

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-7-11

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БУПРЕНОРФИНА И ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА

Н. Г. Венгерович¹, Г. С. Сагалов², М. А. Юдин¹,
А. С. Никифоров¹, Е. И. Строкина³

В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения исследована анальгетическая активность бупренорфина и дексмететомидина и их комбинаций с различным соотношением долей каждого препарата. Среднеэффективные дозы препаратов по эффекту обезболивания при внутримышечном введении составили $(12,5 \pm 1,69)$ и $(25,0 \pm 5,13)$ мкг/кг, соответственно. Установлено, что тип взаимодействия бупренорфина и дексмететомидина характеризуется потенцированием анальгетической активности и зависит от доли каждого компонента в комбинации. Максимум потенцирования комбинации отмечается в соотношении долей среднеэффективных доз бупренорфина и дексмететомидина 0,75:0,25 (индекс фракционных доз 0,37). Введение такой комбинации животным в дозе 1 ЕД₉₉ (13,81 мкг/кг) по эффекту анальгезии не влияет на функцию ЦНС по данным оценки спонтанной двигательной активности, а также на функцию сердечно-сосудистой системы (при оценке артериального давления, частоты сердечных сокращений и объема циркулирующей крови в артериях хвоста).

Ключевые слова: анальгетическая активность; бупренорфин; дексмететомидин.

ВВЕДЕНИЕ

Опиоидные анальгетики являются основной группой препаратов для купирования сильной боли. Одним из наиболее распространенных опиоидов, используемых в клинической практике, является бупренорфин [5]. Вместе с тем назначение агонистов опиоидных рецепторов может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, выраженная седация, катаlepsия, парез желудочно-кишечного тракта, дисфункция гепатобилиарной и мочевыделительной систем [3, 4]. Вследствие высокой степени сродства бупренорфина к μ -опиоидным рецепторам и медленной его диссоциации лечение налоксоном при передозировке ограничено. В таком случае наиболее эффективным мероприятием для восстановления функции дыхания остается искусственная вентиляция легких [9]. Учитывая это, поиск способов повышения переносимости бупренорфина, а также снижения вероятности развития побочных эффектов при сохранении фармакологической активности препарата является актуальной задачей для фармакологии опиоидных анальгетиков.

Одно из основных направлений повышения эффективности и безопасности опиоидных анальгетиков — применение на их основе комбинации с препаратами

других фармакологических групп [5, 10], в частности, с агонистами центральных α_2 -адренорецепторов (α_2 -АР) [3, 5, 6, 8]. Показано, что агонисты центральных α_2 -АР обладают собственной анальгетической активностью при отсутствии угнетающего действия на дыхание. Эти особенности обуславливают возможную суммацию или потенцирование анальгетического эффекта при их применении в комбинации с опиоидами [2, 6, 8]. Наиболее перспективными препаратами группы агонистов центральных α_2 -АР являются мететомидин и его энантиомер дексмететомидин, обладающий сходными свойствами, но более избирательным действием в отношении α_2 -АР [6, 10]. Учитывая выраженное влияние на тонус периферических сосудов у мететомидина и, как следствие, способность вызывать длительную гипотензию, для проведения исследований и обоснования экспериментального состава комбинаций с опиоидами предпочтение следует отдать более избирательно действующему на указанные АР препарату — дексмететомидину [2, 6, 10].

Цель исследования — изучение анальгетической активности и типа взаимодействия при комбинированном применении бупренорфина и центрального агониста α_2 -АР дексмететомидина в анальгетических дозах.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 174 белых нелинейных крысах-самцах (питомник “Рапполово”, Ленинградская обл.) массой 180–220 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Исследование проводили в соответствии с “Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств” [7] и “Правилами лабораторной практики” (2010) [1].

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4.

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

³ ООО “Инновационная фармацевтическая компания “Сильвер Фарм”, Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 45, лит. А, оф. 216.

Анальгетическую активность препаратов и их комбинации в моноварианте и их комбинации исследовали в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения с помощью прибора “Tail-Flick Analgesia Apparatus” (Columbus Instruments, USA). Изучение эффективности бупренорфина и дексмететомидина по влиянию на порог возникновения боли проводили при их совместном внутримышечном введении. Критерием болевого порога животных служил латентный период отдергивания хвоста [7].

В предварительных экспериментах проводили отбор животных с близким латентным периодом отдергивания хвоста — от 3 до 5 с. Регистрацию болевого порога осуществляли с интервалами в 15 мин в течение 1 ч после внутримышечного введения препаратов в нарастающих дозах до получения эффекта у всех животных в группе. Критерием аналгетической активности препаратов считали увеличение латентного периода отдергивания хвоста до 15 с. Для каждого препарата в отдельности и их комбинации фиксировали длительность аналгетического действия (мин), рассчитывали средние эффективные дозы (ED_{50}) и дозы препаратов, введение которых вызывает развитие аналгезии у всех животных (ED_{99}), используя методику пробит-анализа по Финни [1].

Взаимодействие препаратов в комбинации оценивали при помощи изоболографического метода [11 – 13]. Для определения типа взаимодействия использовали 3 фиксированных соотношения долей среднеэффективных доз каждого компонента (бупренорфина и дексмететомидина): 0,75:0,25; 0,5:0,5; 0,25:0,75. На основании полученных данных определяли индекс фракционных доз (ИФД) для различных фиксированных соотношений между 2 веществами, который представляет собой соотношение $ED_{50_{эксп}}/ED_{50_{теор}}$. По результатам исследования взаимодействия обосновывали выбор оптимального соотношения препаратов в комбинации (далее — комбинированное сочетание).

С целью уточнения фармакодинамики комбинированного сочетания исследовали его влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему (ССС).

Влияние комбинированного сочетания на функции ЦНС изучали в тесте оценки ориентировочно-исследовательских реакций и двигательной активности на

актометре “Opto-Varimex 4” (Columbus Instruments, США). Исследование включало оценку особенностей траектории перемещений животных и определение количества вертикальных (стойки) и горизонтальных (пересеченные квадраты, вращения по часовой стрелке и против) движений, количества стереотипных движений и груминга. Регистрацию показателей проводили в течение 5 мин через 15, 30, 45 и 60 мин после внутримышечного введения комбинированного сочетания.

Регистрацию параметров артериального давления (АД) осуществляли с использованием компьютерного 4-канального контроллера “CODA” (Kent Scientific, США), позволяющего определить систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и объем циркулирующей крови в артериях хвоста. Измерение проводили волюметрическим методом с помощью датчиков, фиксирующих интенсивность потока и объем крови в хвосте. Контрольным измерениям предшествовали 5 циклов, в ходе которых животные адаптировались к манжетам, после чего регистрировали фоновые показатели. Регистрацию показателей проводили через 15, 30, 45 и 60 мин после внутримышечного введения комбинированного сочетания.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 12. Для оценки нормальности распределения в исследуемой выборке использовали критерий Шапиро — Уилка. Сравнивали парные выборки с помощью рангового критерия Уилкоксона. Множественное сравнение несвязанных выборок проводили с использованием критерия Краскела — Уоллиса. Значения в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии экспериментов исследовали аналгетическую активность бупренорфина и дексмететомидина в отдельности. Результаты исследования аналгетической активности бупренорфина после внутримышечного введения крысам представлены в табл. 1.

С увеличением дозы бупренорфина отмечали удлинение латентного периода отдергивания хвоста крыса-

Таблица 1. Анальгетическая активность бупренорфина после внутримышечного введения крысам в различных дозах ($M \pm SD$), $n = 8$

Доза препарата, мкг/кг	Латентный период отдергивания хвоста, с				
	фон	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
5	4,05 ± 0,63 (0/8)	5,02 ± 1,53 (0/8)	4,83 ± 1,7 (0/8)	4,01 ± 1,07 (0/8)	4,16 ± 1,26 (0/8)
6,25	3,81 ± 0,54 (0/8)	7,38 ± 4 (1/8)	7,03 ± 4,19 (1/8)	3,99 ± 1,11 (0/8)	3,61 ± 0,82 (0/8)
12,5	4,26 ± 0,75 (0/8)	10,88 ± 4,99 (4/8)	8,17 ± 5,64 (3/8)	6,24 ± 3,55 (1/8)	4,76 ± 2,48 (0/8)
18,75	4,47 ± 0,83 (0/8)	13,74 ± 2,53* (6/8)	12,04 ± 4,49* (5/8)	9,70 ± 5,17 (3/8)	6,74 ± 4,08 (1/8)
25	4,29 ± 0,42 (0/8)	15 ± 0* (8/8)	12,22 ± 4,01* (5/8)	10,32 ± 4,48 (3/8)	8,03 ± 5,03 (2/8)

* Различия с фоновыми показателями статистически значимы при $p < 0,05$; в скобках указано количество животных с оцениваемым признаком по отношению к общему количеству в группе.

Таблица 2. Анальгетическая активность дексметомидина после внутримышечного введения крысам в различных дозах ($M \pm SD$), $n = 8$

Доза препарата, мкг/кг	Латентный период отдергивания хвоста, с				
	фон	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
10	4,15 ± 0,75 (0/8)	4,85 ± 1,7 (0/8)	6,85 ± 2,14 (0/8)	5,03 ± 1,97 (0/8)	4,09 ± 2,01 (0/8)
20	4,06 ± 1,52 (0/8)	8,0 ± 4,87 (2/8)	8,03 ± 4,76 (2/8)	7,32 ± 4,15 (1/8)	6,57 ± 2,93 (0/8)
30	3,47 ± 0,25 (0/8)	12,99 ± 4,11* (6/8)	13,38 ± 3,02* (6/8)	13,25 ± 3,62 (5/8)	7,76 ± 3,69 (1/8)
60	3,22 ± 1,05 (0/8)	14,0 ± 2,83* (7/8)	13,75 ± 3,5* (7/8)	9,70 ± 5,17 (6/8)	11,69 ± 3,95* (4/8)
100	4,34 ± 0,47 (0/8)	15,0 ± 0* (8/8)	15,0 ± 0* (8/8)	14,5 ± 1,41* (7/8)	12,86 ± 3* (5/8)

* Различия с фоновыми показателями статистически значимы при $p < 0,05$; в скобках указано количество животных с оцениваемым признаком по отношению к общему количеству в группе.

ми и увеличение количества животных, у которых в течение 15 с оцениваемый признак не наблюдается. При введении животным бупренорфина в дозе 5 мкг/кг препарат не оказывал обезболивающего действия. С увеличением дозы до 25 мкг/кг анальгетический эффект отмечали у всех животных в группе. Максимум действия регистрировали через 15 мин после внутримышечного введения препарата. При этом обезболивающий эффект сохранялся у половины животных на протяжении 45 мин. Расчетная ED_{50} бупренорфина по анальгетическому действию составила ($12,5 \pm 1,69$), $ED_{99} - 24,52$ мкг/кг.

В отличие от бупренорфина анальгетическое действие дексметомидина было более продолжительным (табл. 2). Максимальное обезболивание регистрировали через 15 мин после внутримышечного введения, которое сохранялось до 45 мин.

При внутримышечном введении дексметомидина в дозе 20 мкг/кг и более отмечено увеличение латентного периода отдергивания хвоста у крыс, а в дозе 30 мкг/кг статистически значимо увеличивается коли-

чество животных с исследуемым признаком. ED_{50} дексметомидина по анальгетическому действию составила ($25 \pm 5,13$), $ED_{99} - 61,87$ мкг/кг.

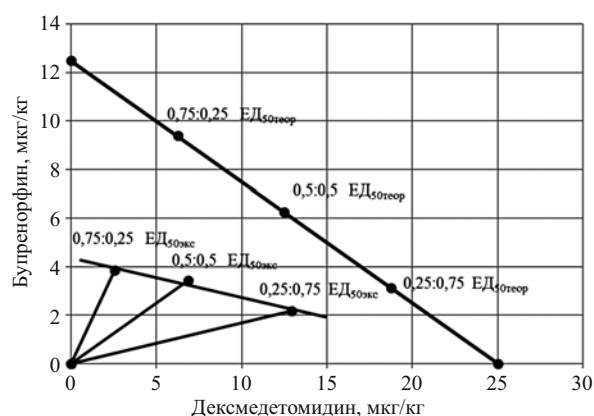
В связи с тем, что максимум обезболивания после применения бупренорфина и дексметомидина наблюдали через 15 мин после их внутримышечного введения, в последующих экспериментах анальгетическое действие комбинации на их основе оценивали однократно в указанный срок. Результаты исследования взаимодействия препаратов при применении в комбинации в различном соотношении среднеэффективных доз (соотношение бупренорфина к дексметомидину 0,75:0,25; 0,5:0,5; 0,25:0,75) представлены в табл. 3.

Установлено, что наименьшая анальгетическая доза комбинации через 15 мин составила 7,82 мкг/кг для соотношения 0,75:0,25. Для групп с долями среднеэффективных доз 0,5:0,5 и 0,25:0,75 минимальные дозы составили 14,06 и 16,4 мкг/кг, соответственно. На основании полученных данных для каждого соотношения доз препаратов в составе комбинаций были определены среднеэффективные дозы по наступлению анальгезии.

Таблица 3. Анальгетический эффект комбинации бупренорфина и дексметомидина в различных соотношениях ($M \pm SD$), $n = 6$

Соотношение среднеэффективных доз бупренорфина и дексметомидина	Латентный период отдергивания хвоста, с		
	доза комбинации, мкг/кг	фон	15 мин
0,75:0,25	3,9	4,01 ± 0,48 (0/6)	6,53 ± 4,37 (1/6)
	7,82	3,92 ± 0,96 (0/6)	11,77 ± 5,1* (4/6)
	11,72	3,56 ± 0,83 (0/6)	13,33 ± 4,08* (5/6)
	15,63	3,88 ± 0,73 (0/6)	15,0 ± 0* (6/6)
0,5:0,5	4,69	3,74 ± 0,91 (0/6)	4,66 ± 1,41 (0/6)
	9,38	3,49 ± 0,83 (0/6)	9,64 ± 5,88 (3/6)
	14,07	3,6 ± 0,63 (0/6)	11,81 ± 4,95* (4/6)
	18,75	4,23 ± 0,41 (0/6)	15,0 ± 0* (6/6)
0,25:0,75	5,47	3,46 ± 0,53 (0/6)	5,61 ± 2,19 (0/6)
	10,94	3,75 ± 0,96 (0/6)	8,46 ± 5,15 (2/6)
	16,4	3,29 ± 0,66 (0/6)	10,49 ± 4,96* (3/6)
	21,88	3,62 ± 0,36 (0/6)	11,82 ± 4,93* (4/6)
	27,35	3,85 ± 0,99 (0/6)	15,0 ± 0* (6/6)

* Различия с фоновыми показателями статистически значимы при $p < 0,05$; в скобках указано количество животных с оцениваемым признаком по отношению к общему количеству в группе.



Изоболограмма взаимодействия бупренорфина и дексмететомидина в различных соотношениях доз каждого препарата.

Графическое представление расчетных значений ($ED_{50теор}$) и фактических значений ($ED_{50экс}$) среднеэффективных доз комбинаций приведено на рисунке.

Показано, что полученные в эксперименте дозы ниже расчетных, что подтверждается их расположением ниже линии аддитивности. С помощью изоболографического метода установлено, что комбинации бупренорфина и дексмететомидина обладают различным обезболивающим действием. Оно нарастает с увеличением дозы агониста опиоидных рецепторов. Расчетные и фактические величины среднеэффективных доз комбинаций бупренорфина и дексмететомидина в различных соотношениях препаратов, а также ИФД представлены в табл. 4.

Таблица 4. Расчетные и фактические величины среднеэффективных доз при комбинированном внутримышечном введении крысам бупренорфина и дексмететомидина в различных соотношениях препаратов (0,75:0,25; 0,5:0,5; 0,25:0,75), $M \pm SEM$

Комбинация препаратов	Соотношение долей среднеэффективных доз	$ED_{50теор}$, мкг/кг	$ED_{50экс}$, мкг/кг	ИФД ($ED_{50экс}/ED_{50теор}$)
Бупренорфин + дексмететомидин	0,75:0,25	15,63 ± 2,55	5,8 ± 1,22	0,37
	0,5:0,5	18,75 ± 3,42	9,58 ± 1,71	0,51
	0,25:0,75	21,88 ± 4,27	15,09 ± 2,71	0,69

Таблица 5. Показатели двигательной активности в различные сроки после однократного внутримышечного введения комбинированного сочетания в дозе 13,81 мкг/кг ($M \pm SD$), $n = 8$

Показатель	Срок регистрации показателя после введения комбинированного сочетания, мин				
	фон	15	30	45	60
Пройденная дистанция, см	168,3 ± 63,4	70,8 ± 35,1	108,5 ± 43,8	184,8 ± 42,2	220,5 ± 97,7
Продолжительность периодов неподвижности, с	224 ± 21,9	184 ± 22,8	192,5 ± 37,4	227 ± 31,5	214,8 ± 35,6
Продолжительность стереотипного поведения, с	44,3 ± 13,4	34,5 ± 12,2	29,3 ± 14	36 ± 16,2	45,5 ± 15,2
Продолжительность двигательной активности, с	31,8 ± 10,2	26,5 ± 10,9	25,3 ± 13,6	37 ± 16,8	39,8 ± 21,2
Количество стереотипных актов, ед.	31,5 ± 6,1	22,3 ± 5,1	13,8 ± 5,3	21,5 ± 8,1	24,8 ± 7,8
Количество совершенных актов горизонтальной активности, ед.	85,8 ± 34,6	58,8 ± 29,5	69,3 ± 27,2	96,5 ± 30,7	122,8 ± 43,2
Количество стоек, ед.	24,8 ± 16,6	18,8 ± 12,3	21,5 ± 11,8	37 ± 12,4	39 ± 11,9

Таким образом, установлено, что комбинация бупренорфина и дексмететомидина для всех исследуемых соотношений препаратов характеризуется потенцированием анальгетического эффекта. Введение в соотношении среднеэффективных доз 0,75:0,25 сопровождается максимальной анальгетической активностью, при этом ИФД составляет 0,37. В то же время значение ИФД при соотношении ED_{50} бупренорфина и дексмететомидина 0,25:0,75 составило 0,69, что приближается к границе суммации эффектов. ED_{99} исследованных комбинаций составили 13,81, 19,36 и 32,80 мкг/кг для соотношений 0,75:0,25, 0,5:0,5 и 0,25:0,75, соответственно.

Данные оценки взаимодействия препаратов позволили отобрать для дальнейших исследований комбинацию бупренорфина и дексмететомидина в соотношении 0,75:0,25 (комбинированное сочетание). Для исключения влияния на показатели анальгезии комбинированной рецептуры дополнительных факторов в серии экспериментов оценивали функцию ЦНС по параметрам спонтанной двигательной активности и ССС по параметрам АД и ЧСС. Оценку фармакодинамики осуществляли в различные сроки после внутримышечного введения комбинированного сочетания в дозе 13,81 мкг/кг.

Данные оценки спонтанной двигательной активности после введения комбинированного сочетания представлены в табл. 5.

Исследование спонтанной двигательной активности свидетельствует об отсутствии угнетающего влияния комбинированного сочетания на ЦНС. Тем не менее стоит отметить незначительную тенденцию к

Таблица 6. Показатели ССС крыс после однократного внутримышечного введения комбинированного сочетания в дозе 13,81 мкг/кг ($M \pm SD$), $n = 8$

Показатель	Время регистрации показателей после введения комбинированного сочетания, мин				
	фон	15	30	45	60
САД, мм рт. ст.	103,87 ± 10,3	98,50 ± 4,87	89,62 ± 7,05	100,87 ± 8,46	99,62 ± 11,07
ДАД, мм рт. ст.	73,50 ± 5,26	69,87 ± 5,36	69,12 ± 4,61	75,00 ± 5,18	72,5 ± 6,16
ЧСС, ед/мин	404,75 ± 29,14	389,12 ± 38,31	388,50 ± 28,66	387,87 ± 41,34	366,75 ± 30,2
Объём циркулирующей крови в артериях хвоста, мкл/с	155,37 ± 14,9	157,75 ± 12,66	147,75 ± 14,83	159,25 ± 6,78	142,37 ± 15,51

уменьшению регистрируемых показателей через 15 – 30 мин после ее внутримышечного введения.

Результаты оценки влияния комбинированной рецептуры на функцию ССС представлены в табл. 6. В ходе исследования параметры АД и ЧСС после введения комбинированного сочетания препаратов статистически значимо не изменялись. Регистрировали тенденцию к снижению АД в первые 30 мин исследования. Изменения показателя объема циркулирующей крови в артериях хвоста позволили заключить об отсутствии сужения периферических сосудов.

Анализ данных фармакодинамики не выявил влияния комбинированного сочетания препаратов в дозе 13,81 мкг/кг на ЦНС и ССС. Таким образом, данные оценки обезболевания комбинированного сочетания определяются его собственным анальгетическим действием.

ВЫВОДЫ

1. Применение бупренорфина и дексмететомидина в комбинации характеризуется потенцированием анальгетического эффекта веществ.

2. При введении в мышцу комбинации бупренорфина и дексмететомидина в соотношении 0,75:0,25 ИФД составляет 0,37.

3. Снижение ED_{50} комбинированного сочетания препаратов с ($15,63 \pm 2,55$) до ($5,8 \pm 1,22$) мкг/кг предполагает его перспективность для эффективного обезболевания.

4. Комбинированное сочетание препаратов в дозах, обеспечивающих анальгезию по тесту отдергивания

хвоста у всех животных (ED_{99} 13,81 мкг/кг), не влияет на ЦНС (по данным оценки спонтанной двигательной активности) и ССС (по данным оценки АД, ЧСС и кровотока в артериях хвоста).

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, Москва (2010).
2. В. А. Гурьянов, М. М. Носенко, Н. Ч. Гаджибеков и др., *Анестезиология и реаниматология*, № 6, 21 – 24 (2013).
3. П. С. Зубеев, М. Н. Кудыкин, *Рос. мед. ж.*, № 15, 808 – 809 (2013).
4. Н. А. Осипова, *Общая реаниматол.*, 9(4), 5 – 10 (2013).
5. Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова, *Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли*, ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, Москва (2011).
6. А. С. Куликов, А. Ю. Лубнин, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 1, 37 – 41 (2013).
7. А. Н. Миронов, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Ч. 1, Гриф и К, Москва (2012).
8. В. В. Никола, А. В. Бондаренко, В. А. Дубов и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 5, 16 – 21 (2014).
9. E. van Dorp, A. Yassen A, E. Sarton E, et al., *Anesthesiology*, 105(1), 51 – 57 (2006).
10. P. Flecknell, *Laboratory Animal Anaesthesia*, 3th ed., Elsevier (2009).
11. R. J. Tallarida, *Pain*, № 49, 93 – 97 (1992).
12. R. J. Tallarida, *Genes Cancer*, 2(11), 1003 – 1008 (2011).
13. R. J. Tallarida, D. J. Stone, R. B. Raffa, *Life Sci.*, 61(28), 417 – 425 (1997).

Поступила 30.08.16

ANALGESIC ACTIVITY OF BUPRENORPHINE – DEXMEDETOMIDIN COMBINATION

N. G. Vengerovich¹, G. S. Sagalov², M. A. Yudin¹, A. S. Nikiforov¹, and E. I. Strokina³

¹ Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, ul. Lesoparkovaya 4, St. Petersburg, 195043 Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044 Russia

³ Innovative Pharmaceutical Company "SilverPharm" Ltd., Industrialnyi prosp. 45a, St. Petersburg, 195279 Russia

The analgesic activity of buprenorphine and dexmedetomidin, as well as their combinations with various ratios of components has been studied in the test of tail withdrawal from heat irradiation. Mean effective doses of individual preparations in the case of analgesic effect were 12.5 ± 1.69 and 25.0 ± 5.13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectively. It is established that the interaction of buprenorphine and dexmedetomidin is characterized by analgesic activity potentiation that depends on the fraction of each drug in the combination. The maximum potentiation under combined intramuscular administration of buprenorphine and dexmedetomidin is observed for the 0.75 : 0.25 ratio of mean effective doses of buprenorphine and dexmedetomidin (at the minimum fractional dose ratio of 0.37). Injection of this combination in analgesic dose (1 ED_{99}) of 13.81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ affects neither the central nervous system (measured by spontaneous motor activity) nor the cardiovascular system estimated by arterial pressure, heart rate, and volume of blood circulation in tail arteries.

Keywords: analgesic activity; buprenorphine; dexmedetomidin.