

АГОНИСТ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ДЕКСМЕДЕТОМИДИН В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННОЙ СЕДАЦИИ

И. А. Козлов

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

The α_2 -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine in Current Sedation Practice

I. A. Kozlov

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Проблема седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии, имеет несомненную научно-практическую актуальность. Многие современные исследования посвящены внедрению в практику новых препаратов для седации, особенностям их фармакодинамических эффектов в различных клинических ситуациях, преимуществам и недостаткам использования. В последние годы начало возрастать число публикаций, посвященных применению для седации специфического агониста α_2 -адренергических рецепторов дексмедетомидина. В статье представлен обзор современных публикаций по вопросам применения агонистов α_2 -адренорецепторов в анестезиологии-реаниматологии, рассмотрены физиология α -адренорецепторов и механизм седативного эффекта дексмедетомидина, его фармакокинетика и фармакодинамика при различных концентрациях в плазме. Подробно освещен опыт применения дексмедетомидиновой седации в клинической практике по данным современных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых препарат сравнивали с другими лекарственными средствами для седации (пропофол, мидазолам, лоразепам). Проанализированы отдельные аспекты клинической фармакологии дексмедетомидина: влияние препарата на головной мозг и мозговой кровоток, ноцицепцию, симпатoadреналовую систему, гемодинамику, систему дыхания, терморегуляцию, иммунитет и нейроэндокринную систему. Проанализирована клиническая значимость различных рецепторозависимых эффектов препарата и особенности его использования в различных ситуациях. *Ключевые слова:* дексмедетомидин, седация у реаниматологических больных, средства для седации, седативные препараты, агонисты альфа2-адренорецепторов, делирий у реаниматологических больных.

The problem of sedation in intensive care units has obvious scientific-and-practical relevance. Many current studies deal with the practical introduction of novel medications for sedation, with the specific features of their pharmacodynamic effects in different clinical situations, with the advantages and disadvantages of their use. Recent years are marked by an increase in the number of publications on the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine used for sedation. The paper reviews current publications on α_2 -adrenoceptor agonists used in anesthesiology and resuscitation, considers their physiology and the mechanism of sedative action of dexmedetomidine, its pharmacokinetics and pharmacodynamics at different plasma concentrations of the drug. The experience in using dexmedetomidine sedation in clinical practice is discussed in detail, by analyzing the data of current multicenter randomized trials in which the drug has been compared with other sedative medications (propofol, midazolam, lorazepam). Some aspects of the clinical pharmacology of dexmedetomidine, such as its effect on the brain and its blood flow, nociception, sympathoadrenal system, hemodynamics, respiratory system, thermoregulation, immunity, and neuroendocrine system, are analyzed. The clinical value of different receptor-dependent effects of the drug and the specific features of its application in different situations are also analyzed. *Key words:* dexmedetomidine; sedation in intensive care patients; sedative drugs; α_2 -adrenoceptor agonists; delirium in intensive care unit patients.

Проблема седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), постоянно сохраняет научно-практическую актуальность [1–5]. Система PubMed при запросе «sedation in ICU» приводит ссылки более чем на 900 публикаций за 1980–2012 гг., причем за последние 5 лет публикуется не менее 70 статей ежегодно. Многие из этих работ посвящены внедрению в практику новых препаратов для седации, особенностям их фармакодинамических эффектов в различных клинических ситуациях, преимуществам и недостаткам использования. В 2000-х годах начало возрастать число публикаций,

посвященных применению для седации в ОРИТ специфического агониста α_2 -адренергических рецепторов (α_2 -АР) дексмедетомидина [5].

Агонисты α_2 -АР в анестезиологии-реаниматологии.

Дексмедетомидин относится к классу α_2 -адреномиметиков, которые привлекли внимание анестезиологов-реаниматологов в конце 1970-х годов. Производное имидазолина агонист α_2 -АР клонидин (клофелин) был введен в клиническую практику более 35 лет назад в качестве гипотензивного препарата. Вскоре начались исследования по его использованию при общей анестезии. В эксперименте было показано существенное снижение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) галотана при его сочетанном назначении с клонидином [6–9]. Дексмедетомидин, синтезированный в 1986 г. финскими исследователями, сразу стали изучать в качестве возможного компонента общей анестезии и седативного препарата. Экспе-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Козлов Игорь Александрович (Kozlov I.A.)
E.mai: iakozlov@mail.ru

риментально показали, что дексмететомидин в возрастающих дозах снижает МАК галотана более чем в 5 раз [10].

В настоящее время считают, что агонисты α_2 -АР обладают рядом благоприятных эффектов, позволяющих использовать их в анестезиолого-реаниматологической практике [11–13]:

- оказывают центральный симпатолитический эффект;
- вызывают седацию, анксиолизис и аналгезию;
- имеют аналгетический эффект, реализуемый через центральную и периферическую нервную систему;
- пролонгируют действие местных анестетиков и опиоидов, вводимых эпидурально и интратекально;
- уменьшают расход анестетиков и опиоидов;
- обеспечивают профилактику гипердинамической реакции кровообращения на интубацию трахеи и операционную травму;
- могут быть эффективны в профилактике и лечении периоперационной ишемии миокарда, причем дексмететомидин особенно показан у больных с высоким риском осложнений ишемической болезни сердца (ИБС).

Агонисты α_2 -АР уверенно вошли в практику реаниматологов различных стран в качестве седативных препаратов. По данным немецких авторов препараты этого класса в ОРИТ назначают для разных видов седации в 50,2% наблюдений [14]. В Австралии клонидин и/или дексмететомидин регулярно (до 50% наблюдений) назначают около 20% врачей ОРИТ [15]. По данным США в 2001–2007 гг. среди реанимационных больных различного профиля, находящихся на ИВЛ, дексмететомидин был назначен в 4% наблюдений [16]. Вместе с тем, у кардиохирургических больных частота назначения этого препарата в 2007 г. достигла 20,2%. Число ОРИТ США, постоянно применяющих дексмететомидин, увеличилось с 18,8% в 2001 г. до 49,4% в 2007 г. [17]. Особенно возрос интерес к дексмететомидину для седации в ОРИТ после публикации результатов развернутых многоцентровых исследований PRODEX и MIDEK, доказавших высокую эффективность препарата в сравнении с пропофолом и мидазоламом [18]. В Российской Федерации дексмететомидин в качестве препарата для седации в ОРИТ зарегистрирован в 2012 г.

Физиология α -АР. Приступая к обсуждению лекарственного препарата из класса агонистов α_2 -АР, очень коротко остановимся на физиологии АР и синаптической передаче. Собственно, теория синаптической нейрональной передачи была создана Г. Дейлом и О. Леви. В 1936 г. ученым была присвоена Нобелевская премия «За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов». В 1948 г. Р. Алквист предложил разделить АР на α - и β -подклассы [19]. Затем, в зависимости от локализации относительно синапса были выделены подгруппы α_1 -АР и α_2 -АР. В дальнейшем установили, что α_2 -АР могут быть не только пресинаптическими. В зависимости от локализации в настоящее время выделяют следующие субпопуляции α_2 -АР [20]:

- пресинаптические ауторецепторы, угнетающие высвобождение норадреналина в синаптическую щель;
- соматодендритные постсинаптические ауторецепторы, обеспечивающие генерацию и модуляцию потенциалов действия;
- пресинаптические соматодендритные гетерорецепторы, участвующие в регуляции высвобождения других нейротрансмиттеров.

Кроме того, в зависимости от их фармакологических признаков α_2 -АР разделены на подтипы А, В и С [13, 20]. Установлено, что эти подтипы синтезируются за счет генов, локализованных на разных хромосомах: на 10-й — α_{2A} , 2-й — α_{2B} и 4-й — α_{2C} . α_{2A} -АР преимущественно расположены в синем пятне (ядро в стволе головного мозга на уровне моста), кроме того, их обнаруживают в других ядрах ствола, коре больших полушарий, перегородке, гипоталамусе, гиппокампе и миндалине мозга. α_{2B} -АР в центральной нервной системе (ЦНС) локализованы в промежуточном мозге, таламусе, стриатуме, перегородке и мозжечке. α_{2C} -АР в обнаруживаются в базальных ганглиях, зрительных бугорках, гиппокампе и коре больших

полушарий мозга. Наибольшее количество в ЦНС α_{2A} -АР (72–90%), существенно меньше α_{2C} -АР (10–28%) и меньше всего α_{2B} -АР [21, 22].

α_2 -АР состоят из полипептидной цепочки, несколько раз проникающей через клеточную мембрану. Цитоплазматические участки цепочки связаны с G-белками. Последние обеспечивают передачу трансмембранного потенциала на эффекторный механизм, который может быть внутриклеточным каскадом вторичных мессенджеров или трансмембранным ионным каналом [13]. Эффекторными механизмами α_2 -АР являются [13, 20]:

- угнетение входа Ca^{2+} в клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы в нервных окончаниях, за счет чего обеспечивается ингибирующий эффект на выброс нейротрансмиттеров;
- усиление входа K^+ в клетку через активируемые Ca^{2+} калиевые каналы и гиперполяризация мембраны;
- ингибирование аденилатциклазы, в результате чего уменьшается накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), снижается стимуляция цАМФ-зависимой протеинкиназы и угнетается фосфорилирование регуляторных белков-мишеней.

α_2 -АР опосредуют широкий спектр физиологических эффектов [13, 20]. Агонистические воздействия на α_2 -АР в ЦНС вызывают седацию (α_{2A} -АР), анксиолизис и аналгезию (через рецепторы на спинальном уровне). За счет стимуляции центральных α_{2A} -АР артериальное давление (АД) снижается и урежается частота сердечных сокращений (ЧСС). Вместе с тем, при высоком содержании агониста в крови за счет периферических α_{2B} -АР может развиваться периферическая вазоконстрикция и повышение АД. Агонистический эффект на α_{2B} -АР проявляется усилением диуреза и уменьшением дрожи в ответ на снижение температуры тела. α_2 -АР обеспечивают и ряд других эффектов (на саливацию, внутриглазное давление, секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта, инкрецию гормонов и др.).

Дексмететомидин является полным агонистом α_2 -АР (агонистическая активность $\alpha_2:\alpha_1 = 1300:1$), не обладающим подтиповой селективностью к А-, В- и С-подтипам 2-АР [23]. Для сравнения, клонидин является частичным агонистом α_2 -АР ($\alpha_2:\alpha_1 = 220:1$), также не обладающим подтиповой селективностью. Продемонстрировано, что дексмететомидин не обладает сродством к β_1 - и β_2 -адренергическим, H_1 - и H_2 -гистаминовым, 5- HT_1 - и 5- HT_2 -серотониновым, мускариновым, дофаминовым, триптаминам, ГАМК-эргическим, опиатным и бензодиазепиновым рецепторам [23].

Механизм седативного эффекта дексмететомидина. В основе седативного эффекта дексмететомидина лежит активация α_{2A} -АР в голубом пятне ствола головного мозга, в результате чего открываются трансмембранные калиевые каналы и развивается гиперполяризация мембран норадренергических нейронов. Одновременно, ингибирование кальциевых каналов N-типа блокирует пресинаптическое высвобождение норадреналина [24, 25]. В этой связи важно, что ядро, называемое голубым пятном (лат. locus coeruleus) является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции сна-бодрствования [24]. Система проекций голубого ядра очень широка: аксоны его норадреналинергических нейронов восходят к верхним слоям коры больших полушарий, гиппокампу, миндалине, перегородке, стриатуму, коре мозжечка. Нисходящие проекции идут в спинной мозг к симпатическим нейронам и мотонейронам.

Механизм седативного эффекта агонистов α_{2A} -адренорецепторов принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны [24, 25]. Седация, вызываемая дексмететомидином, напоминает 2-ю стадию естественного сна без медленных движений глазных яблок (NREM-сон) [24–26].

Фармакокинетика дексмететомидина. При внутривенном введении период полураспределения дексмететомидина

составляет около 6 мин, объем распределения (V_d) — 1,16–2,16 л/кг, связывание с белками — 94%, период полувыведения — 1,5–2,5 ч, клиренс — 0,46–0,73 л/ч/кг [27, 28]. Фармакокинетические показатели дексмететомидина не имеют возрастных и гендерных особенностей. В диапазоне терапевтических дозировок (0,2–1,4 мкг/кг/ч) фармакокинетика препарата линейна [28–31]. Препарат метаболизируется печенью (изоферменты CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19 цитохрома P450) с образованием двух N-глюкуронизированных практически неактивных метаболитов. До 95% последних выводится через почки, 4% — с фекалиями и лишь 1% препарата удаляется из организма в неизменном виде с мочой [27, 28]. При введении в течение 14 сут препарат не кумулирует [29, 30].

У больных с выраженными нарушениями функции печени возможно некоторое изменение фармакокинетики дексмететомидина (уменьшение связывания с белками, снижение клиренса и увеличение периода полувыведения). На фоне нарушений функции почек значительных изменений фармакокинетики препарата не происходит; может лишь несколько удлиняться продолжительность седативного эффекта [32, 33]. До настоящего времени не опубликовано сообщений о клинически значимых лекарственных взаимодействиях дексмететомидина за счет изменения фармакокинетики препаратов, метаболизируемых системой цитохрома P450.

Седация дексмететомидином в клинической практике.

Дексмететомидин предназначен для седации легкой или умеренной степени у больных, находящихся в ОРИТ. На фоне постоянной инфузии в рекомендуемых дозах время наступления седативного эффекта 5–10 мин, длительность последнего после окончания инфузии — 30–60 мин [27]. Рекомендуемая начальная скорость инфузии 0,7 мкг/кг/ч, поддерживающая 0,2–1,4 мкг/кг/ч. В настоящее время не рекомендуют назначение насыщающей болюсной дозы препарата, так как при этом повышается частота нежелательных эффектов. В большинстве наблюдений для достижения эффекта достаточны дозировки 0,5–1 мкг/кг/ч, а для поддержания — 0,2–0,7 мкг/кг/ч [27]. Превышать дозу 1,4 мкг/кг/ч не рекомендуют: если при такой скорости введения дексмететомидина не удастся достичь желаемого уровня седации, следует перейти к использованию других препаратов.

Более объективно глубину дексмететомидиновой седации рекомендуют оценивать по Ричмондской шкале возбуждения-седации (RASS) [34]. Напомним, что шкала RASS включает 10 градаций состояния больного: +4 — крайне агрессивен, опасен для персонала, +3 — крайне возбужден, пытается удалить катетеры и т. п., +2 — борется с аппаратом ИВЛ, совершает частые бессмысленные движения, +1 — беспокоен, 0 — бодрствует, спокоен, -1 — сонлив: речевой контакт длится более 10 с, -2 — легкая седация: речевой контакт длится менее 10 с, -3 — средняя седация: реакция на речь присутствует, но контакт отсутствует, -4 — глубокая седация: присутствует только реакция на физическое раздражение, -5 — реакция отсутствует. В соответствии с этой шкалой дексмететомидин показан для достижения седации не глубже степени «-3». Именно с такими показателями к применению препарат был зарегистрирован в РФ 22.03.2012 г.: «седация у взрослых пациентов, находящихся в ОИТ, необходимая глубина седации которых не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале ажитации-седации Ричмонда)».

Учитывая, что препарат является новым для отечественной клинической практики, более подробно остановимся на развернутых зарубежных исследованиях, предшествовавших его регистрации в РФ. В 2012 г. были опубликованы результаты многоцентровых исследований PRODEX и MIDEX, в ходе которых было выполнено сравнение использования дексмететомидина с пропофолом и мидазоламом для длительной (до 14 сут) седации больных, находящихся на ИВЛ [18].

Критерии включения в оба эти исследования были простыми: возраст не моложе 18 лет; клиническая необходимость в обеспечении седации предварительно интубированного (или трахеостомированного) больного, находящегося на ИВЛ; не-

обходимость обеспечить легкую или умеренную седацию (баллы RASS от 0 до -3); рандомизация не позднее чем через 72 ч после поступления больного в ОРИТ и не позднее чем через 48 ч после начала непрерывной седации; ожидаемая потребность в седации не менее 24 ч после рандомизации [18].

Для клиницистов, приступающих к использованию нового препарата в своей практике, более важны критерии исключения, которые содержат в себе не только очевидные противопоказания, но и своеобразные рекомендации для врачей по особенностям применения препарата на начальном этапе накопления клинического опыта. Критерии эти следующие: острое, тяжелое внутричерепное или спинномозговое неврологическое нарушение, обусловленное сосудистыми причинами, инфекцией, объемным внутричерепным процессом или травмой; тяжелая брадикардия: ЧСС менее 50 мин⁻¹; среднее АД на момент рандомизации 55 мм рт. ст. или менее, несмотря на использование инфузионной терапии и прессорных агентов; атриовентрикулярная блокада II–III степени у больных, не имеющих электрокардиостимулятора; тяжелое нарушение функции печени (уровень билирубина выше 101 мкмоль/л; потребность в миорелаксации на момент рандомизации по причинам, не связанным с интубацией трахеи и предварительной стабилизацией состояния больного; использование α_2 -агонистов (клонидин и др.) в ближайшие 24 ч перед рандомизацией; получение седативного препарата по терапевтическим показаниям (например, в связи с эпилепсией), а не с целью обеспечения переносимости ИВЛ; малая вероятность отлучения от ИВЛ [18]. Полагаем, что знание приведенных критериев поможет отечественным анестезиологам-реаниматологам оценить преимущества дексмететомидина и избежать немногочисленных, но возможных нежелательных эффектов.

В результате исследований PRODEX и MIDEX установили, что дексмететомидин (0,2–1,4 мкг/кг/ч), пропофол и мидазолам вызывают седацию аналогичного качества без назначения дополнительных препаратов. Однако на фоне дексмететомидиновой седации достоверно улучшался контакт с больными, которые лучше выполняли команды. В сравнении с пропофолом, при использовании дексмететомидина время до экстубации трахеи было короче на 1 сут, но без укорочения общей продолжительности ИВЛ. При сравнении дексмететомидина с мидазоламом время экстубации трахеи сократилось на 1,9 сут, а длительность ИВЛ укоротилась на 1,7 сут. В обоих случаях не было отличий в длительности нахождения больных в ОРИТ и в общей продолжительности госпитализации.

PRODEX и MIDEX предшествовал ряд рандомизированных исследований (DEXI, SEDCOM, MENDS), в которых дексмететомидин сравнивали не только с пропофолом и мидазоламом, но и с лоразепамом [30, 35, 36]. Хотя дизайн и конечные точки исследований варьировались, общим было заключение о высокой эффективности препарата для обеспечения седации. В процессе исследований были установлены некоторые особенности эффектов и клинического применения дексмететомидина, которые будут более подробно рассмотрены ниже.

Дексмететомидин и головной мозг. В отличие от других гипнотиков и анестетиков, вызывающих дозозависимое угнетение электроэнцефалограммы (ЭЭГ), для дексмететомидиновой седации характерна биоэлектрическая картина 2-й стадии сна без медленных движений глазных яблок (NREM-сон) [24, 25]. На фоне седативного действия дексмететомидина возрастает мощность θ -ритма — на 16%, α -ритма — на 21% и β -ритма — на 40%. Низкочастотный δ -ритм и общая мощность ЭЭГ при этом не изменяются [37]. При седации дексмететомидином регистрируют такие же, как во сне «веретена сна» (вспышки волн частотой 11–15 Гц). Эти «веретена» не отличаются от естественных по плотности, содержащимся амплитудам и частотам, но характеризуются несколько большей длительностью [26].

Отсутствие угнетающего эффекта дексмететомидина на биоэлектрическую активность головного мозга создает предпосылки для его применения в нейрохирургии. У больных эпилепсией дексмететомидин в диапазоне концентраций от 0,48 до 1,6 нг/мл снижает среднюю частоту ЭЭГ, достоверно не

изменяя частотный спектр и спайковую активность ЭЭГ [38]. Указывают, что отсутствие изменений эпилептиформного паттерна (эпилептиформная активность с характерной спайковой морфологией, выделяющаяся из фоновой ЭЭГ) дает возможность использовать препарат при операциях по поводу эпилепсии [39].

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос об информативности оценки дексмететомидиновой седации с помощью мониторинга биспектрального индекса (БСИ) ЭЭГ. Сообщают о возможности оценки глубины седации, вызванной большими дозами дексмететомидина, с помощью оценки БСИ [40]. Несомненно, БСИ снижается при использовании терапевтических дозировок препарата [28]. Однако вопрос об оптимизации режима введения дексмететомидина в ОРИТ за счет контроля БСИ остается открытым. Не продемонстрирована четкая дозозависимость между значениями БСИ и плазменной концентрацией препарата, как это характерно, например для пропофола. БСИ является экспертным методом оценки гипнотического компонента общей анестезии и до настоящего времени не имеет широкого распространения в практике ОРИТ [41–43]. В полной мере это относится и к другим вариантам ЭЭГ-мониторинга седации. Наиболее вероятно, что «нетипичные» изменения ЭЭГ в условиях дексмететомидиновой седации могут снижать информативность БСИ и потребуют серьезных дополнительных исследований по использованию методики в рассматриваемой клинической ситуации.

Дексмететомидин отчетливо влияет на мозговой кровоток. У здоровых добровольцев препарат в дозах 0,2 и 0,6 мкг/кг/ч дозозависимо снижает общий мозговой кровоток на 30–35%, а региональный (13 зон) — на 25–45% [44]. Вместе с тем, показано, что снижая скорость кровотока по средней мозговой артерии, дексмететомидин (плазменная концентрация 0,6 и 1,2 нг/мл) уменьшает интенсивность мозгового метаболизма, оцениваемого по потреблению O_2 [45].

Обсуждают несколько возможных механизмов снижения мозгового кровотока под влиянием дексмететомидина [44, 45]:

- рецептор-зависимая (α_{2B} -АР) вазоконстрикция мозговых артерий;
- снижение метаболических потребностей мозга на фоне седации;
- явление «фармакологической гипервентиляции», т.е. снижение чувствительности к уровню парциального напряжения CO_2 ;
- снижение церебрального перфузионного давления на фоне измененной ауторегуляции.

Последний механизм подтвержден рядом исследований. Показано, что дексмететомидин снижает реакцию мозгового кровотока (скорость кровотока по средней мозговой артерии) на гипоканию [45]. У больных с септическим шоком дексмететомидин уменьшает чувствительность к CO_2 в большей степени, чем пропофол [46]. Препарат снижает эффективность ауторегуляции мозгового кровотока при колебаниях АД [47].

Значимо снижая церебральное перфузионное давление за счет системных эффектов, дексмететомидин (плазменная концентрация 0,5–0,6 нг/мл) не изменяет внутричерепное давление [48].

Дексмететомидин не только влияет на мозговой кровоток и метаболизм, но и может обеспечивать нейропротекцию. В ткани гиппокампа выявлены биохимические механизмы (экспрессия экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых протеинкиназ 1 и 2), которые могут обеспечивать дексмететомидиновую нейропротекцию через имидазолиновые рецепторы [49]. Нейропротекция представляется очень важным свойством препарата, поскольку проблема когнитивных расстройств и делирия у больных находящихся в ОРИТ сохраняет непреходящую актуальность [2, 4, 5, 50, 51].

Обсуждая этот вопрос, необходимо дать определение делирия. Традиционно делирием называли синдром нарушения (помрачение) сознания, характеризующийся искаженным отражением действительности, зрительными галлюцинациями, бредом, двигательным возбуждением (ажитация), нарушениями

ориентировки в месте и времени, иногда потерей памяти. Делирий может чередоваться с периодами ясного сознания и критического отношения к болезненным проявлениям [52–54]. В современной трактовке понятие «делирий» утратило свое прежнее психопатологическое содержание, как качественное расстройство сознания с истинными галлюцинациями. Клиника делирия, согласно современной классификации психических расстройств в МКБ-10, включает разнообразные как качественные (собственно делирий), так и количественные (оглушение, сопор, кома) расстройства сознания [55–57]. Предложены специальные шкалы, облегчающие диагностику и оценку выраженности делирия у больных в ОРИТ [55–57]. Общая частота делирия в ОРИТ составляет 30–50% наблюдений. Встречаемость осложнения у больных на длительной ИВЛ может достигать 80% [55, 56, 58–61].

В связи с изложенным, вполне закономерен интерес исследователей к риску нейрокогнитивных нарушений при дексмететомидиновой седации. В период между рандомизацией и окончанием 48-часового наблюдения у больных, получавших дексмететомидин, в 1,6 раза реже, чем при использовании пропофола, диагностировали нейрокогнитивные нарушения (возбуждение, тревога, делирий [18]). Сходным образом, у больных, получавших дексмететомидиновую седацию, встречаемость делирия была в 1,4 раза меньше, чем при использовании мидазолама, а количество дней, свободных от делирия в 1,5 раза больше [36]. Практически такие же данные были получены при сравнении дексмететомидина и лоразепама у больных с церебральной дисфункцией [35]. Сравнительная оценка эффективности галоперидола и дексмететомидина у больных с делирием, находящихся на ИВЛ, продемонстрировала, что использование последнего в 2,1 раза сокращает время до экстубации трахеи и значительно сокращает госпитализацию в ОРИТ [62].

Таким образом, можно констатировать, что дексмететомидин оказывает на головной мозг комплексный эффект, вызывает изменения частотного спектра и формы ЭЭГ, характерные для 2-й стадии по REM-сна, не меняя эпилептиформный паттерн. Препарат уменьшает мозговой кровоток и снижает метаболические потребности мозга с сохранением баланса кровотока/метаболизм. Вместе с тем, под действием дексмететомидина происходит изменение ауторегуляции мозгового кровотока. Уменьшение церебрального перфузионного давления за счет системных гемодинамических эффектов не изменяет внутричерепное давление. Кроме того, при дексмететомидиновой седации возможна специфическая нейропротекция. Выявлены профилактические эффекты препарата в отношении когнитивных расстройств и делирия, сокращение клинических проявлений делирия и возбуждения у больных на ИВЛ.

Дексмететомидин и ноцицепция. Дексмететомидин оказывает анальгетическое действие, опосредованное α_2 -АР. Этот эффект дозозависим и развивается при системном, эпидуральном и интратекальном введении препарата. Препарат обладает фармакодинамическим синергизмом с опиоидами, но не оказывает действия на опиатные рецепторы (эффект не купируется налоксоном) [13, 63–65]. Для агонистов α_2 -АР описаны два уровня анальгезии [66]:

- спинальный, обеспечиваемый α_{2A} -АР, расположенными в задних корешках и поверхностной пластинке спинного мозга;
- супраспинальный, обеспечиваемый $\alpha_{2A/B/C}$ -АР, расположенными в ядрах ствола головного мозга и таламуса.

У кардиохирургических больных, получавших дексмететомидин, потребность в назначении морфина во время ИВЛ и в течение 6 ч после экстубации трахеи была более чем в 2 раза меньше, чем при использовании пропофола [67]. Проанализировав опыт применения дексмететомидина по данным 58 381 наблюдений, американские исследователи показали, что препарат не только значительно снижает потребность в назначении морфина, но и увеличивает число больных, не требующих назначения опиоидов во время седации [17].

Патофизиологические представления и клинические данные дают все основания полагать, что дексмететомидин в

наибольшей степени отвечает задаче аналгоседации, как «обеспечения аналгезии и снятие возбуждения с минимальным воздействием на сердечно-легочную и церебральную функции...» [3].

Дексмететомидин и симпатoadренальная система. Системное введение дексмететомидина вызывает снижение симпатического тонуса ЦНС (симпатолитизис) и уменьшение выброса норадреналина в периферических синапсах симпатической нервной системы. В результате содержание в крови катехоламинов (норадреналин, адреналин) снижается. Это снижение не является дозозависимым. При достижении плазменной концентрации препарата около 0,7 нг/мл, что соответствует введению начальных терапевтических дозировок, содержание катехоламинов в крови снижается более чем в 2 раза. Дальнейшее увеличение вводимых дозировок у здоровых добровольцев не сопровождается прогрессирующим уменьшением уровня норадреналина и адреналина в крови [68]. Сходные результаты получены и в клинических условиях у оперированных больных. В результате 60-минутной инфузии дексмететомидина в дозе $1,15 \pm 0,1$ мкг/кг, что обеспечивает плазменную концентрацию 0,72–0,78 нг/мл, уровень катехоламинов снижался в 3–3,5 раза [31]. После окончания инфузии препарата в течение 60 мин и более уровень норадреналина и адреналина остается сниженным [31, 68].

Дексмететомидин и сердечно-сосудистая система. Сердечно-сосудистые эффекты агонистов α_2 -АР зависят от наличия, количества и соотношения субпопуляций рецепторов, в том числе постсинаптических α_{2B} -АР, регулирующих различные отделы сердечно-сосудистой системы (миокард, артерии, вены, коронарное русло), а также времени от начала введения препарата и его плазменной концентрации [13].

В настоящее время установлены основные механизмы, участвующие в реализации сердечно-сосудистых эффектов агонистов α_2 -АР, в том числе дексмететомидина [13]. Прямое воздействие этих препаратов на миокард маловероятно, так как постсинаптические α_2 -АР в сердечной мышце не обнаружены. Урежение ЧСС при введении α_2 -адреномиметиков развивается на фоне центрального симпатолитизиса в результате частичного ингибирования пресинаптического выброса норадреналина в ЦНС и уменьшения выброса норадреналина из периферических пресинаптических нервных окончаний. Оба эффекта опосредуются α_{2A} -АР. Предполагается возможность потенцирования парасимпатических влияний, т. к. центральные точки приложения действия агонистов α_2 -АР в ЦНС (центральные ядра парасимпатической нервной системы) также регулируют активность блуждающего нерва. Влияния дексмететомидина на электрофизиологию сердца характеризуются снижением функциональной активности синусового узла и умеренным угнетением атриовентрикулярной проводимости, что создает определенный риск брадикардии и атриовентрикулярных блокад [69].

Сосудистые эффекты дексмететомидина имеют комплексный характер. Постсинаптические α_2 -АР (α_{2B} -АР) локализованы как в артериальном, так и в венозном русле, поэтому на начальном этапе действия агонистов возможно сужение и резистивных, и емкостных сосудов. Прямое сосудосуживающее действие, опосредуемое α_{2B} -АР, может быть нивелировано уменьшением симпатического тонуса, обусловленным α_{2A} -АР. При развитии дальнейшего симпатолитизиса развивается вазодилатация [13, 20].

Эффекты препарата на коронарный кровоток также являются результатом разнонаправленных процессов. Прямое сосудосуживающее действие за счет агонизма к α_{2B} -АР нивелируется центральным симпатолитизисом (α_{2A} -АР). Кроме того, агонисты α_2 -АР способствуют выбросу из эндотелия мощного эндогенного вазодилатора оксида азота и активизируют аденозиновую миорелаксацию, увеличивая коронарный кровоток [13].

Гемодинамические эффекты дексмететомидина зависят от дозировки вводимого препарата и, соответственно, его концентрации в крови. Детальное исследование показателей центральной гемодинамики при значимо варьирующих плаз-

менных концентрациях дексмететомидина выполнили у здоровых добровольцев [68]. При использовании рекомендуемых дозировок препарата, обеспечивающих плазменные концентрации 0,7–1,2 нг/мл, авторы регистрировали отрицательный хронотропный эффект (урежение ЧСС в среднем на 20% от исходного уровня) и умеренное снижение АД (среднего АД — на 25%). Уменьшение сердечного выброса в среднем на 20% происходило за счет отрицательной хронотропии без снижения ударного объема. Изменения давлений наполнения правых и левых отделов сердца, сопротивления сосудов большого и малого круга кровообращения, а также признаков угнетения сократимости миокарда не было. Именно такие гемодинамические эффекты наблюдаются при дексмететомидиновой седации ($1,15 \pm 0,1$ мкг/кг) оперированных больных в ОРИТ [31].

При использовании у добровольцев возрастающих дозировок препарата вплоть до предельно допустимых (плазменная концентрация около 1,9 нг/мл) регистрируется брадикардия и снижение сердечного выброса, однако артериальная гипотензия не нарастает. Более того, среднее АД после предшествующего снижения возвращается к исходному уровню. Ударный объем сердца и сократимость миокарда при таких дозировках не снижаются. Однако детерминанты ударного объема могут изменяться: возрастает давление наполнения правого желудочка и постнагрузка обоих отделов сердца.

У здоровых людей лишь при выраженной передозировке дексмететомидина (плазменная концентрация в 7 и более раз выше, максимально возможных в клинической практике) проявляются неблагоприятные эффекты на кровообращение: развивается значимое снижение насосной функции сердца на фоне увеличения постнагрузки и брадикардии. Прирост давлений наполнения камер сердца при этом не сопровождается возрастанием ударного объема, что указывает на снижение эффективности механизма Франка-Старлинга и дает основания предполагать нарушение сократимости миокарда [31].

По данным исследования PRODEX дексмететомидин продемонстрировал такие же гемодинамические эффекты, как пропופол и сравнимую с последним безопасность. При сравнении с мидазоломом (MIDEX) отметили более частые эпизоды артериальной гипотензии и брадикардии. Вместе с тем, была меньше частота синусовых тахикардий (13,8% и 21,6%; $p=0,025$) [18].

Можно полагать, что, в целом, изменения гемодинамического профиля и кислородного баланса миокарда при назначении дексмететомидина благоприятны. В результате систематического обзора установлено, что назначение агонистов α_2 -АР, в том числе дексмететомидина, во время и после оперативных вмешательств снижает летальность хирургических больных и периоперационную ишемию миокарда. После сосудистых операций эффект особенно выражен: происходит снижение летальности (относительный риск 0,47, $p=0,02$) и летальности от кардиальных осложнений (относительный риск 0,36, $p=0,01$), а также уменьшение частоты периоперационных инфарктов миокарда (относительный риск 0,66, $p=0,02$) [70].

Таким образом, основная реакция кровообращения при дексмететомидиновой седации это — умеренная депрессия, хотя начальный этап введения препарата может характеризоваться вариабельностью изменений сосудистого тонуса из-за влияния на различные подтипы α_2 -АР. Значимые гемодинамические нарушения сосудистого тонуса по типу гипертензии и увеличения постнагрузки сердца возможны только при крайне выраженной передозировке. Эффекты на кислородный баланс миокарда с высокой степенью вероятности благоприятны.

Дексмететомидин и система дыхания. При анализе дыхательных эффектов дексмететомидина обращает на себя внимание несоответствие патофизиологии и клиники: с одной стороны, имеются возможные точки приложения эффектов препарата в структурах ЦНС, обеспечивающих центральную регуляцию дыхания; с другой стороны, отсутствие клинически значимых изменений дыхания в широком диапазоне плазменных концентраций препарата.

Между голубым пятном и дыхательными ядрами продолговатого мозга имеется нейрональные связи, причем нейроны голубого пятна способны функционировать как CO_2/pH -хемосенсоры [71–73]. В эксперименте показано, что функция дыхательного центра изменяется при различных воздействиях на область голубого пятна. Микроинъекции норадреналина в структуры голубого пятна приводят к выраженным изменениям паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц. Характер респираторных эффектов зависит от концентрации нейромедиатора и времени после микроинъекции [72, 74, 75].

У здоровых добровольцев дыхательные эффекты дексмететомидина изучены в широком диапазоне его плазменных концентраций [68]. При содержании препарата в крови 0,5–0,8 нг/мл закономерных изменений частоты дыхательных движений (ЧДД) не происходит. На фоне увеличения концентрации до 1,25 и 2,0 нг/мл (предельно допустимая для клинической практики концентрация) ЧДД возрастает достоверно, однако ее средний уровень не превышает 20 мин^{-1} и лишь при 3,2 нг/мл средняя ЧДД приближается к 20 мин^{-1} . При этом статистически достоверно повышается PaCO_2 и снижается pHa , однако значения обоих показателей остаются в физиологических пределах, а колебания PaO_2 и HbO_2 крайне незначительны.

Более детальное изучение процесса спонтанного дыхания у здоровых людей [76] показало, что на фоне инфузии возрастающих доз дексмететомидина дыхательный объем (ДО) и минутный объем дыхания (МОД) закономерно не изменяются вплоть до плазменной концентрации препарата 3,85 нг/мл. ЧДД возрастает при концентрациях препарата выше 25 нг/мл. Наиболее отчетливым изменением было укорочение длительности дыхательного цикла. Авторы отметили, что дексмететомидин сходен по эффектам на дыхание с физиологическим сном и не влияет на средний поток вдоха и артериальную оксигенацию, но нарушает феномен «гиперкапнического пробуждения» [76].

При дексмететомидиновой седации ЧДД, газы крови и pHa до и после экстубации трахеи не отличаются от показателей больных, получавших плацебо [77]. В течение 4 ч после прекращения седации и экстубации трахеи эти параметры не меняются [77]. Отсутствие угнетающего влияния на дыхание позволяет успешно использовать дексмететомидин для седации при неинвазивной масочной вентиляции легких на фоне острой дыхательной недостаточности [78].

Таким образом, для дексмететомидиновой седации характерны отсутствие депрессии дыхания, учащение дыхания при увеличении дозировок без значимых изменений других параметров внешнего дыхания, «сноподобные» изменения паттерна дыхания, сохранение феномена «гиперкапнического пробуждения», неизменная оксигенирующая функция легких и отсутствие остаточных эффектов на дыхание после прекращения введения.

Дексмететомидин и терморегуляция. Для понимания механизма влияния дексмететомидина на терморегуляцию следует учесть, что система проекций голубого пятна в ЦНС очень широка, причем нисходящие проекции идут в спинной мозг, не только к симпатическим, но и к мотонейронам. Область под голубым пятном в нижней части ствола мозга играет важную роль в центральной регуляции теплопродукции [79]. В эксперименте показано, что большие дозы дексмететомидина вызывают дозозависимое снижение температуры тела, причем гипотермический эффект реализуется через определенную установленную субпопуляцию α_{2A} -АР [63].

У здоровых людей дексмететомидин в диапазоне плазменных концентраций 0,2–0,8 нг/мл линейно снижает температурный порог вазоконстрикции ($-1,6^\circ\text{C}/\text{нг}\cdot\text{мл}$) и дрожи ($-2,35^\circ\text{C}/\text{нг}\cdot\text{мл}$) [80]. Однако о побочных эффектах, обусловленных нарушением терморегуляции, во время дексмететомидиновой седации не сообщают. Напротив, полагают, что препарат может быть эффективен для купирования послеоперационной дрожи.

Дексмететомидин и иммунитет. В настоящее время активно обсуждают нейроиммунный эффект лекарствен-

ных средств для аналгоседации. Выявлены и описаны многочисленные «точки действия» опиоидов, пропорофолла и бензодиазепинов в системе «гипоталамус-передняя доля гипофиза-надпочечники» и возможные механизмы их иммуномодулирующих эффектов [81]. Однако ряд исследований показал, что иммуномодулирующий эффект препарата минимален и, скорее, положителен. Иммуномодуляция может быть обусловлена снижением $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 , а также центральным симпатоллизисом [82–84]. Дексмететомидин не влияет на хемотаксис, фагоцитоз и продукцию свободных радикалов кислорода нейтрофилами [85].

В исследовании SEDCOM при сравнении дексмететомидиновой седации с мидазоламовой было показано достоверное снижение общей частоты инфекционных осложнений, в том числе инфекций мочевыводящих путей и госпитальных пневмоний [36]. Однако наиболее вероятно, что это было обусловлено ускорением реабилитации больных, так как время до экстубации трахеи при использовании дексмететомидина сократилось в 1,5 раза.

Дексмететомидин и нейроэндокринная система. α_2 -АР участвуют в регуляции функциональной активности различных желез внутренней секреции. Агонисты α_2 -АР могут угнетать выработку антидиуретического гормона, усиливать инкрецию соматотропного гормона, стимулировать выработку предсердного натрийуретического пептида, изменять инкрецию андрогенов и снижать мужское половое влечение [13]. Данных о клинической значимости этих эффектов при использовании дексмететомидина нет.

В эксперименте дексмететомидин не влияет на секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). При длительном введении препарат умеренно снижает кортизоловый ответ на АКТГ, однако этот эффект в 100 раз менее выражен, чем при использовании этомидаата [86]. Указывают, что в клинической практике дексмететомидин не вызывает клинически значимых изменений функции коркового слоя надпочечников. Потребность в назначении кортикостероидов при седации дексмететомидином и мидазоламом не отличается (65,5 и 68,9%) [36].

Агонисты α_2 -адренорецепторов обладают прямым ингибирующим действием на освобождение ренина, однако клиническую значимость этого механизма при использовании дексмететомидина не обсуждают [87].

Известно, что агонисты α_2 -АР обладают прямым ингибирующим действием на освобождение инсулина из бета-клеток островков Лангерганса [88]. Вместе с тем, показано, что частота гипергликемии при использовании дексмететомидина и других вариантов седации не различается [89]. В частности, потребность в инсулиновой терапии при использовании дексмететомидина и мидазолама не различается (77,8 и 74,8%) [36].

Таким образом, результаты современных исследований дают основания полагать, что дексмететомидин в дозах, назначаемых для седации, не вызывает клинически значимых нейроэндокринных сдвигов.

Дексмететомидин и другие рецепторозависимые эффекты. Дексмететомидин может вызывать ряд эффектов, реализуемых через различные субпопуляции α_2 -АР. Среди этих эффектов [13, 90–93]: усиление клубочковой фильтрации и диуреза, уменьшение канальцевой реабсорбции натрия, ослабление моторики желудка и кишечника (снижение темпа опорожнения желудка и прохождения пищи по ЖКТ), уменьшение выработки слюны, уменьшение секреции воды и электролитов в просвет тонкой кишки, снижение внутриглазного давления, увеличение агрегации тромбоцитов, компенсируется снижением концентрации циркулирующих катехоламинов.

При целенаправленных исследованиях было показано, что дексмететомидин в дозах, назначаемых для седации, вызывает умеренные негемодинамические побочные эффекты не чаще, чем другие варианты седации. Почечную недостаточность, запор, гипокалиемию, повышение печеночных ферментов на фоне дексмететомидиновой седации регистрируют не чаще, чем при использовании пропорофолла [18]. Частота этих побочных эффектов при использовании дексмететомидина не

превышала 3%, а при назначении пропофола — 4%. Аналогичные данные о частоте тех же побочных эффектов были получены при сравнении дексмететомидина с мидазоламом [18].

Дексмететомидин и миоплегия. На здоровых добровольцах было показано, что дексмететомидин (плазменная концентрация около 1 нг/мл), вводимый на фоне постоянной инфузии рокурония, увеличивает концентрацию миорелаксанта и глубину нервно-мышечного блока [94]. Полагают, что этот эффект наиболее вероятно обусловлен изменением кровообращения, микроциркуляции и, вероятно, фармакокинетики, но не фармакодинамики рокурония. Отсутствуют какие-либо сообщения об изменениях эффектов миорелаксантов в клинических условиях, а также указания на необходимость изменять режим достижения и поддержания миоплегии при сочетанном использовании дексмететомидина.

Дексмететомидин и «синдром отмены» седативных препаратов и опиоидов. Не вызывает сомнений, одной из проблем длительной анагоседации в ОРИТ является «синдром отмены». Возможность «синдрома отмены» опиоидов, бензодиазепинов и пропофола следует учитывать у больных, получавших большие дозы препаратов или седацию длительностью более 7 суток [95]. Дексмететомидин не обладает средством к опиатным, бензодиазепиновым и ГАМК-эргическим рецепторам [23]. В целом, по профилю связывания с рецепторами, механизму действия и нейрохимическим эффектам дексмететомидин существенно отличается от препаратов, извест-

ных своей способностью вызывать злоупотребление или зависимость. Вместе с тем, симпатолитизм, который вызывает препарат, может быть полезен при лечении «синдрома отмены пропофола и/или бензодиазепинов» [2].

Заключение. Таким образом, завершая обзор современных публикаций, можно констатировать, что проблема оптимизации седации в ОРИТ, имеет несомненную научно-практическую актуальность. В последние годы начало возрастать число публикаций, посвященных применению для седации специфического агониста α_2 -АР дексмететомидина, который недавно зарегистрирован в РФ. Препарат имеет своеобразную фармакодинамику за счет рецепторозависимых эффектов. Основным эффектом дексмететомидина является седация, обусловленная активацией α_{2A} -АР в голубом пятне ствола головного мозга. Этот механизм действия принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны. Дексмететомидин вызывает седацию такого же качества, как пропофол и мидазолам. Однако на фоне дексмететомидиновой седации достоверно улучшался контакт с больными, ускоряется их реабилитация. Новый седативный препарат имеет антиноцицептивные свойства, не вызывает депрессию дыхания, хорошо зарекомендовал себя при лечении делирия. Есть веские основания полагать, что внедрение дексмететомидина в практику российской анестезиологии-реаниматологии будет способствовать повышению качества интенсивного лечения больных.

Литература

1. *Бельшев С.Ю., Левит А.Л.* Седация в интенсивной терапии. Обзор современного состояния проблемы. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 56–62.
2. *Заболотских И.Б., Песняк Е.В.* Седация в интенсивной терапии. Петрозаводск: ИнтелТек; 2007.
3. *Овечкин А.М.* Анальгезия и седация в интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии.* 2009; 1: 17–25.
4. *Федарау М., Комтоло Ф., Пападокос П.* Психомоторное возбуждение и делирий у больных в критических состояниях и роль седации. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 62–74.
5. *Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gélinas C., Dasta J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M., Coursin D.B., Herr D.L., Tung A., Robinson B.R., Fontaine D.K., Ramsay M.A., Riker R.R., Sessler C.N., Pun B., Skrobik Y., Jaeschke R.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (1): 263–306.
6. *Bloor B.C., Flacke W.E.* Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth. Analg.* 1982; 61 (9): 741–745.
7. *Kaukinen S.* Effects of antihypertensive medication on the cardiovascular response to ketamine in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1978; 22 (4): 437–446.
8. *Kaukinen S., Pyykkö K.* The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1979; 23 (1): 107–111.
9. *Kaukinen S., Ylitalo P.* The effects of antihypertensive medication on the control of the cardiovascular system during halothane anaesthesia in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1978; 22 (1): 64–75.
10. *Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K., Doze V.A., Maze M.* Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 1988; 69 (6): 818–823.
11. *Bousofara M., Mtaallah M.H., Nefaa M.N., Kaddour C.* Clonidine and anesthesia. *Tunis Med.* 2004; 82 (3): 249–257.
12. *Maze M., Segal I.S., Bloor B.C.* Clonidine and other alpha2-adrenergic agonists: strategies for the rational use of these novel anesthetic agents. *J. Clin. Anesth.* 1988; 1 (2): 146–157.
13. *Mizobe T., Maze M.* Alpha2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81–102.
14. *Martin J., Parsh A., Franck M., Wernecke K.D., Fisher M., Spies C.* Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit. Care.* 2005; 9 (2): R117–R123.
15. *O'Connor M., Bucknall T., Manias E.* Sedation management in Australia and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am. J. Crit. Care.* 2010; 19 (3): 285–295.
16. *Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A., Rubenfeld G.D.* Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (12): 3031–3039.
17. *Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A., Wagener G., Li G., Sladen R.N., Rubenfeld G.D.* Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 113 (2): 386–394.
18. *Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M., Sarapohja T., Garratt C., Pocock S.J., Bratty J.R., Takala J.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012; 307 (11): 1151–1160.
19. *Ahlquist R.P.* A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1948; 153 (3): 586–600.
20. *Kamibayashi T., Maze M.* Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345–1349.
21. *Дыгалов Н.Н.* Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Новосибирск: изд-во НГУ; 2001.
22. *Шушукина Г.Т., Дыгалов Н.Н.* Подтип-специфические клинически важные эффекты альфа2-адренорецепторов. *Успехи физиол. наук.* 2002; 33 (2): 30–40.
23. *Virtanen R., Savola J.M., Saano V., Nyman L.* Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150 (1–2): 9–14.
24. *Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D.* General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638–2650.
25. *Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 428–436.
26. *Huupponen E., Maksimow A., Lapinlampi P., Särkelä M., Saastamoinen A., Snapir A., Scheinin H., Scheinin M., Meriläinen P., Himanen S.L., Jääskeläinen S.* Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (2): 289–294.
27. *Sandimenge A.* Sedation of ventilated patients and analgesia. *Clin. Pulm. Med.* 2010; 17 (6): 290–299.
28. *Venn R.M., Karol M.D., Grounds R.M.* Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88 (5): 669–675.
29. *Iirola T., Aantaa R., Laitio R., Kentala E., Lahtinen M., Wighton A., Garratt C., Ahtola-Sättilä T., Olkkola K.T.* Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R257.
30. *Ruokonen E., Parviainen I., Jakob S.M., Nunes S., Kaukonen M., Shepherd S.T., Sarapohja T., Bratty J.R., Takala J.* Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (2): 282–290.
31. *Talke P., Richardson C.A., Scheinin M., Fisher D.M.* Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (5): 1136–1142.
32. *De Wolf A.M., Fragen R.J., Avram M.J., Fitzgerald P.C., Rahimi-Danesh F.* The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth. Analg.* 2001; 93 (5): 1205–1209.

33. Irola T., Ihmsen H., Laitio R., Kentala E., Aantaa R., Kurvinen J.P., Scheinin M., Schwilden H., Schüttler J., Olkkola K.T. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 460–468.
34. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elsawick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344.
35. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R., Shintani A.K., Thompson J.L., Jackson J.C., Deppen S.A., Stiles R.A., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (22): 2644–2653.
36. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F., Whitten P., Margolis B.D., Byrne D.W., Ely E.W., Rocha M.G. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). *JAMA.* 2009; 301 (5): 489–499.
37. Mason K.P., O'Mahony E., Zurakowski D., Libenson M.H. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr. Anaesth.* 2009; 19 (12): 1175–1183.
38. Oda Y., Toriyama S., Tanaka K., Matsuura T., Hamaoka N., Morino M., Asada A. The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2007; 105 (5): 1272–1277.
39. Talke P., Stapelfeldt C., Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2007; 19 (3): 195–199.
40. Kunisawa T., Kurosawa A., Oikawa M., Mizobuchi M., Hayashi D., Iwasaki H. A high dose of dexmedetomidine using the BIS monitor™ for diagnostic and interventional cardiac catheterization in a toddler with congenital heart disease. *J. Anesth.* 2012; 26 (2): 254–258.
41. De Deyne C., Struys M., Decruyenaere J., Creupelandt J., Hoste E., Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1294–1298.
42. Fraser G.L., Riker R.R. Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy.* 2005; 25 (5 Pt 2): 19S–27S.
43. Riker R.R., Fraser G.L., Simmons L.E., Wilkins M.L. Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 853–858.
44. Prielipp R.C., Wall M.H., Tobin J.R., Groban L., Cannon M.A., Fahey F.H., Gage H.D., Stump D.A., James R.L., Bennett J., Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (4): 1052–1059.
45. Drummond J.C., Dao A.V., Roth D.M., Cheng C.R., Atwater B.I., Minokadeh A., Pasco L.C., Patel P.M. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology.* 2008; 108 (2): 225–232.
46. Kadoi Y., Saito S., Kawachi C., Hinohara H., Kunimoto F. Comparative effects of propofol vs dexmedetomidine on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with septic shock. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (2): 224–229.
47. Ogawa Y., Iwasaki K., Aoki K., Kojima W., Kato J., Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology.* 2008; 109 (4): 642–650.
48. Talke P., Tong C., Lee H.W., Caldwell J., Eisenach J.C., Richardson C.A. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (2): 358–364.
49. Dahmani S., Paris A., Jannier V., Hein L., Rouelle D., Scholz J., Gressens P., Mantz J. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline 11 receptors. *Anesthesiology.* 2008; 108 (3): 457–466.
50. Шелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никуфоров Ю.В. Церебральная оксиметрия для прогнозирования неврологической дисфункции у кардиохирургических пациентов. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (1): 48–54.
51. Шелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никуфоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (5): 47–55.
52. Большой психологический словарь. Мещеряков Б.Г., Зинченко В.П. (ред.). М.; 2003.
53. Головин С. Ю. Словарь практического психолога. М.; 1998.
54. Карпенко Л.А., Петровский А.В., Ярошевский М.Г. Краткий психологический словарь. Ростов-на-Дону; 1998.
55. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F., Tremblay A., Roy M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J. Pain Symptom. Manage.* 2005; 29 (4): 368–375.
56. Pun B.T., Ely E.W. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest.* 2007; 132 (2): 624–636.
57. Otter H., Martin J., Bäsell K., von Heymann C., Hein O.V., Böllert P., Jänsch P., Behnisch I., Wernecke K.D., Konertz W., Loening S., Blohmer J.U., Spies C. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit. Care.* 2005; 2 (2): 150–158.
58. Chevreton J.C., Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill—significance and management. *Crit. Care.* 2007; 11 (3): 214–218.
59. Cohen I., Gallagher T.J., Pohlman A.S., Dasta J.F., Abraham E., Papadokos P.J. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): S97–S124.
60. Ely E.W., Gautam S., Margolin R., Francis J., May L., Speroff T., Truman B., Dittus R., Bernard R., Inouye S.K. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892–1900.
61. Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E. Jr., Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004; 291 (14): 1753–1762.
62. Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., Goldsmith D., Ainslie W.R., Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care.* 2009; 13 (3): R75–R84.
63. Hunter J.C., Fontana D.J., Hedley L.R., Jasper J.R., Lewis R., Link R.E., Secchi R., Sutton J., Eglen R.M. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122 (7): 1339–1344.
64. Kalso E.A., Poyhia R., Rosenberg P.H. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha2-adrenergic agonist. *Pharmacol. Toxicol.* 1991; 68 (2): 140–143.
65. Sabbe M.B., Penning J.P., Ozaki G.T., Yaksh T.L. Spinal and systemic action of the alpha2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology.* 1994; 80 (5): 1057–1072.
66. Шмидт П. Ноцицепция и боль. В кн.: Физиология человека. Шмидт П., Тевс Г. (ред.). гл. 10. СКС; 2002.
67. Herr D.L., Sum-Ping S.T., England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (5): 576–584.
68. Ebert T.J., Hall E.J., Barney J.A., Uhrich T.D., Colino M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93 (2): 382–394.
69. Hammer G.B., Drover D.R., Cao H., Jackson E., Williams G.D., Ramamoorthy C., Van Hare G.F., Niksch A., Dubin A.M. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 79–83.
70. Wijeyesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 7 (4): CD004126.
71. Смирнов В.М., Яковлев В.Н. Физиология центральной нервной системы. М.; 2002.
72. Filosa J.A., Putnam R.W. Multiple targets of chemosensitive signaling in locus coeruleus neurons: role of K+ and Ca2+ channels. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003; 284 (1): 145–149.
73. Perez H., Ruiz S. Medullary responses to chemoreceptor activation are inhibited by locus coeruleus and nucleus raphe magnus. *Neuroreport.* 1995; 6 (10): 1373–1376.
74. Толкушкина Д.Н. Значение голубого пятна (Locus Coeruleus) в бульбарных механизмах регуляции дыхания. Дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2007.
75. Andrzejewski M., Mückenhoff K., Scheid P., Ballantyne D. Synchronized rhythms in chemosensitive neurons of the locus coeruleus in the absence of chemical synaptic transmission. *Respir. Physiol.* 2001; 129 (1–2): 123–140.
76. Hsu Y.W., Cortinez L.I., Robertson K.M., Keifer J.C., Sum-Ping S.T., Moretti E.W., Young C.C., Wright D.R., Macleod D.B., Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2004; 101 (5): 1066–1076.
77. Venn R.M., Hell J., Grounds R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit. Care.* 2000; 4 (5): 302–308.
78. Akada S., Takeda S., Yoshida Y., Nakazato K., Mori M., Hongo T., Tanaka K., Sakamoto A. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (1): 167–170.

79. Брюк К. Тепловой баланс и регуляция температуры тела. В кн.: Физиология человека. Шмидт Р., Тевс Г. (ред.). гл. 25. СКС; 2002.
80. Talke P., Tayefeh F., Sessler D.I., Jeffrey R., Noursalehi M., Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1997; 87 (4): 835–841.
81. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R30–R46.
82. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E., Graf B.M., Bierhaus A., Weigand M.A. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit. Care*. 2009; 13 (1): R11.
83. Kim M.H., Hahn T.H. The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (6): 1441–1444.
84. Tamiguchi T., Kurita A., Kobayashi K., Yamamoto K., Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J. Anesth.* 2008; 22 (3): 221–228.
85. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (2): 452–458.
86. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J., Stover E.P., Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth. Analg.* 1991; 73 (2): 204–208.
87. Pettinger W.A., Umemura S., Smyth D.D., Jeffries W.B. Renal alpha 2 adrenoceptors and the adenylate cyclase-c-AMP system: biochemical and physiological interactions. *Am. J. Physiol.* 1987; 252 (2 Pt 2): F199–F208.
88. Metz S.A., Halter J.B., Robertson R.P. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of alpha-adrenergic pathway. *Diabetes*. 1978; 27 (5): 554–562.
89. Tan J.A., Ho K.M. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (6): 926–939.
90. Frumento R.J., Logginidou H.G., Wahlander S., Wagener G., Playford H.R., Sladen R.N. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J. Clin. Anesth.* 2006; 18 (6): 422–426.
91. Iirola T., Vilo S., Aantaa R., Wendelin-Saarenhovi M., Neuwonen P.J., Scheinin M., Olkkola K.T. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (4): 522–527.
92. Leino K., Hynninen M., Jalonen J., Salmenperä M., Scheinin H., Aantaa R. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2011; 11: 9.
93. Mowafi H.A., Aldossary N., Ismail S.A., Alqahtani J. Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (4): 485–489.
94. Talke P.O., Caldwell J.E., Richardson C.A., Kirkegaard-Nielsen H., Stafford M. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (3): 633–639.
95. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A. Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141.
5. Bloor B.C., Flacke W.E. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth. Analg.* 1982; 61 (9): 741–745.
7. Kaukinen S. Effects of antihypertensive medication on the cardiovascular response to ketamine in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1978; 22 (4): 437–446.
8. Kaukinen S., Pyykkö K. The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1979; 23 (1): 107–111.
9. Kaukinen S., Ylitalo P. The effects of antihypertensive medication on the control of the cardiovascular system during halothane anaesthesia in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1978; 22 (1): 64–75.
10. Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K., Doze V.A., Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology*. 1988; 69 (6): 818–823.
11. Boussofara M., Mtaallah M.H., Nefaa M.N., Kaddour C. Clonidine and anesthesia. *Tunis Med.* 2004; 82 (3): 249–257.
12. Maze M., Segal I.S., Bloor B.C. Clonidine and other alpha2-adrenergic agonists: strategies for the rational use of these novel anesthetic agents. *J. Clin. Anesth.* 1988; 1 (2): 146–157.
13. Mizobe T., Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81–102.
14. Martin J., Parsh A., Franck M., Werneck K.D., Fisher M., Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit. Care*. 2005; 9 (2): R117–R123.
15. O'Connor M., Bucknall T., Manias E. Sedation management in Australia and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am. J. Crit. Care*. 2010; 19 (3): 285–295.
16. Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A., Rubenfeld G.D. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (12): 3031–3039.
17. Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A., Wagener G., Li G., Sladen R.N., Rubenfeld G.D. Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study. *Anesthesiology*. 2010; 113 (2): 386–394.
18. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M., Saraphoja T., Garratt C., Pocock S.J., Bratty J.R., Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012; 307 (11): 1151–1160.
19. Ahlquist R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1948; 153 (3): 586–600.
20. Kamibayashi T., Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000; 93 (5): 1345–1349.
21. Dygalo N.N. Retseptory gormonov, neurotransmitterov i tkanevykh faktorov. [Receptors for hormones, neurotransmitters, and tissue factors]. Novosibirsk: NGU Publishers; 2001. [In Russ.]
22. Shishkina G.T., Dygalo N.N. Podtip-spetsificheskie klinicheski vazhnye efekty alfa-2-adrenoretseptorov. [Subtype-specific clinically important effects of alpha2-adrenoceptors]. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2002; 33 (2): 30–40. [In Russ.]
23. Virtanen R., Savola J.M., Saano V., Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150 (1–2): 9–14.
24. Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638–2650.
25. Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003; 98 (2): 428–436.
26. Huupponen E., Maksimow A., Lapinlampi P., Särkelä M., Saastamoinen A., Snapir A., Scheinin H., Scheinin M., Meriläinen P., Himanen S.L., Jääskeläinen S. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (2): 289–294.
27. Sandimenge A. Sedation of ventilated patients and analgesia. *Clin. Pulm. Med.* 2010; 17 (6): 290–299.
28. Venn R.M., Karol M.D., Grounds R.M. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88 (5): 669–675.
29. Iirola T., Aantaa R., Laitio R., Kentala E., Lahtinen M., Wighton A., Garratt C., Ahtola-Sätälä T., Olkkola K.T. Pharmacokinetics of prolonged infusion of highdose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): R257.
30. Ruokonen E., Parviainen I., Jakob S.M., Nunes S., Kaukonen M., Shepherd S.T., Saraphoja T., Bratty J.R., Takala J. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (2): 282–290.
31. Talke P., Richardson C.A., Scheinin M., Fisher D.M. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (5): 1136–1142.

References

32. De Wolf A.M., Fragen R.J., Avram M.J., Fitzgerald P.C., Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth. Analg.* 2001; 93 (5): 1205–1209.
33. Irola T., Ihmsen H., Laitio R., Kentala E., Aantaa R., Kurvinen J.P., Scheinin M., Schwilden H., Schüttler J., Olkkola K.T. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 460–468.
34. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344.
35. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R., Shintani A.K., Thompson J.L., Jackson J.C., Deppen S.A., Stiles R.A., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (22): 2644–2653.
36. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F., Whitten P., Margolis B.D., Byrne D.W., Ely E.W., Rocha M.G. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). *JAMA.* 2009; 301 (5): 489–499.
37. Mason K.P., O'Mahony E., Zurakowski D., Libenson M.H. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr. Anaesth.* 2009; 19 (12): 1175–1183.
38. Oda Y., Toriyama S., Tanaka K., Matsuura T., Hamaoka N., Morino M., Asada A. The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2007; 105 (5): 1272–1277.
39. Talke P., Stapelfeldt C., Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2007; 19 (3): 195–199.
40. Kumisawa T., Kurosawa A., Oikawa M., Mizobuchi M., Hayashi D., Iwasaki H. A high dose of dexmedetomidine using the BIS monitor™ for diagnostic and interventional cardiac catheterization in a toddler with congenital heart disease. *J. Anesth.* 2012; 26 (2): 254–258.
41. De Deyne C., Struys M., Decruyenaere J., Creupelandt J., Hoste E., Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1294–1298.
42. Fraser G.L., Riker R.R. Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy.* 2005; 25 (5 Pt 2): 19S–27S.
43. Riker R.R., Fraser G.L., Simmons L.E., Wilkins M.L. Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 853–858.
44. Prielipp R.C., Wall M.H., Tobin J.R., Groban L., Cannon M.A., Fahey F.H., Gage H.D., Stump D.A., James R.L., Bennett J., Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (4): 1052–1059.
45. Drummond J.C., Dao A.V., Roth D.M., Cheng C.R., Atwater B.I., Minokadeh A., Pasco L.C., Patel P.M. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology.* 2008; 108 (2): 225–232.
46. Kadoi Y., Saito S., Kawachi C., Hinohara H., Kunimoto F. Comparative effects of propofol vs dexmedetomidine on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with septic shock. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (2): 224–229.
47. Ogawa Y., Iwasaki K., Aoki K., Kojima W., Kato J., Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology.* 2008; 109 (4): 642–650.
48. Talke P., Tong C., Lee H.W., Caldwell J., Eisenach J.C., Richardson C.A. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (2): 358–364.
49. Dahmani S., Paris A., Jannier V., Hein L., Rouelle D., Scholz J., Gressens P., Mantz J. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazole 11 receptors. *Anesthesiology.* 2008; 108 (3): 457–466.
50. Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiiforov Yu.V. Tserbralnaya oksimetriya dlya prognozirovaniya nevrologicheskoi disfunktsii u kardiokhirurgicheskikh patsientov. [Cerebral oximetry for the prediction of neurological dysfunction in cardiothoracic patients]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (1): 48–54. [In Russ.]
51. Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiiforov Yu.V. Faktory riska posleoperatsionnykh entsefalopatii v kardiografii. [Risk factors for postoperative encephalopathies in cardiac surgery]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (5): 47–55. [In Russ.]
52. Bolshoi psikhologicheskii slovar. Meshcheryakov B.G., Zinchenko V.P. (red.). [Comprehensive psychological dictionary. Meshcheryakov B.G., Zinchenko V.P. (eds.)]. Moscow; 2003. [In Russ.]
53. Golovin S.Yu. Slovar prakticheskogo psikhologa. [Glossary for a practical psychologist]. Moscow; 1998. [In Russ.]
54. Karpenko L.A., Petrovsky A.V., Yaroshevsky M.G. Kratkiy psikhologicheskii slovar. [The concise glossary of psychology]. Rostov-on-Don; 1998. [In Russ.]
55. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F., Tremblay A., Roy M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J. Pain Symptom. Manage.* 2005; 29 (4): 368–375.
56. Pun B.T., Ely E.W. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest.* 2007; 132 (2): 624–636.
57. Otter H., Martin J., Bäsell K., von Heymann C., Hein O.V., Böllert P., Jänsch P., Behnisch I., Wernecke K.D., Konertz W., Loening S., Blohmer J.U., Spies C. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit. Care.* 2005; 2 (2): 150–158.
58. Chevrolet J.C., Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill—significance and management. *Crit. Care.* 2007; 11 (3): 214–218.
59. Cohen I., Gallagher T.J., Pohlman A.S., Dasta J.F., Abraham E., Papadokos P.J. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): S97–S124.
60. Ely E.W., Gautam S., Margolin R., Francis J., May L., Speroff T., Truman B., Dittus R., Bernard R., Inouye S.K. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892–1900.
61. Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E.Jr., Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004; 291 (14): 1753–1762.
62. Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., Goldsmith D., Ainslie W.R., Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care.* 2009; 13 (3): R75–R84.
63. Hunter J.C., Fontana D.J., Hedley L.R., Jasper J.R., Lewis R., Link R.E., Secchi R., Sutton J., Eglen R.M. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122 (7): 1339–1344.
64. Kalso E.A., Poyhia R., Rosenberg P.H. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha2-adrenergic agonist. *Pharmacol. Toxicol.* 1991; 68 (2): 140–143.
65. Sabbe M.B., Penning J.P., Ozaki G.T., Yaksh T.L. Spinal and systemic action of the alpha2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology.* 1994; 80 (5): 1057–1072.
66. Schmidt R. Notsitsepsiya i bol. V kn.: Fiziologiya cheloveka. Schmidt R., Tevs G. (red.). gl. 10. [Schmidt R. Nociception and pain. In: Human physiology. Schmidt R., Tevs G. (eds.). Chapter 10]. SKS; 2002. [In Russ.]
67. Herr D.L., Sum-Ping S.T., England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (5): 576–584.
68. Ebert T.J., Hall E.J., Barney J.A., Uhrich T.D., Colincio M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93 (2): 382–394.
69. Hammer G.B., Drover D.R., Cao H., Jackson E., Williams G.D., Ramamoorthy C., Van Hare G.F., Niksch A., Dubin A.M. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 79–83.
70. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 7 (4): CD004126.
71. Smirnov V.M., Yakovlev V.N. Fiziologiya tsentralnoi nervnoi sistemy. [Physiology of the central nervous system]. Moscow; 2002. [In Russ.]
72. Filosa J.A., Putnam R.W. Multiple targets of chemosensitive signaling in locus coeruleus neurons: role of K+ and Ca2+ channels. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003; 284 (1): 145–149.
73. Perez H., Ruiz S. Medullary responses to chemoreceptor activation are inhibited by locus coeruleus and nucleus raphe magnus. *Neuroreport.* 1995; 6 (10): 1373–1376.
74. Tolokushkina D.N. Znachenie golubogo pyatna (Locus Coeruleus) v bulbarnykh mekhanizmakh regulatsii dykhaniya. Diss. ... kand. med. nauk. [Significance of the locus coeruleus in the bulbar mechanisms of respiratory regulation. Cand. med. sci. dissertation]. Samara, 2007. [In Russ.]
75. Andrzejewski M., Mückenhoff K., Scheid P., Ballantyne D. Synchronized rhythms in chemosensitive neurons of the locus coeruleus in the absence of chemical synaptic transmission. *Respir. Physiol.* 2001; 129 (1–2): 123–140.
76. Hsu Y.W., Cortinez L.I., Robertson K.M., Keifer J.C., Sum-Ping S.T., Moretti E.W., Young C.C., Wright D.R., Macleod D.B., Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of

- the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004; 101 (5): 1066–1076.
77. Venn R.M., Hell J., Grounds R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit. Care*. 2000; 4 (5): 302–308.
 78. Akada S., Takeda S., Yoshida Y., Nakazato K., Mori M., Hongo T., Tanaka K., Sakamoto A. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (1): 167–170.
 79. Bryuk K. Teplovoi balans i regulyatsiya temperatury tela. V kn.: Fiziologiya cheloveka. *Shmidt R., Tevs G. (red.)*. gl. 25. [Brück K. Heat balance and temperature regulation in the body. In: Human physiology. *Schmidt R., Thevs G. (eds.)*. Chapter 25]. SKS; 2002. [In Russ.]
 80. Talke P., Tayefeh F., Sessler D.I., Jeffrey R., Noursalehi M., Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1997; 87 (4): 835–841.
 81. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R30–R46.
 82. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E., Graf B.M., Bierhaus A., Weigand M.A. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit. Care*. 2009; 13 (1): R11.
 83. Kim M.H., Hahn T.H. The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (6): 1441–1444.
 84. Taniguchi T., Kurita A., Kobayashi K., Yamamoto K., Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J. Anesth.* 2008; 22 (3): 221–228.
 85. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Niwa Y. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (2): 452–458.
 86. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J., Stover E.P., Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth. Analg.* 1991; 73 (2): 204–208.
 87. Pettinger W.A., Umemura S., Smyth D.D., Jeffries W.B. Renal alpha 2 adrenoreceptors and the adenylate cyclase-c-AMP system: biochemical and physiological interactions. *Am. J. Physiol.* 1987; 252 (2 Pt 2): F199–F208.
 88. Metz S.A., Halter J.B., Robertson R.P. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of alpha-adrenergic pathway. *Diabetes*. 1978; 27 (5): 554–562.
 89. Tan J.A., Ho K.M. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (6): 926–939.
 90. Frumento R.J., Logginidou H.G., Wahlander S., Wagener G., Playford H.R., Sladen R.N. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J. Clin. Anesth.* 2006; 18 (6): 422–426.
 91. Iiro T., Vilo S., Aantaa R., Wendelin-Saarenhovi M., Neuvonen P.J., Scheinin M., Olkkola K.T. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (4): 522–527.
 92. Leino K., Hynynen M., Jalonen J., Salmenperö M., Scheinin H., Aantaa R. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2011; 11: 9.
 93. Mowafi H.A., Aldossary N., Ismail S.A., Alqahtani J. Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (4): 485–489.
 94. Talke P.O., Caldwell J.E., Richardson C.A., Kirkegaard-Nielsen H., Stafford M. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (3): 633–639.
 95. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A. Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141.

Поступила 05.03.12