способы введения. В патенте США № 4670455 обсуждается внутримышечное и внутривенное введение. В патентах США №№ 5124157 и 5217718 рассматриваются способ и устройство для введения дексмететомидина через кожу. В патенте США № 5712301 указывается, что дексмететомидин может быть введен через слизистые.

Патенты США, рассмотренные выше, специально включены в качестве ссылок.

Сущность изобретения

Неожиданно было установлено, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль являются идеальным седативным агентом для введения больному в ОИТ для того, чтобы больной находился в покое. В соответствии с этим, цель настоящего изобретения состоит в разработке способа седативного воздействия на больного в ОИТ, который включает введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в течение времени, достаточного для получения желаемого терапевтического эффекта.

Следует отметить, что способ седативного воздействия на больного в ОИТ охватывает все возможные применения в ОИТ дексмететомидина и его фармацевтически приемлемой соли, в том числе все возможные применения, которые берут начало от их активности в качестве α_2 -агонистов, например применение в качестве гипотензивных агентов, анксиолитиков (транквилизаторов), анальгетиков, седативных средств и т.д. Следует отметить, что понятие отделения интенсивной терапии включает любое назначение, которое обеспечивает интенсивную терапию.

Другие цели и преимущества настоящего изобретения будут представлены частично в описании далее и частично будут очевидны из этого описания или могут быть поняты при реализации изобретения.

Цели и преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты с помощью составных частей и комбинаций, конкретно представленных в прилагаемой формуле изобретения.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к способу седативного воздействия на больного, находящегося в ОИТ, путем введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, где дексмедетомидин является, по существу, единственным активным агентом или единственным активным агентом. Способ основан на том открытии, что, по существу, только дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль должны быть введены больному в ОИТ для достижения седативного эффекта и состояния покоя больного. Дополнительные седативные агенты не требуются.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли при седативном воздействии в ОИТ.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для седативного воздействия в ОИТ.

Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и следующее подробное описание являются только примерами и поясняют заявленное изобретение, не ограничивая его.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена шкала Рамсея, которая была разработана для оценки седативного действия на испытуемого. В этой системе уровень бодрствования отмечается по шкале от 1 до 6 (балл или показатель седативного действия по шкале Рамсея), базирующейся на постепенной потере восприимчивости к раздражителю, лежащему в интервале от слухового до сильного болезненного раздражителя.

На фиг. 2 представлен период дозирования от фазы III исследования дексмедетомидина, описанного в примере 3, история болезни № 13. Пунктирная линия означает колебания баллов седативного действия по Рамсею, а сплошная линия означает корректировку дозы дексмедетомидина.

Подробное описание изобретения

Авторы изобретения неожиданно открыли, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль являются идеальным агентом для введения больному в ОИТ для достижения седативного эффекта и состояния покоя пациента. В частности, было найдено, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть по существу единственным активным агентом или единственным активным агентом, назначаемым больному в ОИТ для того, чтобы успокоить его.

Способ седативного действия на больного в ОИТ включает все возможные варианты применения в ОИТ дексмедетомидина и его фармацевтически приемлемой соли, включая все возможные варианты его применения, которые берут начало от его активности в качестве α_2 -агониста, например их применение в качестве гипотензивных агентов, анксиолитиков (транквилизаторов), анальгетиков, седативных средств и т.д.

Понятие отделения интенсивной терапии охватывает любое назначение, которое обеспечивает интенсивную терапию. Понятие больной включает как человека, так и животных. Предпочтительно животными являются млекопитающие, в особенности собаки, кошки, лошади и коровы.

Качество седативного действия в ОИТ, достигаемое путем введения дексмедетомидина, является уникальным. Больные, успокоенные с помощью дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, могут быть разбужены и способны ориентироваться, что делает их лечение более легким. Больных можно разбудить, и они способны отвечать на вопросы. Они находятся в сознании, но не беспокойны и хорошо переносят эндотрахеальную трубку. Если требуется или желателен более высокий уровень седативного воздействия, повышение дозы дексмедетомидина мягко переводит пациента на более высокий уровень успокоения. Дексмедетомидин не имеет отрицательного действия, сопровождающего другие седативные агенты, такого как угнетение дыхания, тошнота, продолжительное седативное действие, илеус (кишечная непроходимость) или пониженная желудочно-кишечная подвижность или иммуносупрессия. Отсутствие угнетения дыхания должно позволить применение дексмедетомидина также для больных в критическом состоянии без искусственной вентиляции легких, которым необходимы успокоение, снятие патологического страха, обезболивание и гемодинамическая стабильность, но которые все еще должны оставаться в сознании и быть легко пробуждаемыми. Кроме того, он растворим в воде и, следовательно, не увеличивает липидную нагрузку у больного, успокаиваемого в течение длительных периодов времени. Путем введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли больному в ОИТ может быть достигнута прогнозируемая фармакологическая реакция.

Дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перорально, через слизистые, трансдермально, внутривенно или внутримышечно. Квалифицированный в данной области специалист определит дозы и лекарственные формы, приемлемые в способе настоящего изобретения. Точное количество лекарства, вводимого в соответствии с настоящим изобретением, зависит от ряда факторов, таких как общее состояние больного, состояние, которое подвергается лечению, желаемая продолжительность применения, способ введения, вид млекопитающего и т.д. Интервал доз дексмедетомидина может быть описан в виде целевых концентраций в плазме. Ожидаемый интервал концентрации в плазме для получения седативного действия на группу больных в ОИТ меняется между 0,1-2 нг/мл в

зависимости от желаемого уровня седативного действия и общего состояния больного. Такие концентрации в плазме могут быть достигнуты путем внутривенного введения с использованием болюсных доз и продолжения введения путем постоянного поддерживающего вливания. Например, интервал болюсных доз для достижения названного выше интервала концентраций в плазме человека составляет приблизительно 0,2-2 мкг/кг, предпочтительно приблизительно 0,5-2 мкг/кг, более предпочтительно приблизительно 1,0 мкг/кг, которые вводятся приблизительно за 10 мин или медленнее, за которыми следует поддерживающая доза приблизительно 0,1-2,0 мкг/кг/ч, предпочтительно приблизительно 0,2-0,7 мкг/кг/ч, более предпочтительно приблизительно 0,4-0,7 мкг/кг/ч. Временной период введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли зависит от желаемой продолжительности применения.

Химическая форма дексмедетомидина может представлять свободное основание или кислотно-аддитивную соль. Такие кислотно-аддитивные соли могут быть образованы, например, с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и др., и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота, салициловая кислота и другие подобные кислоты.

Изобретение дополнительно поясняется следующими примерами, которые предназначены исключительно для иллюстрации изобретения.

Пример 1.

Эффективность, безопасность и титруемость дексмедетомидина изучена на послеоперационных больных с трансплантатом для шунтирования коронарной артерии, требующих седативного воздействия в ОИТ. Больных интубировали в течение 8-24 ч. Всем пациентам вводили дексмедетомидин в течение 1 ч по поступлении в ОИТ и вливание дексмедетомидина продолжали до 6 ч после экстубации. Дексмедетомидин использовали в форме HCl-соли (100 мкг/мл, основание) в 0,9%-ном растворе хлористого натрия, и его вводили в виде двухступенчатого вливания (доза насыщения или ударная доза, за которой следовало поддерживающее вливание), используя стандартный шприц-насос и комплекты для в/в введения.

Было выбрано 12 пациентов, которых поделили на две группы. Первым 6 пациентам была введена доза насыщения дексмедетомидина 6 мкг/кг/ч в течение 10-минутного периода, за которым следовало поддерживающее вливание из расчета 0,2 мкг/кг/ч. Второй группе из 6 пациентов первоначально ввели дозу насыщения дексмедетомидина 6,0 мкг/кг/ч в течение 10-минутного периода, за которым следовало поддерживающее вливание из расчета 0,4 мкг/кг/ч. Скорость вливания в обеих группах поддерживали в интервале от 0,2 до 0,7 мкг/кг/ч. После того как клинические проявления седативного действия становились очевидными (приблизительно в пределах 15-30 мин), поддерживающая скорость вливания могла быть откорректирована с нарастанием 0,1 мкг/кг/ч или выше для достижения и поддержания показателя седативного действия по Рамсею на уровне 3 или выше (см. фиг. 1).

Во время исследования записывались показатели жизненно важных функций, отрицательное действие и баллы седативного действия. При введении дексмедетомидина больные не получали каких-либо лекарственных средств из числа седативных агентов, нервно-мышечных блокирующих агентов, за исключением во время введения эндотрахеальной трубки, и эпидуральных или спинальных обезболивающих/анестезирующих агентов. Для двух пациентов был необходим морфин из-за боли. У одного из пациентов наблюдалось два серьезных отрицательных последствия: недостаточность кровообращения и инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда из-за неполной реваскуляризации привел к смерти на 13 день после прекращения вливания изучаемого лекарства. Инфаркт миокарда имел незначительную или не имел временной связи с применением дексмедетомидина. Фактически, неполная реваскуляризация является одним из наиболее обычных отрицательных последствий после операции по коронарному шунтированию и иногда приводит к смерти.

В процессе введения дексмедетомидина кровяное давление и непостоянство частоты сердечных сокращений уменьшались, означая большую стабильность и предсказуемость гемодинамики без необходимости фармакологического воздействия или для лечения высокого кровяного давления и частоты сердечных сокращений, например с помощью бета-блокаторов, или для увеличения седативного действия/предупреждения патологического страха с помощью бензодиазепинов или пропофола. В итоге, больные были соответствующим образом успокоены, гемодинамически стабильны и оставались легко пробуждаемы для контроля субъективного выздоровления, причем это достигалось с помощью только одного фармацевтического средства, дексмедетомидина.

Этот пример показывает, что дексмедетомидин является идеальным агентом для седативного воздействия на больного в ОИТ, обеспечивая больному уникальное качество успокоения и состояние покоя.

Пример 2.

Для оценки эффективности, безопасности и титруемости дексмедетомидина в случае пациентов с искусственной вентиляцией легких с помощью автоматического дыхательного аппарата, которым требуется седативное воздействие в ОИТ, проведено двойное слепое, рандомизированное, с плацебо в качест-

ве контроля исследование. Исследование проведено на послеоперационных больных с трансплантантом для шунтирования коронарной артерии, которым в ОИТ требовалось седативное воздействие. Для проведения исследования было отобрано двенадцать взрослых пациентов после операции по введению трансплантата для шунтирования коронарной артерии, нуждающихся в искусственной вентиляции легких с помощью аппарата в ОИТ, которые соответствовали критериям исследования.

Критерии отбора состояли в следующем. Больные нуждались в седативном воздействии во время искусственной вентиляции легких с помощью аппарата в течение минимум 8 ч после операции, после чего следовало непрерывное седативное воздействие в течение 6 ч после экстубации. Больные не должны были быть интубированы более чем на 24 ч для того, чтобы их можно было оценивать в данном испытании. Больные получали только морфин для устранения боли и в процессе введения изучаемого лекарства не получали ни одно из следующих лекарственных средств: седативные агенты, кроме мидазолама, нервно-мышечные блокирующие агенты, за исключением при введении эндотрахеальной трубки, эпидуральных или спинальных обезболивающих/анестезирующих агентов.

Безопасность оценивали посредством наблюдения за отрицательными эффектами путем наблюдения за сердцем и с учетом лабораторных тестов, показателей жизненно важных функций, насыщения кислородом и сопутствующего применения лекарственных средств.

Двенадцать больных были случайным образом распределены для получения либо дексмететомидина, либо плацебо с экстренным лечением для седативного действия с помощью мидазолама по клиническим показаниям. Больные, случайным образом выделенные в группу дексмететомидина, получали 10-минутную дозу насыщения 6 мкг/кг/ч, после чего следовало начальное поддерживающее вливание. Скорость поддерживающего вливания составляла 0,4 мкг/кг/ч. Скорость поддерживающего вливания могла быть установлена с приращением 0,1 мкг/кг/ч для достижения и поддержания балла седативного действия по Рамсею от 3 и выше. Интервал поддерживающего вливания должен был удерживаться между 0,2 и 0,7 мкг/кг/ч. Введение дексмететомидина начинали в пределах одного часа после перевода в ОИТ и продолжали до 6 ч после экстубации. Дексмететомидин использовали в форме HCl-соли (100 мкг/мл, основание) в 0,9%-ном растворе хлористого натрия, и его вводили с использованием шприц-насоса и комплектов для в/в введения. Плацебо представляло собой 0,9%-ный раствор хлористого натрия, который вводился таким же образом, что и дексмететомидин.

Шесть пациентов, которых успокаивали дексмететомидином, оставались соответствующим образом успокоены и не нуждались в мидазоламе. Напротив, пять из шести пациентов, которым давали плацебо, нуждались во введении мидазолама для достижения достаточного (балл седативного действия по Рамсею ≥ 3) уровня седативного воздействия (суммарное среднее количество мидазолама мг/кг/ч $\pm$ ср. квадратичная ошибка = $0,018 \pm 0,005$). Разница между двумя испытываемыми группами в средней суммарной дозе мидазолама, полученного в процессе исследования, является статистически значимой ($p=0,010$). Общий уровень седативного воздействия был сравним между двумя группами, но введение дексмететомидина приводило к стабильному показателю седативного действия по Рамсею, характеризующемуся минимальными колебаниями во времени, в сравнении с прерывистым седативным действием (балл седативного действия по Рамсею ≥ 3) и возбуждением (балл седативного действия по Рамсею 1) среди пациентов, получавших плацебо.

В этой группе больных дексмететомидин также проявил обезболивающие свойства, которые определяются суммарной дозой морфина, введенного в течение всего исследования. Один из шести больных, получавших дексмететомидин, нуждался в морфине для устранения боли, в сравнении с пятью из шести пациентов, получавших плацебо. Разница между испытываемыми группами в средней суммарной дозе морфина была статистически значима ($p=0,040$).

Таким образом, больные, получавшие дексмететомидин, нуждались в значительно меньшем количестве мидазолама для седативного воздействия или морфина для устранения боли, чем больные, которые получали плацебо. Уровни седативного воздействия на больных, получавших дексмететомидин, были более стабильны, чем уровни седативного воздействия на больных, которых лечили плацебо и которые получали мидазолам. Дексмететомидин был безопасен и хорошо переносим, и он не давал клинически очевидного угнетения дыхания после прекращения искусственной вентиляции легких.

Пример 3.

Два многоцентровых клинических испытания (фаза III) дексмететомидина (испытание I и испытание II) проведено в ОИТ в Европе и Канаде. Каждое испытание состояло из двух частей, то есть часть с открытой маркировкой (часть I) и двойная слепая, рандомизированная, с плацебо в качестве контроля часть (часть II). Испытания были спланированы так, чтобы оценить уменьшение потребности в седативном воздействии в ОИТ (которое измеряется путем введения других седативных/обезболивающих агентов) на больных, получавших дексмететомидин. Применение пропофола и морфина для седативного действия и обезболивания, соответственно, оценивалось в одном испытании (испытание 1), а мидазолама и морфина - в другом испытании (испытание 2). Всего 493 больных было зарегистрировано и подвергалось лечению в испытании 1, и 438 больных было зарегистрировано и подвергалось лечению в испытании 2.

В части I испытаний больным необходимо было вводить дозу насыщения дексмететомидина 6,0 мкг/кг/ч в течение 10-минутного периода, после чего следовало поддерживающее вливание 0,4 мкг/кг/ч. В части II исследований методом случайной выборки больным был назначен прием или плацебо (0,9%-ный раствор хлористого натрия), или дексмететомидина. Дексмететомидин использовали в виде HCl-соли (100 мг/мл, основание) в 0,9%-ном растворе хлористого натрия, и его вводили с использованием стандартного шприц-насоса и комплектов для в/в введения. Протокол дозирования дексмететомидина был тот же самый, что и в части I исследования. Для обеих частей исследования после начального поддерживающего вливания скорость вливания могла быть скорректирована с приращениями 0,1 мкг/кг/ч или выше. Скорость вливания в процессе интубации должна была поддерживаться в интервале от 0,2 до 0,7 мкг/кг/ч для того, чтобы достичь и сохранить уровень седативного действия по Рамсею 3 или выше. После экстубации скорость вливания должна была быть отрегулирована для достижения уровня седативного действия по Рамсею 2 или выше.

Во время введения 10-минутной дозы насыщения дополнительные медикаменты исключались, но пропופол (0,2 мг/кг болюс) в испытании 1 и мидазолам (1 мг болюс) в испытании 2 могли быть даны при необходимости. При вливании дексмететомидина экстренные лекарственные средства были ограничены пропополом (0,2 мг/кг IV болюса) в испытании 1 и мидазоламом (0,2 мг/кг IV болюса) в испытании 2 для седативного действия и морфином для устранения боли (2 мг IV болюса). После экстубации возможно было использование для устранения боли парацетамола по клиническим показаниям. Пропопол и мидазолам должны были даваться только после увеличения скорости вливания дексмететомидина. Введение дексмететомидина в части I и части II необходимо было начинать в пределах первого часа поступления в ОИТ и продолжать в течение 6 ч после экстубации до максимально 24 ч суммарного вливания изучаемого лекарства. Больных наблюдали и оценивали результаты лечения в течение еще 24 ч после прекращения введения дексмететомидина.

Выводы после испытания 1 и испытания 2 следующие. Больные, которых лечили дексмететомидином, нуждались в значительно меньшем количестве пропопола (испытание 1) или мидазолама (испытание 2) для седативного действия или морфина для устранения боли, чем больные, получавшие плацебо. Уровни седативного действия в случае больных, которых лечили дексмететомидином, достигались быстрее, чем в случае больных, которые получали плацебо и пропопол или мидазолам. Дексмететомидин был безвреден и хорошо переносим: неблагоприятные случаи и лабораторные изменения, отмеченные в этих исследованиях, были ожидаемы для послеоперационной группы больных.

Во время испытания I, часть I, трое больных, которых лечили с помощью дексмететомидина, умерло, а во время испытания I, часть II, умерло трое больных, которых лечили дексмететомидином, и один больной, которому давали плацебо. Однако ни один из случаев, приведших к смерти, как считали, не связан с введением дексмететомидина. Не отмечено смертельных случаев среди больных, получавших лечение с помощью дексмететомидина, в части I и части II испытания 2, но умерло 5 пациентов, которые получали плацебо. Дексмететомидин вызывал изменения в систолическом кровяном давлении, диастолическом кровяном давлении и частоте сердечных сокращений, согласуемые с известным фармакологическим действием α_2 -агонистов. Кроме того, дексмететомидин не вызывал клинически заметного угнетения дыхания после прекращения искусственной вентиляции легких.

Следующие 16 историй болезней получены при проведении описанных выше испытаний 1 и 2, часть II. Истории болезней показывают, что дексмететомидин обладает обезболивающими свойствами и обеспечивает эффективное седативное действие и антифобическое действие, позволяя пациентам оставаться в сознании и способными к общению.

1. Больная 86 лет подверглась абдоминальной резекции из-за опухоли толстой кишки. Хирургическая операция была проведена при кратковременной анестезии (ремифентанил). Больная некурящая и не имела заболеваний сердца, за исключением повышенного кровяного давления. По поступлении в ОИТ она нуждалась в двух дозах каждого из лекарств, морфина и мидазолама. Введение дексмететомидина было начато при дозе насыщения 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин и поддерживалось при скорости 0,4 мкг/кг/ч в течение 30 мин, после чего следовала средняя доза 0,5 мкг/кг/ч. Балл седативного действия по Рамсею больной был равен 6 в течение первого часа, затем снижался до 3 и позднее - до 2. Во время получения дексмететомидина больной требовалась одна доза морфина за 5 мин до экстубации. Экстубацию провели через 6,5 ч, и она прошла без осложнений.

2. Больной 66 лет подвергся лобэктомии правого легкого. Прежде пациент сильно курил (три пачки в день), но бросил курить 10 лет назад. В его истории болезни указано на ежедневное употребление алкоголя, респираторную недостаточность и сердечную недостаточность. При поступлении в ОИТ он получил насыщающую дозу дексмететомидина 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин, после чего следовало вливание при скорости 0,2-0,7 мкг/кг/ч (титровано до желаемого уровня седативного действия) в течение 12 ч. Через 2 ч после начала вливания у пациента понизилось давление (кровяное давление 70/40 мм рт.ст.), но это было устранено после вливания кристаллоида без необходимости использования сосудосуживающих лекарственных препаратов. У больного восстановилось самопроизвольное дыхание через 6 ч после хирургической операции, и его экстубировали через 6 ч и 15 мин. Больной не нуждался в морфине или других анальгетиках в течение 12-часового вливания дексмететомидина. После окончания вливания ему не требовался морфин для устранения боли.

3. Больной 68 лет поступил в ОИТ после операции по шунтированию коронарной артерии вследствие заболевания сосудов. Он имел инсулиннезависимый диабет, и его история болезни включала фибрилляцию предсердий и инфаркт миокарда. Больной некурящий и выпивающий стакан вина в день. Дексмететомидин вводили при дозе насыщения 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин, после чего следовала поддерживающая доза от 0,2 до 0,3 мкг/кг/ч. Больной не нуждался в мидазоламе или морфине, когда ему вводили дексмететомидин. Показатель седативного действия по Рамсею составлял 6 в течение первого часа (базовый показатель, то есть больной находился полностью под наркозом после операции), затем уменьшался до 4 и впоследствии достигал 3. Временное повышение кровяного давления имело место 1 ч в течение послеоперационного курса лечения. Больного экстубировали приблизительно через 6 ч, и его кровяное давление снова повысилось после прекращения вливания дексмететомидина.

4. Пациент 55 лет с алкогольной зависимостью подвергся хирургической операции по поводу злокачественной опухоли головы и шеи. Вливание дексмететомидина (от 0,5 до 0,7 мкг/кг/ч) было начато, когда больной поступил в ОИТ. Он сохранял гемодинамическую стабильность во время вливания, и у него отсутствовал абстинентный синдром. Ему потребовалось только 2 мг морфина и 2 мг мидазолама после экстубации.

5. Больной 47 лет с высоким потреблением алкоголя подвергся удалению фарингеальной опухоли и восстановлению с помощью еюнального лоскута. Хирургическая операция продолжалась 10 ч, в течение которых больной потерял 3000 мл крови и нуждался в переливании шести единиц крови. В ОИТ дексмететомидин вводили в дозе насыщения 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин, после чего следовали поддерживающие дозы 0,4 мкг/кг/ч в течение 35 мин, 0,6 мкг/кг/ч в течение 20 мин и затем 0,7 мкг/кг/ч в течение оставшегося времени вливания. Больной оставался спокойным и мог общаться, пока получал дексмететомидин, а его показатель седативного действия по Рамсею легко поддерживался между 2 и 3. Он получил дозу мидазолама 2 мг через 46 мин и снова через 66 мин после начала вливания дексмететомидина. Принимая во внимание природу операции и потребление пациентом алкоголя, начальная послеоперационная потребность в морфине была вполне умеренной (24 мг). Кроме того, требуемая доза морфина была постепенно повышена до 76 мг после прекращения вливания дексмететомидина.

6. Больной 35-летнего возраста, злоупотребляющий алкоголем, получил двухстороннюю травму легких, имел нескольких сломанных ребер и большой разрыв почечной лоханки вследствие автомобильной катастрофы. Он получил общий наркоз без осложнений во время 6-часовой операции по восстановлению разорванной почечной лоханки. Потеря крови составила 400 мл, потребовавшая переливания шести единиц крови с клеточным сейвером. Больному ввели 70 мг морфина интраоперационно. В ОИТ дексмететомидин вводили при дозе насыщения 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин. Поддерживающее вливание начинали при скорости 0,4 мкг/кг/ч и увеличивали до 0,7 мкг/кг/ч в течение первых 3 ч. Уровень седативного действия на пациента по Рамсею поддерживали приблизительно 4. Он был спокоен, доволен и не нуждался в морфине или мидазоламе. Больного можно было экстубировать через 6 ч. Однако, так как это пришлось на 2:00 ночи, было принято решение продолжить искусственную вентиляцию легких до следующего утра. Дозу дексмететомидина варьировали между 0,3 и 0,5 мкг/кг/ч в течение приблизительно последних 160 мин вливания.

Больной бодрствовал, был оживлен и смог сообщить в письменной форме, что он хочет убрать эндотрахеальную трубку. Когда была достигнута максимально допустимая доза дексмететомидина по протоколу и когда пациент стал возбужденным и настойчив относительно удаления эндотрахеальной трубки, была введена доза мидазолама (всего 16 мг). Несмотря на возбуждение, больной не чувствовал боли и не нуждался в морфине, пока получал дексмететомидин. После экстубации и прекращения вливания дексмететомидина больному потребовалось 4 мг морфина до перевода из ОИТ и приблизительно 50 мг морфина в течение первых 5 ч после его возвращения в больничную палату. Эту необходимость в большем обезболивании считали физиологической реакцией на боль, а не обратным эффектом.

7. Алкоголик 60 лет (35 единиц в неделю с жировыми изменениями печени, ультразвук) подвергся репарации аневризмы брюшной аорты. Он курил в течение 40 лет, имел повышенное кровяное давление, стенокардию и фиброз легких. Хирургическая операция была технически трудной и заняла 3 ч. Потеря крови составила 3100 мл, и было перелито 6 единиц крови. Интраоперационно был введен морфин (30 мг). Больной был гемодинамически стабилен при поступлении в ОИТ. Введение дексмететомидина начато при дозе насыщения 6 мкг/кг/ч в течение 10 мин, после чего следовала поддерживающая доза 0,4 мкг/кг/ч, доведенная до 0,7 мкг/кг/ч ко второму часу. Уровень седативного действия поддерживали приблизительно 4. Потребность в морфине сильно колебалась в течение первых 6 ч нахождения больного в ОИТ.

Пациент бодрствовал, находился в сознании и смог сообщить, что чувствует сильную боль. Приблизительно через 7 ч при дозе дексмететомидина 0,5 мкг/кг/ч было определено, что весь имплантат оторвался, и нижняя часть отделена и выдернута из задней брюшной стенки. Потребность в морфине продолжала усиливаться вследствие продолжающегося кровотечения. Использование более высокой скорости вливания дексмететомидина было ограничено из-за гемодинамической нестабильности вследствие кровотечения. Позже больной был снова отправлен на операцию. Своевременному оперативному вмешательству способствовало то, что больной смог сообщить о боли, которую он испытывал, пока получал дексмететомидин.

8. Больной подвергся ректальной экстирпации и колостомии. Пропрофол использовали для вводного наркоза, а кислород/закись азота/изофлюран - для поддержания. Кроме того, введение ремифентанила было начато сразу после вводного наркоза и продолжено до тех пор, пока пациента не перевели в ОИТ. Также было проведено вливание пропофола (70 мг), когда больного перевозили в ОИТ. Ко времени поступления пациента в ОИТ он бодрствовал, но был возбужден и беспокоен с количеством баллов седативного действия по Рамсею 1. Введение пропофола и ремифентанила было прекращено в течение нескольких минут по прибытии больного. Повторные болюс-дозы пропофола в 10 мг были необходимы для того, чтобы справиться с возбуждением больного. Приблизительно через 25 мин после поступления в ОИТ была введена доза насыщения дексмедетомидина (0,4 мкг/кг/ч) с пропофолом (20 мг), а затем последовали вливания дексмедетомидина 0,7 мкг/кг/ч и пропофола 4 мг/кг/ч. Повторные дозы морфина в 2 мг были необходимы в течение первых 20 мин вливания дексмедетомидина. Количество баллов седативного воздействия по Рамсею постоянно увеличивали до тех пор, пока пациент не стал абсолютно спокойным при балле, равном 6. Приблизительно через 2 ч после поступления в ОИТ вливание пропофола уменьшили до 2 мг/кг/час и затем до 1 мг/кг/ч. Через 3 ч введение пропофола прекратили и вливание дексмедетомидина уменьшили до 0,2 мкг/кг/ч. Дополнительное количество пропофола или морфина не требовалось.

Эта история болезни показывает важность введения дексмедетомидина прежде чем анальгетики, вводимые до ОИТ, утратят свое действие. Это особенно важно, когда используется агент с коротким периодом полувыведения, такой как ремифентанил. Опыт с интраоперативным введением ремифентанила, в частности, показал, что из-за очень быстрого прекращения его действия послеоперационная боль ощущается рано, в результате чего увеличивается потребность в послеоперационном обезболивании.

9. Мужчина 60 лет с раком почки подвергся 3-часовой неосложненной радикальной нефрэктомии (удаление почки). У него не было значительной предыдущей истории болезни. Во время хирургической операции ему дали сбалансированный наркоз. После операции больной чувствовал себя хорошо, не ощущал затрудненности дыхания и был переведен из ОИТ на следующий день. В период получения дексмедетомидина уровень седативного действия по Рамсею соответствовал 3. У него были минимальные проблемы с газообменом, и PaCO_2 был стабилен во время искусственной вентиляции легких, вспомогательного самопроизвольного дыхания, экстубации и при самопроизвольном дыхании. Схема его дыхания, по существу, не менялась непосредственно в послеоперационный период, при вспомогательном самопроизвольном дыхании и после экстубации. Пример этого больного иллюстрирует отсутствие угнетения дыхания при применении дексмедетомидина.

10. Больная 58 лет назначена на операцию по двойному коронарному шунтированию. В ее истории болезни указано высокое кровяное давление, стенокардия и диабет II типа. Интраоперационно она получила суфентанил, мидазолам, панкурониум и пропофол. Она поступила в ОИТ в 7:20 вечера и получила болюс в 1 мкг/кг/ч дексмедетомидина в течение 10 мин, после чего следовало вливание 0,4-0,7 мкг/кг/ч. Экстубация была проведена следующим утром в 7:50 и введение дексмедетомидина продолжали до 1:40 ночи. У нее наблюдалось послеоперационное состояние без осложнений. При действии дексмедетомидина и интубации балл седативного действия по Рамсею соответствовал 4. Больная была спокойна, легко пробуждаема и хорошо ориентировалась. Ее не пугало окружение (шумы, персонал и мониторы). После экстубации вливание дексмедетомидина постепенно снижали до 0,3 мкг/кг/ч, и показатель седативного действия по Рамсею колебался между 2 и 3. Она оставалась спокойной, общительной, а угнетение дыхания не наблюдалось. Она не нуждалась в дополнительном седативном воздействии, и было необходимо незначительное обезбоживание в процессе вливания дексмедетомидина. После окончания вливания дексмедетомидина она стала беспокойной, разговорчивой и испытывала неудобства. Профиль ее тревожного состояния значительно отличался при назначении лекарства и без лекарства. При опросе у больной отсутствовала амнезия по поводу своего нахождения в ОИТ, она даже не проявляла утомления и не имела неприятных воспоминаний.

11. Больной 54 лет подвергся хирургической операции по квадрупольному коронарному шунтированию. В течение 35 лет он интенсивно потреблял алкоголь, но снизил его употребление в течение 6 недель, предшествовавших операции. Несмотря на то, что в ОИТ больные-алкоголики обычно проявляют повышенный уровень тревожности и возбуждения, этот пациент отличался прекрасным послеоперационным течением болезни, пока получал дексмедетомидин. Он оставался спокойным и тихим при хорошей ориентации. Вливание дексмедетомидина поддерживали между 0,3 и 0,7 мкг/кг/ч, и дополнительные седативные средства не требовались. Его экстубировали вечером после операции, однако вливания дексмедетомидина продолжали до следующего утра. При опрашивании он указал, что очень удовлетворен своим нахождением в ОИТ.

12. Больная 49 лет подверглась замене аортального клапана по методике Росса. Больная не подозревала о своем заболевании сердца еще за неделю перед операцией, не была психологически подготовлена и перед операцией отличалась высоким уровнем тревоги (страха). При поступлении в ОИТ она получила болюс дексмедетомидина 1 мкг/кг/ч в течение 10-минутного периода, после чего следовало вливание дексмедетомидина между 0,2-0,5 мкг/кг/ч. Ее экстубировали вечером в день операции и продолжали давать дексмедетомидин до следующего утра. В послеоперационный период больная была спокойна, не

проявляла страха или опасения, хорошо ориентировалась несмотря на то, что имела небольшую потерю памяти. Она имела прекрасное развитие и была удовлетворена своим опытом пребывания в ОИТ.

13. У больного возраста 51 год было высокое давление при почечно-каменной болезни и "скрытой" левой почке. Его госпитализировали для нефрэктомии. Сопутствующие заболевания включали хиатальную грыжу, язву желудка и дивертикул, а также жировое перерождение печени. Кроме этих патологий, физическое состояние находилось в пределах нормы. Его операция и наркоз не сопровождались осложнениями, и он поступил в ОИТ с базовым показателем седативного действия по Рамсею 4. Желаемый уровень седативного действия достигали очень легко путем небольшого регулирования дозы вводимого дексметомидина, как это показано на фиг. 2. Больного можно было легко разбудить, и он был способен сообщать о своих потребностях сестринскому персоналу. Несмотря на наличие эндотрахеальной трубки, он оставался спокойным и спал при отсутствии внешних раздражителей. Больного экстубировали через 6 ч после поступления в ОИТ. Несмотря на частые приступы боли и возможность попросить дополнительное обезболивание, он попросил только одну дозу (2 мг) сульфата морфина за 6 ч периода исследования. Его послеоперационное течение болезни протекало без осложнений, за исключением одного эпизода - умеренного понижения кровяного давления через 14 ч после начала введения дексметомидина и приблизительно через 3 ч после прекращения вливания дексметомидина. Больной среагировал на вливание кристаллоида, и этот эпизод был отнесен врачами к воздействию морфина и возможно умеренного дефицита объема. После исследования единственная жалоба больного состояла в соматической боли в месте надреза. При опросе больной указал, что, хотя наличие эндотрахеальной трубки было неприятным, если бы его снова положили в отделение, он попросил бы то же самое седативное средство, которое ему давали при этой госпитализации.

14. Больной 42 лет, который подвергся хирургической операции по шунтированию коронарной артерии, поступил в ОИТ с показателем седативного действия по Рамсею 5 (спал, вяло реагировал на легкий удар по надпереносью или громкий слуховой раздражитель). Была введена доза насыщения дексметомидина 6 мкг/кг/ч, за которой следовало поддерживающее вливание в дозе 0,4 мкг/кг/ч. Больной имел показатель седативного действия по Рамсею 6 (спал, отсутствие реакции) в течение первого полутора часа. Однако, во время его нахождения в ОИТ вливание было быстро и легко отрегулировано для достижения и поддержания показателя 2 (способность к общению, осознанность, спокойствие) или показателя 3 (пациент реагирует на команды). Признаков гемодинамической нестабильности не наблюдалось и опиаты не требовались. Больной был экстубирован приблизительно через 6 ч, и остальное время его нахождения в ОИТ протекало без осложнений. Он ощущал умеренную боль после экстубации, и эта боль была легко устранена с помощью одной инъекции 2 мг морфина.

15. Больной 58 лет подвергся замене клапана по причине стеноза аорты. В ОИТ он получал вливание дексметомидина, рассчитанные на достижение показателя седативного действия по Рамсею приблизительно 3. Он был в сознании и мог общаться. В один момент скорость вливания была увеличена, так как больной начал ощущать боль. Важно, что он был способен сообщить о том, что нуждается в ослаблении боли, и изменение дозы быстро восстановило его комфортное состояние.

16. Больной 62 лет класса III в соответствии с Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией с регургитацией крови при недостаточности аортального клапана, гипертрофии левого желудочка и расширенной восходящей аортой. У него также было повышенное артериальное давление и незначительная стенокардия (канадский класс II) с нормальной сердечной артериограммой. Перед операцией ему давали пропранолол. Больной подвергся normothermic экстракорпоральному кровообращению с заменой аортального клапана и процедуре Бенталла. Он был отключен от насоса без осложнений после 6-часовой процедуры и не получал послеоперационной инотропной поддержки. Течение болезни в ОИТ протекало без осложнений. Гемодинамический профиль был гладким без понижения давления или случаев брадикардии. Хотя у пациента не наблюдалось повышения кровяного давления после прекращения дексметомидина, он поступил на исследование с выраженной гипотензией.

Приведенные выше истории болезни показывают преимущества седативного воздействия дексметомидином на больных в критическом состоянии. Соответствующим образом успокоенные больные находятся в сознании, психологически стабильны и чувствуют минимальные боль, дискомфорт и страх. В современной практике прием седативных лекарственных средств прекращается при отключении от аппарата искусственной вентиляции легких и после экстубации, чтобы исключить угнетение дыхания. Такая врачебная практика не является необходимой в случае дексметомидина. Кроме того, дексметомидин повышает уступчивость больного при терапевтических вмешательствах (например, восстановление подвижности или физиотерапия грудной клетки) за счет устранения страха боли. Это является замечательным сочетанием свойств для единственного лекарственного средства.

Квалифицированному в данной области специалисту будет понятно, что, хотя описаны конкретные варианты осуществления изобретения, различные модификации и изменения могут быть выполнены без отступления от сути и объема изобретения.

Другие варианты осуществления изобретения будут понятны квалифицированному специалисту из рассмотрения описания и реализации на практике представленного изобретения. Подразумевается, что

описание и примеры следует рассматривать только в качестве иллюстрации, причем весь объем и суть изобретения представлены в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для оказания седативного воздействия при использовании в отделении интенсивной терапии, по существу, при отсутствии других агентов, оказывающих фактическое седативное действие.
2. Применение по п.1, при котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль является, по существу, единственным активным агентом или единственным активным агентом.
3. Применение по п.1 или 2, при котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве для достижения концентрации в плазме 0,1-2 нг/мл.
4. Применение по п.3, при котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится внутривенно.
5. Применение по п.4, при котором вводится ударная доза (доза насыщения) и поддерживающая доза дексмедетомидина.
6. Применение по п.5, при котором ударная доза и поддерживающая доза вводятся человеку.
7. Применение по п.6, при котором ударная доза дексмедетомидина составляет 0,2-2 мкг/кг.
8. Применение по п.7, при котором ударная доза вводится приблизительно в течение 10 мин.
9. Применение по п.8, при котором ударная доза дексмедетомидина составляет 1 мкг/кг.
10. Применение по п.6, при котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,1-2,0 мкг/кг/ч.
11. Применение по п.10, при котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,2-0,7 мкг/кг/ч.
12. Применение по п.11, при котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,4-0,7 мкг/кг/ч.
13. Способ седативного воздействия на больного в отделении интенсивной терапии, включающий введение пациенту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, по существу, при отсутствии других агентов, оказывающих фактическое седативное действие.
14. Способ по п.13, в котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль является, по существу, единственным активным агентом или единственным активным агентом.
15. Способ седативного воздействия на больного в отделении интенсивной терапии, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного агента для седативного воздействия, по существу, при отсутствии других агентов, оказывающих фактическое седативное действие, и неактивного агента.
16. Способ по пп.13, 14 или 15, в котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве для достижения концентрации в плазме 0,1-2 нг/мл.
17. Способ по п.16, в котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится внутривенно.
18. Способ по п.17, в котором вводятся ударная доза и поддерживающая доза дексмедетомидина.
19. Способ по п.18, в котором пациент является человеком.
20. Способ по п.19, в котором ударная доза дексмедетомидина составляет 0,2-2 мкг/кг.
21. Способ по п.20, в котором ударная доза вводится приблизительно в течение 10 мин.
22. Способ по п.21, в котором ударная доза дексмедетомидина составляет 1 мкг/кг.
23. Способ по п.19, в котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,1-2,0 мкг/кг/ч.
24. Способ по п.23, в котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,2-0,7 мкг/кг/ч.
25. Способ по п.24, в котором поддерживающая доза дексмедетомидина составляет 0,4-0,7 мкг/кг/ч.
26. Применение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли для оказания седативного воздействия при использовании в отделении интенсивной терапии, по существу, при отсутствии других агентов, оказывающих фактическое седативное действие.
27. Применение по п.26, в котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль является, по существу, единственным активным агентом или единственным активным агентом.
28. Применение по п.26 или 27, при котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве, обеспечивающем концентрацию в плазме 0,1-2 нг/мл.
29. Применение по п.28, при котором дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводится внутривенно.
30. Применение по п.29, при котором вводятся ударная доза и поддерживающая доза дексмедетомидина.
31. Применение по п.30, при котором ударная доза и поддерживающая доза вводятся человеку.
32. Применение по п.31, при котором ударная доза дексмедетомидина составляет 0,2-2 мкг/кг.

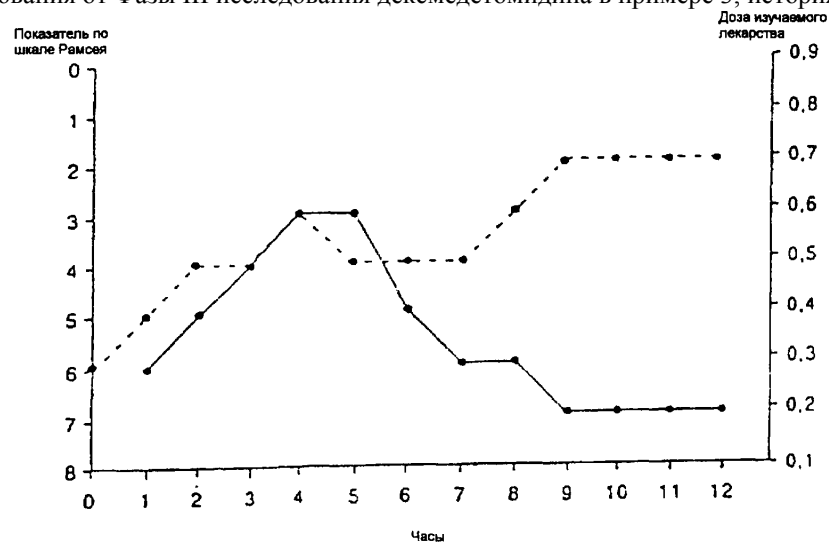
33. Применение по п.32, при котором ударная доза вводится приблизительно в течение 10 мин.
 34. Применение по п.33, при котором ударная доза дексмететомидина составляет 1 мкг/кг.
 35. Применение по п.31, при котором поддерживающая доза дексмететомидина составляет 0,1-2,0 мкг/кг/ч.
 36. Применение по п.35, при котором поддерживающая доза дексмететомидина составляет 0,2-0,7 мкг/кг/ч.
 37. Применение по п.36, при котором поддерживающая доза дексмететомидина составляет 0,4-0,7 мкг/кг/ч.

Шкала Рамсея

Клинический показатель (балл)	Получаемый уровень седативного действия (успокоения)
1	Больной тревожен, возбужден или неспокоен
2	Больной общается, ориентируется и спокоен
3	Больной реагирует на команды
4	Спит, но живо реагирует на легкий удар по надпереносью или сильный слуховой раздражитель
5	Спит, вяло реагирует на легкий удар по надпереносью или сильный слуховой раздражитель
6	Спит, реакции отсутствуют

Фиг. 1

Период дозирования от Фазы III исследования дексмететомидина в примере 3, история болезни № 13



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6