

Волков П.А.¹, Чурадзе Б.Т.¹, Севалкин С.А.¹, Волкова Ю.Н.², Гурьянов В.А.¹

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН – ТЕОРИЯ ИЛИ ОПЫТ?

¹ЗАО МРЦ «Здоровье Для Вас», 119415, г. Москва; ²ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, 125367, г. Москва

До настоящего времени не прекращаются споры о целесообразности комбинирования препаратов с различным механизмом анальгетического действия для обеспечения оптимальной антиноцицептивной защиты. Представлена теоретическая выкладка, аргументирующая физиологическую обоснованность включения агонистов центральных α_2 -адренорецепторов в схему современной мультимодальной анальгезии. Приведены данные последних обзоров, касающиеся эффективности и безопасности интраоперационного применения одного из последних препаратов этого класса дексмедетомидина.

Ключевые слова: агонисты центральных α_2 -адренорецепторов; дексмедетомидин; мультимодальная анальгезия.
Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60(2): 68-71.

DEXMEDETOMIDINE - THEORY OR EXPERIENCE?

Volkov P.A.¹, Churadze B.T.¹, Sevalkin S.A.¹, Volkova Yu.N.², Guryanov V.A.¹

¹"Zdorov'e Dlya Vas", 119415, Moscow, Russian Federation; ²Medical and Rehabilitation Centre of the Russian Ministry of Healthcare, 125367, Moscow, Russian Federation

So far, the ongoing debate about the appropriateness of combining drugs with different mechanisms of analgesic action for optimal antinociceptive protection. The review deals with the theoretical calculations arguing with the physiological rationality for the inclusion of central α_2 -agonists in the scheme of modern multimodal analgesia. We have presented data from recent reviews regarding the efficacy and safety of intraoperative application of dexmedetomidine as a one of the latest drugs in this class.

Key words: central α_2 -agonists; dexmedetomidine; multimodal analgesia
Citation: Anesthesiology i reanimatologiya. 2015; 60(2): 68-71.

Введение. Начать статью хотелось бы словами латинской поговорки «Divinum opus – sedare dolorem», что в переводе означает «Божественное дело – успокаивать боль». Состояние современной медицины таково, что налицо явное несоответствие результатов практического лечения имеющимся в нашем распоряжении теоретическим знаниям. Это касается большинства клинических состояний, активно обсуждаемых специалистами медико-биологических направлений. Так, неэффективна коррекция изученных до молекулярного уровня механизмов, инициирующих и поддерживающих развитие септического процесса; нет окончательной ясности в лечении острого респираторного дистресс-синдрома; не решена проблема послеоперационной тошноты и рвоты и т. д. К сожалению, остается немало вопросов и относительно наших возможностей в терапии боли, а точнее – ноцицепции.

В то же время ни для кого не секрет, что большинство современных методов лечения обязано своим происхождением нелепым случайностям, догадкам или в лучшем случае эмпирическому выводу наблюдательного врача. В свою очередь научные сотрудники, отыскивая объяснение эффективности метода, под которое можно было бы подвести положительный результат лечения, исходят прежде всего из самого наблюдаемого эффекта и далеко не сразу и не всегда способны окончательно установить механизм действия. В качестве примера можно привести опиоидные анальгетики, используемые в медицинской практике с IV века до н. э., однако лишь относительно недавно получившие теоретическое подтверждение рациональности своего применения. Здесь же уместно вспомнить глюкокортикоидные препараты, достойное объяснение некоторых полезных свойств которых не найдено до сих пор. Таким образом, получается явный парадокс: то, что предполагается научным путем, не работает, а то, что найдено экспериментально, не всегда объяснимо.

В этом отношении очень интересно развитие представлений о механизме антиноцицептивного действия центральных α_2 -адреномиметиков. Первый представитель этой группы клонидин был предложен и очень хорошо себя зарекомендовал еще в 60-е годы прошлого века как эффективное гипотензивное средство. Одновременно с накоплением опыта применения были описаны и другие полезные свойства препарата, в том числе его

анальгетическая способность. Практически сразу же стали появляться работы, дающие объяснение этому феномену, ссылаясь на наличие собственного антиноцицептивного компонента адренергической природы. Повышенный интерес к препарату нашел отражение в целой серии исследований, сравнивавших анальгетический потенциал α_2 -адреноагонистов с другими анальгетиками с доказанной эффективностью. И наконец, сейчас мы разочарованы из-за неоправдавшихся ожиданий, причина – значительно меньший обезболивающий эффект в сравнении с опиоидами и наличие ряда побочных эффектов при увеличении дозировки.

Теория. Углубляясь в теоретические тонкости процесса ноцицепции, не перестаешь удивляться той рациональной продуманности системы защиты организма от различного рода нарушений ее постоянства. Сигнализирующая о структурно-функциональных повреждениях в организме, нарушении окислительных процессов в тканях и органах, боль еще Гиппократом заслуженно названа «сторожевым псом здоровья». Не менее сложной и многофакторной является система эфферентного контроля боли, ограничивающая потенциальные эффекты ноцицепции. Чтобы предотвратить развитие патологического болевого синдрома в организме существует собственная антиноцицептивная система, способная в процессе модуляции изменять интенсивность болевого импульса, вплоть до состояния гипоальгезии и анальгезии. Кроме того, изменение соотношения активности ноцицептивного и антиноцицептивного компонентов системы боли является важным приспособительным механизмом. Так, снижение порога болевой чувствительности делает возможным преодоление кризисных ситуаций, связанных с получением серьезных травм и ранений, тогда как гиперальгезия помогает в ряде случаев избежать губительного повреждения, сигнализируя о ранних проявлениях воздействия патологического фактора.

Известно, что функционирование собственной антиноцицептивной системы происходит благодаря многоуровневому взаимодействию различных отделов ЦНС. Помимо того, что собственный «воротный контроль» спинального уровня сам по себе является мощнейшим механизмом, ограничивающим афферентный поток болевых ощущений, именно здесь реализуется большинство регулирующих влияний надсегментарного комплекса. На уровне задних рогов спинного мозга большая часть первичных афферентных раздражений передается через интернейроны или ассоциативные нейроны, чьи синапсы либо облегчают, либо препятствуют передаче импульсов. Здесь же заканчиваются аксоны нейронов основных супраспинальных

Информация для контакта:

Волков Павел Александрович

Correspondence to:

Volkov Pavel, e-mail: volkovpavel@yandex.ru

нисходящих модуляторных систем. Высший, гипоталамический уровень антиноцицептивной системы, с одной стороны, функционирует самостоятельно, с другой – выступает как надстройка, контролирующая и регулирующая антиноцицептивные механизмы стволового уровня за счет связей нейронов разной ядерной принадлежности и разной нейрохимической специфичности. Остановимся подробнее на норадренергической составляющей этого комплекса.

Большинство норадренергических нейронов входит в состав клеточных групп, образующих в стволе мозга регионы А5, А6 (голубое пятно) и А7 [1]. Описаны их синаптические взаимодействия практически со всеми наиболее важными центрами антиноцицептивной системы: периаквадуктальным и перивентрикулярным серым веществом, миндалиной, преоптической и парабрахияльными ядрами и др. [2]. Благодаря своим обширным анатомическим связям с различными отделами переднего мозга норадренергическая система представляет собой подковообразную релейную станцию, координирующую потоки нисходящих модулирующих влияний [3]. Более того, есть данные, что большая часть эффектов основных стволовых антиноцицептивных образований, а именно периаквадуктального серого вещества и рострального вентромедиального продолговатого мозга, опосредуется вовлечением норадренергических нейронов [4].

Нисходящие тормозные влияния на спинной мозг передаются по вентролатеральным канатикам соответствующей стороны. Доказательства получены в опытах на животных, у которых при пересечении вентролатеральной части спинного мозга состояние гипоальгезии при стимуляции норадренергических ядер ствола мозга получить не удавалось, однако этот эффект оставался неизменным при разрушении вентролатерального канатика [5].

Норадренергическая модуляция болевой афферентации непосредственно на уровне задних рогов спинного мозга происходит по нескольким механизмам. Одним из первых описан механизм прямого постсинаптического торможения, реализуемый благодаря прямому контакту адренергической терминали с телом клетки нейрона спиноталамического пути. В результате связывания норадреналина с постсинаптическим α_2 -адренорецептором происходит гиперполяризация мембраны с последующим нарушением проведения ноцицептивных импульсов [6]. Модуляция мембранного потенциала происходит через ингибирование $G_{i/o}$ -протеином аденилатциклазы и фосфолипазы С, с последующим закрытием Са-каналов и открытием К-каналов (рис. 1) [7].

Другим, не менее важным механизмом является непрямым и связан с активацией тормозных интернейронов, локализованных в поверхностной пластинке задних рогов спинного мозга. Норадренергическая активация этих клеток приводит к выбросу соответствующих тормозных нейромедиаторов (ГАМК и глицин) в синаптическую щель между проводниками болевой чувствительности с последующим ограничением проведения ноцицептивных импульсов по этим терминалям [8].

Последнее время большое внимание уделяется еще одному пресинаптическому механизму угнетения проведения боли. Связывание норадреналина с α_2 -адренорецептором центрального аксона первичного нервного проводника ведет к закрытию Са-каналов и снижению концентрации свободного внутриклеточного Са, необходимого для выброса возбуждающего медиатора (глутамата) в синаптическую щель. Подтверждение существования такого варианта развития гипоальгезии найдено в опытах на срезах спинного мозга крыс. Так, показано, что добавление норадреналина вызывало ослабление ответа нейрона заднего рога спинного мозга, вызванного стимуляцией спинномозгового ганглия. При этом введение в синаптическую щель возбуждающего медиатора восстанавливало проведение импульса, а добавление антагониста α_2 -адренорецептора предотвращало этот эффект [9]. В другом исследовании показано, что терминали аксонов первичных афферентов очень редко синаптически связаны с нервными волокнами – проводниками нисходящего норадренергического пути. В качестве объяснения предложена теория объемного распределения медиатора, согласно которой нейротрансмиттер, выделившийся норадренергическим аксо-

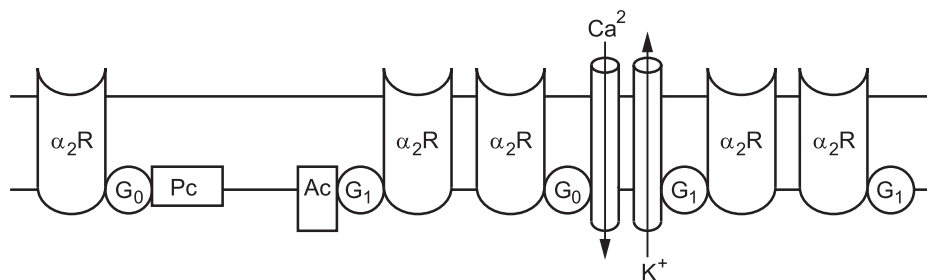


Рис. 1. Внутриклеточные последствия активации адренорецепторов. α_2R – α_2 -адренорецептор; Ac – аденилатциклаза; Pc – фосфолипаза; $G_{i/o}$ – белки-посредники внутриклеточных сигнальных каскадов.

ном, распространяется в пределах желатинозной субстанции и связывается с соответствующими пресинаптическими адренорецепторами [10].

Исследования, направленные на выяснение физиологической роли нисходящей норадренергической системы, позволили установить, что максимальный потенциал аналгетических свойств реализуется при хронической устойчивой боли. Опыты с введением α_2 -адреноагонистов, выключением генов, кодирующих различные типы адренорецепторов, показывают отсутствие усиления болевой реакции в ответ на короткий ноцицептивный раздражитель [11]. Было показано, что ингибирование гена, ответственного за синтез дофамин- β -гидроксилазы (фермента, катализирующего превращение дофамина в норадреналин) практически не меняет состояние фоновой болевой чувствительности [12]. В отношении хронической боли доказано, что разрушение голубого пятна, выключение гена α_2 -адренорецептора неизменно сопровождается усилением болевой реакции животных, подвергаемых длительному болевому раздражению [13, 14]. Описанные эксперименты позволяют предположить, что нисходящая норадренергическая система представляет собой механизм обратной связи, контролирующей поступление ноцицептивных импульсов на сегментарном уровне [15], т. е. сохраняющаяся болевая импульсация распространяется в том числе на антиноцицептивные ядра ствола мозга, активация которых в свою очередь приводит к торможению проведения боли в области задних рогов спинного мозга и препятствует чрезмерному возбуждению высших нервных центров.

Еще одним интересным наблюдением стало отсутствие аналгетического эффекта при активации α_2 -адренорецепторов, расположенных непосредственно в области клеточных групп, формирующих ядра антиноцицептивной системы. Более того в некоторых случаях их активация приводила к усилению болевых реакций, демонстрируя различную роль α_2 -адренорецепторов спинального и надсегментарного уровней [16].

Наш опыт применения агонистов центральных α_2 -адренорецепторов подсказывает, что роль норадренергической системы далеко не ограничивается участием в модуляции ноцицепции. Нам хорошо известны симпатолитический и седативный эффекты, связанные с применением препаратов этой группы. Эти свойства в некоторых случаях служат мотивом для отказа от включения этих лекарств в схему мультимодальной аналгезии. Как известно, нейроны голубого пятна входят в состав восходящей активирующей ретикулярной формации, ответственной за поддержание человека в состоянии бодрствования. Интересно разобраться, как все же происходит угнетение сознания при использовании препаратов, стимулирующих рецепторы образований, через которые происходит активация коры головного мозга.

Физиологическое объяснение седативного и гипотензивного эффектов легко может быть составлено на основании имеющихся знаний о строении адренергического синапса. Дело в том, что активирующие влияния норадреналина реализуются через постсинаптические адренорецепторы нейронов, непосредственно поддерживающих активность коры головного мозга. Через постсинаптические α_1 -адренорецепторы происходит возбуждение дофаминергических нейронов, через α_1 - и β -адренорецепторы активируются способствующие бодрствованию нейроны гипоталамуса, через α_2 -адренорецепторы ингибируются ускоряющие сон нейроны гипоталамуса [17]. Одновременно с этим часть медиатора связывается с пресинаптическим α_2 -адренорецептором, запуская описанные ранее внутриклеточные процессы, ограни-

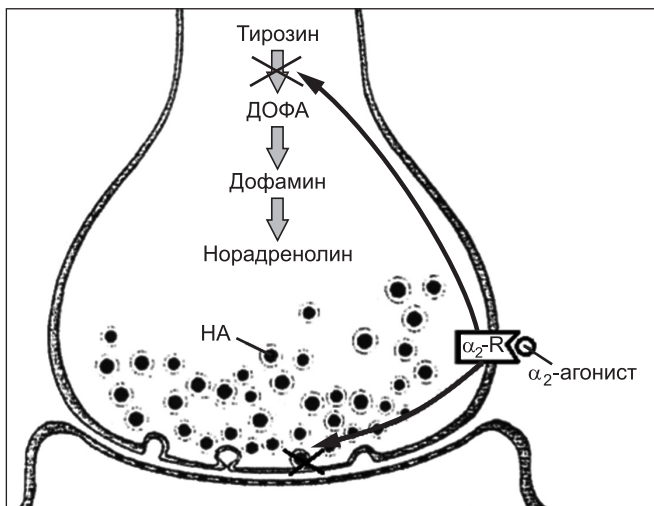


Рис. 2. Схема строения аднергического синапса и механизм действия аднероагонистов.

ДОФА – дигидроксифенилаланин; НА – норадреналин.

чивающие выделение норадреналина. Кроме того, активация этих рецепторов на поверхности пресинаптической мембраны снижает активность тирозингидроксилазы, ответственной за превращение тирозина в дигидроксифенилаланин, тем самым нарушая синтез норадреналина (рис. 2). Применяя экзогенный α_2 -аднеростимулятор, мы угнетаем работу активирующей системы, тем самым добиваясь седативного и анксиолитического эффектов.

Точно так же по механизму обратной связи происходит торможение проведения импульсов через синапсы симпатических образований, клинически проявляясь склонностью к гипотензии и брадикардии. Эти свойства α_2 -аднероагонистов нередко приводятся в качестве побочных эффектов и служат основанием для отказа от их применения. И хотя это не предмет нашего обзора, все же хочется возразить против такой аргументации. Есть убедительные факты, что именно преобладание симпатического тонуса и повышение концентрации катехоламинов в крови лежат в основе периоперационной дисфункции сердечно-сосудистой системы [18]. Последняя в свою очередь тесно сопряжена с ростом числа осложнений и является причиной 25–50% летальных исходов после внесердечных операций [19]. Если учесть, что наркотические анальгетики не действуют на вегетативный компонент боли, в ряде случаев показан дополнительный симпатолитический компонент для коррекции нейрогуморального ответа на хирургическую травму. Схема анальгезии с включением α_2 -аднеромиметика освобождает нас от этой необходимости [19].

Опыт. Не так давно мы получили в свое распоряжение еще один инструмент для строительства антиноцицептивной защиты. Это новый для России препарат группы агонистов центральных α_2 -аднерорецепторов дексмедетомидин. Несмотря на свою непродолжительную «карьеру» в отечественной медицине, препарат довольно быстро стал незаменимым союзником врачей анестезиологов-реаниматологов. Во многом это обусловлено на-

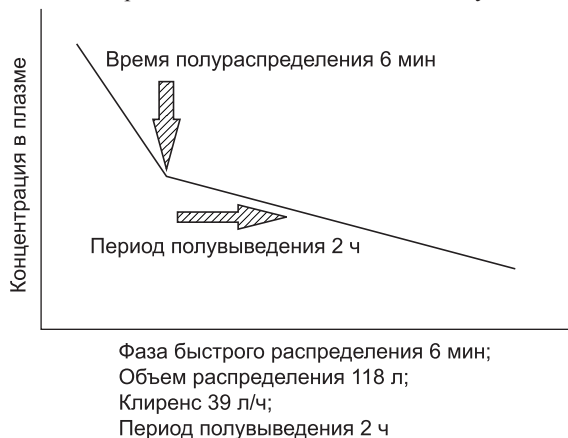


Рис. 3. Фармакокинетика дексмедетомидина.

копленным опытом наших зарубежных коллег, уже давно использующих этот препарат, однако и первые результаты испытаний, проведенных в России, подтверждают его высокую эффективность [20–22]. Кроме того, на примере другого аднергического препарата клонидина мы располагаем данными, целиком и полностью обосновывающими применение α_2 -аднеромиметиков как полезного компонента общей анестезии [23, 24]. В экспериментах показаны его седативное, анксиолитическое действие, способность снижать минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционного анестетика, стабилизировать интраоперационную гемодинамику, уменьшать потребность в опиоидах и другие полезные свойства. В отличие от своего предшественника клонидина дексмедетомидин обладает значительно большей селективностью к α_2 -аднерорецепторам, сравнительно быстрым перераспределением и коротким периодом полувыведения (соотношение сродства $\alpha_1:\alpha_2$ 1300:1 (у клонидина 220:1); $t_{1/2\alpha}$ 6 мин; $t_{1/2}$ 2 ч (9 ч у клофелина)) [20] (рис. 3). Такое сочетание фармакодинамических свойств делает препарат более управляемым, предсказуемым и, следовательно, более «удобным» для анестезиолога.

Большинство зарубежных исследований, оценивавших анальгетические свойства дексмедетомидина, однозначно подтверждают снижение количества используемых опиоидов и выраженность послеоперационного болевого синдрома при совместном применении препаратов [25]. Однако есть и противоположные мнения, ставящие под сомнение снижение болевого порога, связанное с применением дексмедетомидина. В работе М. Angst и соавт. [26] проводится сравнение эффективности внутривенной инфузии дексмедетомидина и альфентанила в отношении снижения порога чувствительности к температурному и электрическому раздражителю у добровольцев в сознании. Подобные разногласия тем не менее не противоречат друг другу. Как уже было доказано, норадренергическая модуляция боли имеет низкую фоновую активность. Свой потенциал она раскрывает при воздействии продолжительного ноцицептивного раздражителя. Кроме того, неоднократно обсуждалось, что боль представляет собой интегративную функцию организма, объединяющую сенсорнодискриминативный, аффективный, моторный и вегетативный компоненты. Соответственно и влияние анальгетика на тот или иной компонент боли может быть выражено по-разному. Искусство анестезиолога и заключается в ювелирном подборе необходимого рецепта для каждой конкретной клинической ситуации, в зависимости от механизма реализации ноцицептивного ответа.

За 2 года использования дексмедетомидина в нашей стране опубликовано достаточное количество результатов исследований, свидетельствующих об успешном применении у пациентов реанимационных и послеоперационных отделений [27–29]. Постепенно накапливается опыт применения и в анестезиологической практике. Уже обозначен ряд ситуаций, когда использование препарата является чуть ли не единственным способом проведения безопасной анестезии. К таким вариантам авторы относят необходимость интубации трахеи в сознании у пациентов с выраженным ожирением, обезбоживание пациентов с наркотической зависимостью, обеспечение контролируемой гипотензии во время ЛОР-операций, анестезия при проведении малоинвазивных процедур и исследований в педиатрической и нейрохирургической практике [20, 30, 31].

Обсуждение. В своих попытках медикаментозно вмешаться в многоуровневый и многокомпонентный процесс формирования боли мы лишь частично копируем или потенцируем эти уже существующие, эволюционно отобранные защитные механизмы. За исключением ситуаций деафферентации области болевой импульсации, достигаемой применением местных анестетиков, наиболее сильными свойствами обладают именно синтетические аналоги природных медиаторов. Мы твердо уверены в системном обезболивающем эффекте опиоидных анальгетиков, понимая их способность связываться с рецепторами энкефалинового звена собственно антиноцицептивной системы; доказали анальгетические свойства трициклических антидепрессантов, отталкиваясь от существования серотонинергических механизмов контроля боли; наблюдаем высококачественный обезболивающий потенциал пуриновых агонистов, объясняя его наличием естественного пуринергического варианта модуляции болевых ощущений [32, 33]. Наконец, зачем-то ищем способ проверить анальгетические свойства центральных α_2 -аднеромиметиков, имея представление о норадренергическом торможении проведения боли.

Вряд ли стоит останавливаться на физиологических аспектах разных типов боли, чтобы предположить различную эффективность тех или иных препаратов в зависимости от клинической ситуации: ни у кого не вызывает сомнений эффективность антидепрессантов при лечении хронической (особенно нейропатической) боли; по-прежнему незаменимы опиоиды для «прикрытия» поверхностной боли во время оперативного доступа; вне конкуренции α_2 -адреноагонисты по их эффекту модуляции нейровегетативных реакций организма на боль; прекрасно зарекомендовал себя аденозин при лечении висцеральной боли на этапе мобилизации тканей в абдоминальной хирургии [23, 32, 33].

Как показывает практика, достичь обезболивающего эффекта независимо от типа боли вплоть до практически полного нарушения чувствительной афферентации и угнетения сознания можно применением одних только опиоидных анальгетиков. Однако та же практика не дает нам принять на вооружение этот способ как рутинный вариант проведения анестезиологического пособия. Несочетание принципов компонентности анестезии и желание добиться контроля над ноцицепцией увеличением доз наркотических анальгетиков приводят к хорошо известным осложнениям, особенно при проведении анестезии у больных старших возрастных групп.

Каждый раз, занимаясь изучением анальгетических свойств нового препарата, мы пытаемся отказаться от комбинации с ранее изученным и обладающим определенными побочными эффектами анальгетиком. Тем не менее уникальность и эффективность созданной природой системы антиноцицептивной защиты, как нам кажется, состоит именно в ее многокомпонентности и взаимодополняемости. Осознание необходимости сочетанного фармакологического воздействия первоначально для более эффективного контроля над болью.

Что касается ответа на наш центральный вопрос, то сделать категоричный выбор в этом случае невозможно. В своем стремлении развить понимание о целесообразности включения адренергических препаратов в состав анальгетической составляющей анестезии мы уже не сможем предположить теорию опыта. Именно клинические наблюдения стали причиной поиска теоретического объяснения. Так же по вполне понятным причинам мы не можем быть полностью уверены в силе интуитивно ощущаемого обезболивающего действия этих препаратов. Понимая, что будущее научной мысли за априорным методом поиска истины, следует довериться логике, которая подсказывает нам необходимость поиска правильного выбора и сочетания анальгетических компонентов для каждого конкретного клинического случая.

REFERENCES *ЛИТЕРАТУРА

- Kwiat G.C., Basbaum A.I. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosens Mot Res.* 1992; 9 (2): 157–73.
- Cedarbaum J.M., Aghajanian G.K. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J. Comp. Neurol.* 1978; 178 (1): 1–16.
- Jasmin L., Burke A.R., Granato A., Ohara P.T. Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2004; 468 (3): 425–40.
- Bajic D., Proudfoot H.K. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J. Comp. Neurol.* 1999; 405 (3): 359–79.
- Tsuruoka M., Maeda M., Nagasawa I., Inoue T. Spinal pathways mediating coeruleospinal antinociception in the rat. *Neurosci Lett.* 2004; 362 (3): 236–9.
- Westlund K.N., Carlton S.M., Zhang D., Willis W.D. Direct catecholaminergic innervation of primate spinothalamic tract neurons. *J. Comp. Neurol.* 1990; 299 (2): 178–86.
- Ma D., Rajakumaraswamy N., Maze M. Alpha-2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *British Medical Bulletin.* 2005; 71: 77–92.
- Millar J., Williams G.V. Effect of iontophoresis of noradrenaline and stimulation of the periaqueductal gray on single-unit activity in the rat superficial dorsal horn. *J. Comp. Neurol.* 1989; 287 (1): 119–33.
- Kawasaki Y., Kumamoto E., Furue H., Yoshimura M. Alpha-2 Adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Anesthesiology.* 2003; 98 (3): 682–9.
- Rudomin P., Schmidt R.F. Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp. Brain Res.* 1999; 129 (1): 1–37.
- Malmberg A.B., Hedley L.R., Jasper J.R., Hunter J.C., Basbaum A.I. Contribution of α_2 receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132 (8): 1827–36.
- Jasmin L., Tien D., Weinschenker D., Palmiter R.D., Green P.G., Janni

- G. et al. The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (2): 1029–34.
- Tsuruoka M., Willis W.D. Bilateral lesions in the area of the nucleus locus coeruleus affect the development of hyperalgesia during carrageenan-induced inflammation. *Brain Res.* 1996; 726 (1–2): 233–6.
- Mansikka H., Lahdesmaki J., Scheinin M., Pertovaara A. α_2 -Adrenoceptors contribute to feedback inhibition of capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesthesiology.* 2004; 101 (1): 185–90.
- Fields H.L., Basbaum A.I. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: *Wall P.D., Melzack R., eds. Textbook of Pain.* 4th ed. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1999: 309–29.
- Pertovaara A., Hamalainen M.M., Kaupilla T., Mecke E., Carlson S. Dissociation of the α_2 -adrenergic antinociception from sedation following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats. *Pain.* 1994; 57 (2): 207–15.
- Petrov A.M., Giniyatullin A.R. *Neurobiology of sleep: a modern view: Textbook.* Kazan: KGMU; 2012. (in Russian)
- Mangano D.T. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology.* 1990; 72 (1): 153–4.
- Wijeyundera 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 (9): 742–52.
- Paranjpe J.S. Dexmedetomidine: Expanding role in anesthesia. *Med. J. DY Patil Univ.* 2013; 6 (1): 5–13.
- Gur'yanov V.A., Volkov P.A., Churadze B.T., Sevalkin S.A. *Efficacy of dexmedetomidine to optimize postoperative period. V sb.: Materialy XV sessii MNOAR.* 2014: 48. (in Russian)
- Kulikov A.S., Lubnin A.Yu. Our first experience with dexmedetomidine during craniotomy in the consciousness. *Vestn. intensivn. ter.* 2012; 3: 68–70. (in Russian)
- Gur'yanov V.A. Clonidine as a component of the general anesthesia at patients of advanced and senile age with arterial hypertension: *Cand. med. sci. diss.* Moscow; 1991. (in Russian)
- Zhdanov G.G., Kharitonova E.B. Clonidine as component of the general and regional anesthesia. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2009; 1(5): 115–20. (in Russian)
- Blaudszun G., Lysakowski C., Elia N., Tramèr M.R. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012; 116 (6): 1312–22.
- Angst M.S., Ramaswamy B., Davies M.F., Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology.* 2004; 101 (3): 744–52.
- Gur'yanov V.A., Nosenko M.M., Gadzhibeikov N.Ch., Jalich A.Ju., Aljautdin R.N., Tolmachev G.N. Dexmedetomidine – postoperative analgesia and sedation in abdominal surgery. *Anesteziol. i reanimatol.* 2013; 6: 21–5. (in Russian)
- Eremenko A.A., Chernova E.V. Application of dexmedetomidine for intravenous sedation and treatment of delirium in the early postoperative period in patients undergoing cardiac surgery. *Anesteziol. i reanimatol.* 2013; 5: 4–7. (in Russian)
- Kozlov I.A. Alpha-2 adrenergic agonist dexmedetomidine in modern practice of sedation. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013; 2: 55–65. (in Russian)
- Kulikov A.S., Lubnin A.Yu. Dexmedetomidin: new opportunities in anesthesiology. *Anesteziol. i reanimatol.* 2013; 1: 37–41. (in Russian)
- Haselman M.A. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations. *AANA J.* 2008; 76 (5): 335–9.
- Lynch M.E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J. Psychiat. Neurosci.* 2001; 26 (1): 30–6.

- Петров А.М., Гиниятуллин А.Р. *Нейробиология сна: современный взгляд: Учебное пособие.* Казань: КГМУ; 2012.
- Гурьянов В.А., Волков П.А., Чуралдзе Б.Т., Севалкин С.А. Эффективность применения дексмедетомидина для оптимизации послеоперационного периода. В сб.: *Материалы XV сессии МНОАР.* 2014: 48.
- Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Наш первый опыт применения дексмедетомидина при проведении краниотомии в сознании. *Вестник интенсивной терапии.* 2012; 3: 68–70.
- Гурьянов В.А. *Клофелин как компонент общей анестезии у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 1991.
- Жданов Г.Г., Харитонов Е.Б. Клофелин как компонент общей и регионарной анестезии. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009; 1 (5): 115–20.
- Гурьянов В.А., Носенко М.М., Гаджибеиков Н.Ч., Ялич А.Ю., Аляутдин Р.Н., Толмачев Г.Н. Дексмедетомидин – послеоперационное обезболивание и седация в брюшнополостной хирургии. *Анестезиол. и реаниматол.* 2013; 6: 21–5.
- Еременко А.А., Чернова Е.В. Применение дексмедетомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиол. и реаниматол.* 2013; 5: 4–7.
- Козлов И.А. Агонист альфа- α_2 -адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология.* 2013; 2: 55–65.
- Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексмедетомидин: новые возможности в анестезиологии. *Анестезиол. и реаниматол.* 2013; 1: 37–41.

Received. Поступила 20.08.14