

4. Bom A., Bradley M., Cameron K. et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2002; 41: 266—270.
5. de Boer H. D., van Egmond J., von der Pol F. et al. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104(4): 718—723.
6. Suy K., Morias K., Cammu G. et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with su-

gammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106(2): 283—288.

7. Duvaldestin P., Kuizenga K., Saldien V. et al. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2010; 110(1): 74—82.
8. Горобец Е. С., Анисимов М. А. Экстренная декураризация сугаммадексом при неудавшейся вентиляции легких. *Вестн. интенс. тер.* 2012; 3: 71—77.

Поступила 10.08.12

© А.С. КУЛИКОВ, А.Ю. ЛУБНИН, 2013

УДК 615.217.22.03:617-089.5

А.С. Куликов, А.Ю. Лубнин

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Дексмететомидин представляет собой совершенно новый препарат из группы α_2 -агонистов, обладающий уникальными свойствами. В статье представлен обзор литературы, посвященный основным фармакологическим и физиологическим аспектам воздействия препарата на организм пациента. Подробно рассмотрен накопленный опыт применения дексмететомидина в анестезиологической практике. Авторы отмечают, что дексмететомидин, способный обеспечивать седацию, сходную с естественным сном человека, и не подавляющий дыхание, способен улучшить проведение анестезии в целом ряде клинических ситуаций: в нейрохирургии, у пациентов с избыточным весом, с высоким кардиологическим риском и в педиатрической практике.

Ключевые слова: дексмететомидин, α_2 -агонисты, нейрохирургия, седация.

DEXMEDETOMIDINE: NEW OPPORTUNITIES IN ANESTHESIOLOGY

Kulikov A. S., Lubnin A. Yu.

Dexmedetomidine is a novel α_2 -agonist with unique characteristics. The review contains description of main pharmacological and physiological features of this drug. The experience of off-label using of dexmedetomidine in anesthesia is discussed in details. Authors consider that dexmedetomidine can improve anesthesia management in various clinical situations due to specific sedation profile similar to natural human sleep pattern. It can be helpful in neurosurgery, in overweight patients or in patients with high cardiac risk as well as in pediatric practice.

Key words: dexmedetomidine, α_2 -agonists, neurosurgery, sedation.

Введение. Дексмететомидин, пожалуй, можно смело назвать самым новым из препаратов, используемых для седации в практике анестезиологии и реаниматологии. И хотя хронологически впервые он был зарегистрирован в США под маркой Precedex® ("Hospira Inc", США) еще в 1999 г., в Европе и России процесс согласования по клиническому применению препарата затянулся до 2011 и 2012 г. соответственно. Поэтому отечественные специалисты фактически не имели возможности до последнего времени оценить возможности этого препарата и использовать его преимущества в реальной клинической практике. В данном кратком обзоре мы постарались осветить основные фармакологические особенности дексмететомидина и на основе этих особенностей очертить круг потенциального применения этого препарата, на отечественном рынке, появившегося под маркой Дексдор® ("Ogion Pharma", Финляндия) [1]. Особый акцент мы сделали на более близкую нам область анестезиологии.

Фармакологические свойства дексмететомидина

Препараты из группы α_2 -адреномиметиков, к которой, в частности, относится дексмететомидин, давно заняли особое место в арсенале анестезиологов-реаниматологов [47]. Эффект, дающий препаратами этой группы, носит комплексный характер, изменяя параметры функционирования множества органов и систем (рис. 1). Такого рода эффект, как ясно из названия фармакологической группы, обусловлен стимулированием α_2 -адренорецепторов. Эти рецепторы включают сразу несколько подтипов, среди которых, в основном, выделяют α_{2A} -, α_{2B} - и α_{2C} -рецепторы. α_{2A} -адренорецепторы преимущественно располагаются в мозге, в основном пресинаптически на нервных окончаниях. При стимуляции этих рецепторов угнетается активность аденилатциклазы в клетках, что приводит к уменьшению поступления ионов кальция в нервные окончания. Это в свою очередь подавляет выделение в синаптическую щель норадреналина. Именно с воздействием на эти рецепторы, локализованные в области голубого пятна ствола мозга (locus coeruleus), связывают большинство эффектов

α_2 -адреномиметиков, в частности антиноцицептивный, анксиолитический, седативный, симпатолитический (в частности гипотензивный) и гипотермический. α_{2B} -адренорецепторы, как и α_1 -адренорецепторы, находят преимущественно в гладкой мускулатуре (в частности сосудов). Воздействием на них объясняется начальное повышение АД в ответ на введение α_2 -адреномиметиков и сглаживание гипотензивного эффекта, опосредованного через центральные α_{2A} -адренорецепторы. α_{2C} -адренорецепторы участвуют в модулировании дофаминергической нейротрансмиссии, а также в изменении поведения [2, 50].

Первым препаратом из группы α_2 -адреномиметиков, внедренным в клиническую практику в 60-е годы XX века, стал клонидин [50]. Первоначально он рассматривался только как гипотензивное средство, однако сравнительно быстро стали появляться указания на ряд сопутствующих свойств клонидина, полезных в практике анестезиологов. Оказалось, что наряду с гемодинамическим воздействием на пациента, определяющим показания к его назначению и в наши дни, клонидин снижает потребность в анестетиках, оказывает седативное действие, устраняет чувство тревоги, уменьшает озноб в послеоперационном периоде [2, 13, 45].

Перечисленные благоприятные эффекты, но низкая управляемость и предсказуемость действия клонидина обусловили интерес исследователей к поиску новых препаратов этой группы, способных проявлять положительные эффекты α_2 -адреномиметиков и не обладающих их негативными свойствами. Результатом такого поиска и стал дексмететомидин, химически являющийся D-энантиомером мететомидина — препарата, использовавшегося для седации и анальгезии в ветеринарной практике [50]. В отличие от клонидина он обладает значительно большей селективностью по отношению к α_2 -адренорецепторам, с соотношением сродства $\alpha_2:\alpha_1$ равным 1600:1 (для клонидина 200:1). Его фармакокинетика характеризуется сравнительно быстрым распределением ($t_{1/2\alpha} = 6$ мин) и периодом полувыведения ($t_{1/2}$ примерно 2 часа против 9—12 часов у клонидина) [57].

Влияние на центральную нервную систему

Как уже отмечалось выше, эффекты дексмететомидина в первую очередь связаны со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, расположенных в области глубокого явта ствола мозга (рис. 2). Такое воздействие нарушает адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам в вентролатеральном преоптическом ядре таламуса (VLPO), что в свою очередь приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-ергического торможения туберомамиллярного ядра (TMN). В результате снижается выраженность гистаминопосредованной активации коры, связываемой с последним [22]. Исследователи подчеркивают, что именно через эту систему реализуется механизм естественного медленного сна [44, 48].

Таким образом, воздействие дексмететомидина максимально точно соответствует естественному механизму сна человека, что определяет своеобразную, отличную от прочих анестетиков, картину вызываемой этим препаратом седации. При введении дексмететомидина в терапевтических концентрациях, как отмечается еще в ранней работе Venn и соавт., "пациенты спокойны, легко пробуждаемы ото сна, способны к взаимодействию с персоналом, даже находясь на искусственной вентиляции легких через интубационную трубку, а при прекращении контакта быстро возвращаются ко сну" [62].

Степень амнезии, вызываемой дексмететомидином, остается до конца не ясной. По некоторым данным литературы, по этому показателю он уступает мидазоламу [18], однако превосходит опиоиды [20] и даже пропופол, вводимый по целевой концентрации для достижения сходного уровня седации [38]. С другой стороны, экспериментальные данные, полученные на добровольцах, свидетельствуют, что амнезия возникает только при выраженной седации, фактически в условиях медикаментозного сна, вызванного дексмететомидином [23].

Клиническая значимость анальгетического действия дексмететомидина также является предметом дальнейшего изучения. В ряде работ, выполненных при системном введении дексмететомидина добровольцам, получены противоречивые результаты [4, 21, 23]. В частности, в исследовании Ebert и соавт. [23], где анализировались результаты оценки боли по ВАШ, на модели cold pressure test, которая заключается в опускании руки пациента в ледяную воду, отмечено снижение ощущения боли соответственно увеличению дозы препарата и увеличению глубины седации. Напротив, в работе Angst и соавт. [4] утверждается, что изменения порога болевой чувствительности на фоне системного введения дексмететомидина не наблюдается. Этими авторами использовалась модель теплового и электрического воздействия на руку добровольца. Внешние расхождения выводов этих двух аккуратно проведенных исследований не должны вводить в заблуждение: вероятно, можно говорить о том, что инфузия дексмететомидина как таковая не вызывает подавления болевой чувствительности, однако изменяет отношение к боли у пациента за счет анксиолитизиса. Такое воздействие, т.е. повышение толерантности, но не болевой порога, может служить объяснением и описанного уменьшения потребности в опиоидах у пациентов в послеоперационном периоде и/или находящихся в отделении интенсивной терапии [5, 63]. Относительно анальгетических свойств дексмететомидина важно также отметить, что накоплено значительное количество доказательств эффективности α_2 -адреномиметиков при нейроаксиальном (эпидуральном и интратекальном) введении [24, 25].

Влияние дексмететомидина на показатели церебральной гемодинамики изучено не столь подробно. Однако есть сведения, что системное его введение приводит к снижению ВЧД и повышению ЦПД [7, 67]. Также при введении дексмететомидина наблюдается снижение уровня мозгового кровотока и некоторое, меньшее относительно величины снижения кровотока, снижение потребления мозгом кислорода [27]. Исследователи отмечают, что влияние дексмететомидина на ЭЭГ весьма сходно с картиной естественного сна: ЭЭГ-активность с некоторой долей медленных волн [32]. Аналогично мягко дексмететомидин влияет на уровень BIS. Отмечено также, что у пациентов с эпилепсией дексмететомидин не подавляет фоновую спайковую активность [61].

Экспериментальные исследования на животных показали, что дексмететомидин при системном введении способен уменьшать последствия церебральной ишемии [50]. Этот эффект препарата связывают с воздействием на α_2 -адренорецепторы [42] и соответствующим симпатолитическим эффектом. Уменьшение содержания катехоламинов в крови и мозге приводит к уменьшению чувствительности нейронов к глутамату, уменьшению

выделения кальция, блокаде перекисного окисления липидов и снижению вероятности ишемического поражения зоны пенумбры, т.е. уменьшению выраженности вторичного повреждения мозговой ткани при ишемии [27]. Кроме того, дексмететомидин потенциально способен снижать уровень глутамата в мозге, тем самым препятствуя развитию глутаматной эксайтотоксичности [31], а также оказывать стимулирующее действие на синтез антиапоптотических факторов в нейронах [26]. Исследователями отмечаются нейропротективные свойства дексмететомидина и в модели ишемического и токсического (в частности изофлураном) воздействия на развивающийся мозг [56]. Следует подчеркнуть, что перечисленные эффекты хорошо изучены на животных, однако значимое нейропротекции дексмететомидином в реальной практике у пациентов не исследована [50].

Гемодинамические эффекты

Как и у всех α_2 -адреномиметиков, гемодинамический эффект дексмететомидина носит двухфазный характер. Использование дексмететомидина в терапевтических дозах (в форме инфузии) приводит к снижению систолического и диастолического АД [28], при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются [23]. Однако при резком увеличении концентрации дексмететомидина в крови (например, в результате болюсного введения) или при инфузии с высокой скоростью наблюдается, напротив, повышение АД [14], объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах. При этом дексмететомидин вызывает развитие дозозависимой брадикардии. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии этого препарата [33]. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений ниже 50 ударов в 1 мин [23, 52].

В связи с этим большинство специалистов характеризуют гемодинамические эффекты дексмететомидина скорее как стабилизацию гемодинамики, связанную с подавлением активности симпатической системы. Можно даже говорить о потенциальном кардиопротекторном эффекте дексмететомидина для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, учитывая, что периоперационный стресс и связанные с ним тахикардия и гипертония представляют высокую опасность для данной категории больных [57]. Следует отметить, что наличие такого рода кардиопротективного эффекта уже давно доказано для клонидина [64].

Влияние на дыхание

Большинство современных анестезиологических препаратов, действие которых опосредовано ГАМК-ергической передачей в мозге в частности пропופол, бензодиазепины, барбитураты, приводят к дозозависимому подавлению дыхания. Принципиально иной механизм седативного действия дексмететомидина, ассоциированный с адренергическим путем активации коры, объясняет отсутствие такого эффекта при его введении [22]. При исследовании на добровольцах даже 10-кратное превышение используемых терапевтических дозировок при плавной инфузии не привело к снижению сатурации у глубоко спящих пациентов [23]. Более того, в работе Hsu и соавт. представлены данные о сохранности минутного объема дыхания и дыхательного ответа на гиперкапнию, при этом показатель частоты дыхания на фоне инфузии дексмететомидина имеет тенденцию к повышению.

Применение дексмететомидина в клинической практике

Перечисленные свойства дексмететомидина обусловили высокий интерес к нему, как к препарату для седации в отделениях интенсивной терапии, прежде всего нейрохирургического профиля. Именно в качестве препарата для «продолжительной» (до 24 ч) седации/анальгезии в отделениях интенсивной терапии он и был разрешен к применению в США в 1999 г. [51]. Действительно, своеобразное анксиолитическое и седативное действие, позволяющее добиваться эффективного контакта с пациентом для оценки неврологического статуса, даже в условиях ИВЛ, повышение толерантности к болевым раздражителям, подавление симпатической активности и, конечно, отсутствие подавления дыхательной функции, делают дексмететомидин максимально приближенным к идеалу препаратом для седации в ОРИТ [27]. На сегодняшний день выполнен целый ряд работ, оценивающих эффективность применения этого препарата для седации у пациентов, требую-

щих длительной ИВЛ. В частности, группа Riker и соавт. [53] на основе анализа клинических данных 375 пациентов, получавших дексмететомидин или мидазолам, выяснила, что в группе дексмететомидина время отлучения от респиратора было ниже, существенно реже развивался делирий, реже отмечалась тахикардия и гипертензия. Еще более крупное исследование MIDEX (500 пациентов) подтвердило основные преимущества дексмететомидина перед мидазоламом [35]. В сравнении же с пропофолом, в аналогичном по количеству включенных пациентов исследовании PRODEX, дексмететомидин также показал некоторые преимущества по времени экстубации и своевременности контакта с пациентом, при этом не опередил пропофол по частоте побочных эффектов (брадикардия и гипотензия) [35]. Клиническая значимость и влияние на исход у пациентов, находящихся в ОРИТ, таких свойств дексмететомидина, как нейро- и кардиопротекция, снижение мозгового кровотока и ВЧД, влияние на потребление мозгом кислорода и т. д., требуют дальнейших исследований. Скрупулезное рассмотрение многочисленных и подчас противоречивых данных по этой проблеме выходит за рамки данного обзора.

Нам же в первую очередь хотелось бы обратиться к современным показаниям и перспективам применения дексмететомидина в анестезиологической практике.

Те же свойства, что привлекают внимание реаниматологов к дексмететомидину, определяют интерес к его периоперационному применению в анестезиологии. Даже использование этого препарата в качестве дополнительного агента при проведении анестезии позволяет добиться определенных преимуществ у некоторых категорий больных [15]. В частности, в практике сердечно-сосудистой хирургии инфузия дексмететомидина в небольших дозах позволяет добиваться большей стабильности гемодинамических показателей по ходу общей анестезии и в ближайшем послеоперационном периоде, особенно у детей [37]. В педиатрической практике показана способность дексмететомидина к конверсии интраоперационных эктопических тахикардий в синусовый ритм [19, 41]. Более того, крупный метаанализ, проведенный на основе 23 исследований, охвативших в сумме более 3000 пациентов, показал, что α_2 -адреномиметики уменьшают смертность и частоту инфаркта миокарда у пациентов после сосудистых операций и во время операций на сердце [65]. Исследователи связывают этот эффект прежде всего с подавлением активности симпатической системы. Не следует, однако, забывать, что побочные эффекты дексмететомидина, прежде всего гипотензия, могут, наоборот, приводить к повышению риска ишемии [36]. Под вопросом остается и клиническая значимость потенциальной способности дексмететомидина напрямую вызывать сужение сосудов. В виду этого следует внимательно относиться к дозированию препарата, а для уточнения соотношения кардиопротективных и проишемических свойств дексмететомидина, несомненно, требуются дальнейшие исследования.

Полезным представляется одновременное наличие у дексмететомидина анальгетических свойств, особенно в смысле потенцирования эффекта опиоидов, и отсутствие подавления дыхания. В практике работы с пациентами, страдающими морбидным ожирением, этот препарат может оказаться просто незаменимым. Яркий клинический пример ведения пациента массой тела 433 кг, страдающего, помимо этого, обструктивным апноэ и легочной гипертензией, приводится в работе Hofeg и соавт. [29]. Использование инфузии дексмететомидина интра- и постоперационно в этом случае позволило резко снизить частоту использования опиоидов для обезболивания, а значит избежать присущего им подавления дыхания у пациента с чрезвычайно высоким риском респираторных осложнений.

Особой областью анестезиологии, где дексмететомидин может оказаться одним из лучших вариантов ведения пациента, является фиброоптическая интубация в сознании, проводимая при условии невозможности выполнения стандартной оротрахеальной интубации трахеи. Известно, что для быстрого и безопасного проведения данной процедуры пациент должен быть спокоен и неподвижен, притом что глоточные рефлексы должны предохранять пациента от аспирации и асфиксии. Дексмететомидин как раз позволяет добиться выраженного анксиолитического при сохранной дыхательной функции. Более того, этот препарат обладает свойствами подавления секреции слюнных желез, а значит способствует обеспечению качественного визуального контроля манипуляции. Эти теоретические выкладки находят подтверждение и в клинических исследованиях [3, 12]. Однако клиническая значимость преимуществ дексмететомидина перед

ремифентанилом в данной клинической ситуации остается дискуссионной [16].

Свойства дексмететомидина чрезвычайно удобны и в случае необходимости седации при выполнении малоинвазивных или неинвазивных процедур, особенно в детской практике. Традиционно применяемые в таких случаях пропофол и бензодиазепины, как известно, способны вызывать существенную депрессию дыхания, повышая опасность для пациента фактически безопасных процедур, таких как КТ или МРТ. Попытки избежать использования этих препаратов с помощью замены их дексмететомидином описаны в целом ряде исследований. Так, в исследованиях Koroglu и соавт. [39, 40], выполненных у 140 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, дексмететомидин не уступал по качеству седации мидазоламу и пропофолу при проведении МРТ. Есть и отдельные наблюдения использования дексмететомидина при множественных повторных седациях у детей при проведении радиотерапевтического лечения в течение 30 дней подряд [58].

Здесь следует отметить, что дексмететомидин не является на сегодняшний день препаратом, разрешенным для клинического применения у детей как в США [51], так и в нашей стране [1], однако многочисленные клинические исследования подтверждают его безопасность и высокую эффективность в целом ряде клинических ситуаций. В частности, в литературе можно найти указания на способность дексмететомидина предотвращать возбуждение при пробуждении после анестезии севофлураном в детской практике [34, 46]. Достаточно много работ также касается эффективности использования дексмететомидина при набирающих популярность у детских анестезиологов альтернативных путях введения препаратов – буккальном и интраназальном. Авторы этих работ указывают на рациональность такого использования дексмететомидина для премедикации и короткой седации у детей [17, 55, 66].

Несмотря на все описанные выше возможности применения дексмететомидина, для нас несомненно, что именно нейроанестезиология является областью, где его потенциал, как препарата для анестезии, способен раскрыться наиболее полно. Ведь именно здесь нередко для безопасного и эффективного выполнения оперативного вмешательства необходим периодический интраоперационный контроль неврологического статуса пациента, уникальные возможности для которого предоставляет дексмететомидин. К такого рода вмешательствам можно отнести установку стимулирующих электродов в глубинные отделы мозга, каротидную эндартерэктомию и краниотомию в сознании.

Следует, однако, заметить, что и при проведении обычной краниотомии в условиях общей анестезии использование дексмететомидина позволяет добиваться высокой стабильности гемодинамики и снижения дозировок опиоидов и анестетиков, подавляющих дыхание [27]. Тем самым такой подход может вести к более раннему пробуждению и экстубации, а значит и раннему контролю послеоперационного неврологического статуса, которому в последнее время уделяется повышенное внимание, в смысле предотвращения утяжеления состояния пациента при возможном развитии послеоперационных осложнений.

Установка электродов в глубинные отделы мозга является малоинвазивным вмешательством, проводящимся для лечения фармакорезистентных форм болезни Паркинсона или других видов нарушения движений или тонуса, а в последнее время — депрессии и хронической боли. Данная процедура требует длительного нахождения пациента в операционной, многократного нейровизуализационного контроля манипуляций при сравнительно небольшой выраженности хирургической агрессии. Дексмететомидин позволяет добиваться необходимого стабильного уровня анксиолитического, при этом не происходит изменения электрической активности подкорковых структур мозга, контроль которой иногда необходим при проведении установки электродов [54]. Отсутствие существенного подавляющего эффекта дексмететомидина на электрофизиологию нервной ткани привлекает к нему внимание специалистов, участвующих в лечении патологии спинного мозга, требующей интраоперационного контроля вызванных потенциалов [8], а также в практике хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии в условиях интраоперационного проведения электрокортикографии [49, 59].

Каротидная эндартерэктомия заключается в удалении атеросклеротической бляшки из просвета внутренней сонной артерии и по-существу является сосудистой операцией. Однако высокая опасность повреждения головного мозга во время пережатия оперируемого сосуда придает этому вмешательству нейрохирургическую специфику. В частности, у определенной категории пациентов

высокого риска выполнение операции в сознании резко повышает безопасность этой фактически профилактической процедуры. В таких случаях анксиолитический эффект дексмететомидина, позволяющий проводить непрерывный контроль неврологического статуса по ходу вмешательства максимально комфортно для пациента и хирурга. Кроме того, использование дексмететомидина позволяет добиться стабильной гемодинамики по ходу вмешательства при сохранении дыхательной функции. Нередко эта особенность становится весьма полезной, так как ведь пациентами — кандидатами на проведение каротидной эндартерэктомии чаще всего являются пожилые люди с длительной историей течения гипертонической болезни, ИБС, а также нередко хронических заболеваний легких. Клинические данные о хорошей переносимости каротидной эндартерэктомии в сознании при использовании анестезии на основе дексмететомидина достаточно подробно представлены в работах группы Bekker и соавт. [9, 10]. Авторы утверждают, что отличий этого подхода от стандартной анестезии с применением мидазолама, фентанила или пропофола по критериям адекватности тестирования неврологического статуса, времени пребывания в послеоперационной палате и клинике вообще, а также по степени удовлетворенности хирурга и пациента не отмечалось. При этом эпизоды гипертензии, требующие коррекции, в группе дексмететомидина встречались достоверно реже, чем в контрольной. Однако следует заметить, что и фенилэфрин и эфедрин в этой группе анестезиологами также использовались несколько чаще. Кроме того, в более раннем исследовании в группе дексмететомидина частота установки временного внутрипросветного шунта у больного была выше, чем в группе сравнения (6 случаев против 2, при общем количестве пациентов 31 в каждой группе)[10]. Авторы отмечают, что данный факт может быть объяснен, с одной стороны, простым неравномерным распределением больных между группами, но, с другой — возможно, снижением мозгового кровотока, опосредованным прямым воздействием на адrenoцепторы сосудов или/и более низким уровнем системного АД. Более поздняя работа, включавшая анализ уже 123 каротидных эндартерэктомий, не подтвердила более высокой частоты установки внутрипросветного шунта при использовании дексмететомидина (4,3% против 10% в группе исторического контроля) [9]. На основе полученных клинических данных авторы также отмечают некоторую тенденцию к уменьшению риска интраоперационных кардиальных осложнений при использовании дексмететомидина: у пациентов, получавших этот препарат, реже отмечались изменения на ЭКГ. Анализируя свои результаты, авторы приходят к выводу, что дексмететомидин может с успехом использоваться при каротидной эндартерэктомии в сознании, однако некоторые аспекты его воздействия на мозговой кровоток требуют дальнейшего клинического изучения.

Краниотомия в сознании является одним из самых сложных видов нейрохирургических вмешательств в аспекте адекватности анестезиологического обеспечения. Эта процедура требует поддержания вербального контакта с пациентом в ходе картирования коры головного мозга по ходу операции, с одной стороны, и обеспечения комфортных условий работы для хирурга и пребывания в операционной для пациента — с другой. Добиться такого баланса с помощью традиционно используемых анестетиков нередко достаточно трудно. Особенно, учитывая опасность подавления дыхания, гиперкапнии и набухания мозга при их использовании. Именно поэтому, дексмететомидин вскоре после своего появления на рынке привлек к себе внимание, как препарат для седации при краниотомии в сознании.

Первый опыт использования дексмететомидина в ходе краниотомии в сознании описал Bekker и соавт. в 2001 г. [11]. Первоначально его использовали в качестве дополнительного компонента анестезиологического пособия, для снижения дозы других препаратов (севофлурана или пропофола), способных подавить дыхание у пациента, и обеспечения анксиолитического непосредственно в период картирования коры. Такой подход описан как у взрослых, так и, что особенно ценно, у детей. В частности, в работе Ard и соавт. [6] представлены описания 2-х случаев, когда использование дексмететомидина у детей 12 лет позволило эффективно и спокойно провести картирование коры по ходу операции. Аналогичный успех у 10 взрослых пациентов описан в работе Mack и соавт. [43]. В более поздних работах, в частности в описаниях Souter и соавт. [59], появились указания на эффективность проведения краниотомии в сознании, используя дексмететомидин в качестве базового анестетика в сочетании с инфузией ремифентанила и болюсным введением дополнительных гипнотиков (при необходимости) в

наиболее травматичные моменты операции. Дополнительным преимуществом дексмететомидина как препарата, используемого для краниотомии в сознании, является его способность подавлять гиперкапническую вазодилатацию сосудов мозга, а значит уменьшать вероятность набухания мозга у пациентов, оперируемых в условиях самостоятельного дыхания [60].

Заключение

Подводя итог нашему краткому обзору, следует еще раз подчеркнуть, что, несмотря на существующие на сегодняшний день показания для применения дексмететомидина, его уникальные свойства потенциально способны улучшить качество анестезиологического обеспечения целого ряда пациентов. Сочетание чрезвычайно эффективного анксиолитического эффекта с повышением толерантности к боли и поддержанием интактной дыхательной функции делает этот препарат уникальным в арсенале врача-анестезиолога. Несомненно, накопленные клинические данные не позволяют сделать окончательный вывод об однозначном преимуществе дексмететомидина над другими анестетиками в каждой конкретной клинической ситуации, однако на их основе можно с уверенностью говорить, что в будущем дексмететомидин займет свое место в реальной анестезиологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дексдор: Инструкция по применению. Orion Pharma; 2012.
2. *Морган Д.Э., Мухаил М.С.* Клиническая анестезиология: Пер. с англ. под ред. А.А. Бунятяна. М.: Изд-во «Бином»; 2005.
3. *Abdelmalak B., Makary L., Hoban J., et al.* Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway. *J. Clin. Anesth.* 2007; 19: 370—373.
4. *Angst M.S., Ramaswamy B., Davies M.F. et al.* Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology* 2004; 101: 744—752.
5. *Arain S.R., Ruehlw R.M., Uhrich T.D., et al.* The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 153—158.
6. *Ard J., Doyle W., Bekker A.* Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2003; 15: 263—266.
7. *Aryan H.E., Box K.W., Ibrahim D. et al.* Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Inj.* 2006; 20: 791—798.
8. *Bala E., Sessler D.I., Nair D.R. et al.* Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery. *Anesthesiology* 2008. 109: 417—425.
9. *Bekker A., Gold M., Ahmed R. et al.* Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracarotid shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesth. Analg.* 2006; 103: 955—958.
10. *Bekker A.Y., Basile J., Gold M. et al.* Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004; 16: 126—135.
11. *Bekker A.Y., Kaufman B., Samir H., et al.* The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1251—1253.
12. *Bergese S.D., Candiotti K.A., Bokesch P.M. et al.* A Phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am. J. Ther.* 2010; 17: 586—595.
13. *Bloor B.C., Flacke W.E.* Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth. Analg.* 1982; 61: 741—745.
14. *Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P., et al.* Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134—1142.
15. *Carollo D.S., Nossaman B.D., Ramadhyani U.* Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21: 457—461.
16. *Cattano D., Lam N.C., Ferrario L. et al.* Dexmedetomidine versus remifentanyl for sedation during awake fiberoptic intubation. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2012.
17. *Cheung C.W., Ng K.F., Liu J., et al.* Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 430—437.
18. *Cheung C.W., Ying C.L., Chiu W.K., et al.* A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia* 2007; 62: 1132—1138.

19. *Chrysostomou C., Sanchez-de-Toledo J., Wearden P.* et al. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 964—972.
20. *Chu K.S., Wang F.Y., Hsu H.T.* et al. The effectiveness of dexmedetomidine infusion for sedating oral cancer patients undergoing awake fiberoptic nasal intubation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27: 36—40.
21. *Cortinez L.I., Hsu Y.W., Sum-Ping S.T.* et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1077—1083.
22. *Ebert T., Maze M.* Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology* 2004; 101: 568—570.
23. *Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A.,* et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382—394.
24. *Eisenach J.C., DuPen S., Dubois M.* et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain.* 1995; 61: 391—399.
25. *Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349—1359.
26. *Engelhard K., Werner C., Eberspacher E.* et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg.* 2003; 96: 524—531.
27. *Farag E., Argalious M., Sessler D.I.,* et al. Use of alpha(2)-agonists in neuroanesthesia: An overview. *Ochsner J.* 2011; 11 (1): 57—69.
28. *Frolich M.A., Arabshahi A., Katholi C.* et al. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J. Clin. Anesth.* 2011; 23: 218—223.
29. *Hofer R.E., Sprung J., Sarr M.G.* et al. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52: 176—180.
30. *Hsu Y.W., Cortinez L.I., Robertson K.M.* et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1066—1076.
31. *Huang R., Chen Y., Yu A.C.* et al. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: a possible mechanism for its neuroprotective activity. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20: 895—898.
32. *Huupponen E., Maksimow A., Lapinlampi P.* et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 289—294.
33. *Ingersoll-Weng E., Manecke G.R., Jr., Thistlethwaite P.A.* Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004; 100: 738—739.
34. *Isik B., Arslan M., Tunga A.D.* et al. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr. Anaesth.* 2006; 16: 748—753.
35. *Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M.* et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *J. A. M. A.* 2012; 307: 1151—1160.
36. *Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A.* et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331—345.
37. *Klamt J.G., de Andrade Vicente W.V.* et al. Effects of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood pressure and heart rate during cardiac surgery in children. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2010.
38. *Knolle E., Oehmke M.J., Gustorff B.,* et al. Target-controlled infusion of propofol for fiberoptic intubation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20: 565—569.
39. *Koroglu A., Demirbilek S., Teksan H.,* et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 821—824.
40. *Koroglu A., Teksan H., Sagir O.* et al. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth. Analg.* 2006; 103: 63—67.
41. *Leriger M., Naguib A., Gallantowicz M.* et al. Dexmedetomidine controls junctional ectopic tachycardia during Tetralogy of Fallot repair in an infant. *Ann. Card. Anaesth.* 2012; 15: 224—228.
42. *Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N.* et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 52: 87—97.
43. *Mack P.F., Perrine K., Kobylarz E.* et al. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004; 16: 20—25.
44. *Maze M., Angst M.S.* Dexmedetomidine and opioid interactions: defining the role of dexmedetomidine for intensive care unit sedation. *Anesthesiology* 2004; 101: 1059—1061.
45. *Maze M., Tranquilli W.* Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581—605.
46. *Meng Q.T., Xia Z.Y., Luo T.* et al. Dexmedetomidine reduces emergence agitation after tonsillectomy in children by sevoflurane anesthesia: a case-control study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; 76: 1036—1041.
47. *Miller R.D.* Miller's anesthesia. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
48. *Nelson L.E., Lu J., Guo T.* et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428—436.
49. *Oda Y., Toriyama S., Tanaka K.,* et al. The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2007; 105: 1272—1277.
50. *Paris A., Tonner P.H.* Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol* 2005; 18: 412—418.
51. *Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection.* For intravenous use. — Prescribing information. Lake Forest, IL, USA: Hospira Inc.; 2011.
52. *Ramsay M.A., Luteran D.L.* Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101: 787—790.
53. *Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M.* et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2009; 301: 489—499.
54. *Rozet I., Muangman S., Vavilala M.S.* et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease. *Anesth. Analg.* 2006; 103: 1224—1228.
55. *Sakurai Y., Obata T., Odaka A.* et al. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J. Anesth.* 2010; 24: 49—53.
56. *Sanders R.D., Xu J., Shu Y.* et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 1077—1085.
57. *Scholz J., Tonner P.H.* Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2000; 13: 437—442.
58. *Shukry M., Ramadhani U.* Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Paediatr. Anaesth.* 2005; 15: 241—242.
59. *Souter M.J., Rozet I., Ojemann J.G.* et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J. Neurosurg. Anesthesiol* 2007; 19: 38—44.
60. *Takenaka M., Iida H., Iida M.* et al. Intrathecal dexmedetomidine attenuates hypercapnic but not hypoxic cerebral vasodilation in anesthetized rabbits. *Anesthesiology* 2000; 92: 1376—1384.
61. *Talke P., Stapelfeldt C., Garcia P.* Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J. Neurosurg. Anesthesiol* 2007; 19: 195—199.
62. *Venn R.M., Bradshaw C.J., Spencer R.* et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136—1142.
63. *Venn R.M., Grounds R.M.* Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 684—690.
64. *Wallace A.W., Galindez D., Salahieh A.* et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 284—293.
65. *Wijeyesundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S.* Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2003; 114: 742—752.
66. *Yuen V.M., Hui T.W., Irwin M.G.* et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1715—1721.
67. *Zornow M.H., Scheller M.S., Sheehan P.B.* et al. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth. Analg.* 1992; 75: 232—237.

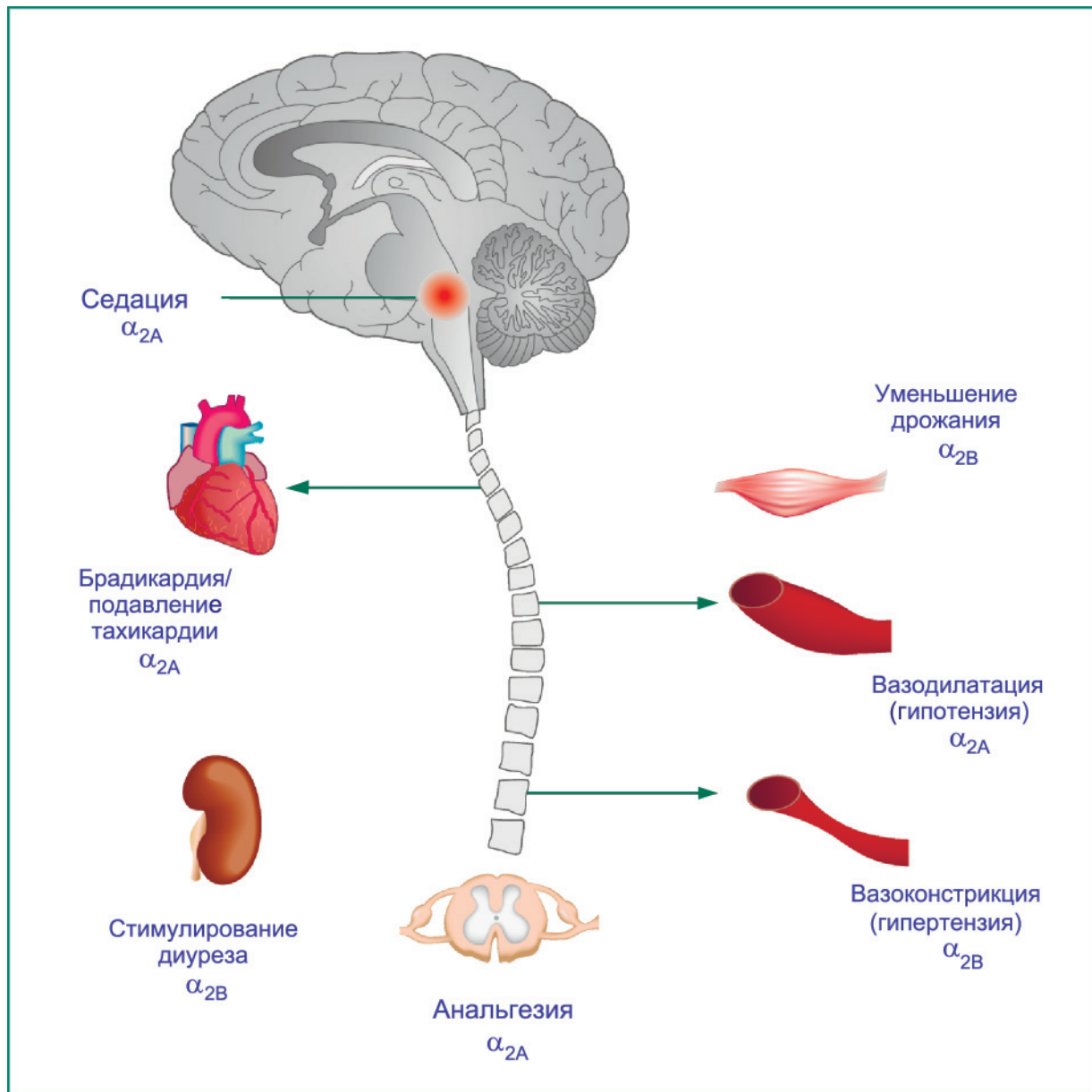


Рис. 1. Разнообразие клинических эффектов дексмедетомидина.

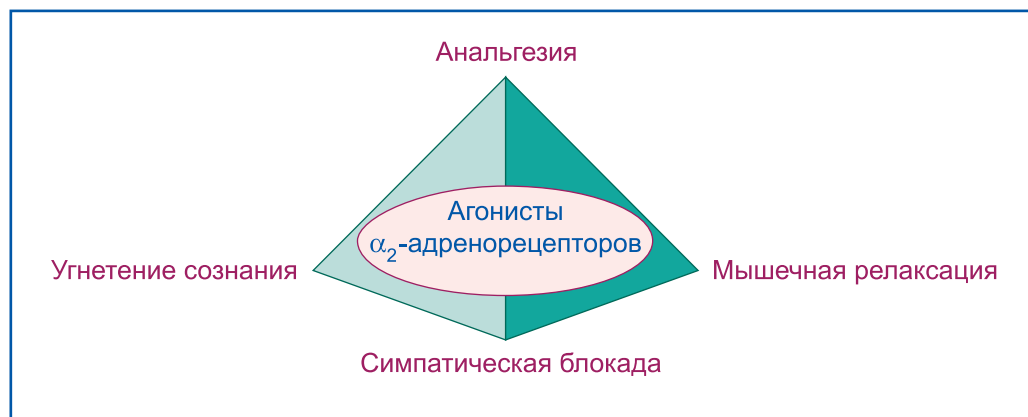


Рис. 2. Комплексное воздействие α_2 -адреномиметиков на ЦНС. Адаптировано по Scholz и соавт. [57].