

Овечкин А. М., Политов М. Е., Буланова Е.Л.
**ДЕКСМЕДЕТОМИДИН КАК КОМПОНЕНТ АНЕСТЕЗИИ
И ПЕРСПЕКТИВНАЯ ОСНОВА СХЕМ
БЕЗОПИОИДНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ**

ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
119991, Москва

Обзор посвящен применению селективного агониста α -2-адренорецепторов дексмететомидина в качестве компонента схем мультимодальной анестезии и послеоперационной анальгезии. Представлены данные, свидетельствующие о том, что в/в инфузия дексмететомидина, начатая за 15–20 мин до индукции общей анестезии, позволяет существенно снизить дозы в/в гипнотиков и МАК ингаляционных анестетиков, а также дозы опиоидных анальгетиков во время операции. Интраоперационная инфузия дексмететомидина удлиняет время первого требования анальгетиков после операции, снижает среднюю интенсивность боли в ранний послеоперационный период, а также потребность в назначении опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: дексмететомидин, общая анестезия, послеоперационная анальгезия.

Для цитирования: Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Дексмететомидин как компонент анестезии и перспективная основа схем безопиоидной анальгезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (2): 82–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>.

Для корреспонденции: Овечкин Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, Москва. E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Ovechkin A.M., Politov M.E., Bulanov E.L.

**DEXMEDETOMIDINE AS A COMPONENT OF ANESTHESIA
AND PROMISING BASE FOR OPIOID FREE ANALGESIA**

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation.

This review is dedicated to usage of selective α -2 adrenoreceptor agonist of dexmedetomidine as a component of multimodal anesthesia and postoperative analgesia.

Data suggests that intravenous infusion of dexmedetomidine, started 15–20 minutes before the induction of general anesthesia, can significantly reduce the doses of intravenous anesthetics, MAC of inhalation anesthetics, and requirements in opioid analgesics during the surgery. Intraoperative infusion of dexmedetomidine prolongs the time of the first requirement of analgesics after surgery, reduces the average pain intensity in the early postoperative period, and also requirements in opioid analgesics.

Key words: dexmedetomidine, general anesthesia, postoperative analgesia.

For citation: Ovechkin A. M., Politov M.E., Bulanov E.L. Dexmedetomidine as a component of anesthesia and promising base for opioid free analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2018; 12 (2): 82–90. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>.

For correspondence: Alexei M. Ovechkin, MD, PhD, DSc, professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

*Received 25 April 2018
Accepted 10 May 2018*

Дексмететомидин (дексдор®), селективный агонист α -2-адренорецепторов, в настоящее время достаточно широко используется в клинической практике в качестве препарата для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также как средство первой линии для купирования послеоперационного делирия.

Однако накопленные на протяжении последних пяти лет данные позволяют рассматривать дексмететомидин как перспективный компонент схем мультимодальной анестезии и послеоперационной анальгезии, т.е. существенно расширить возможности его применения [1–3].

В данной ситуации уместна аналогия с клонидином (клофелином), классическим агонистом α -2-адренорецепторов, обладающим седативными и анальгетическими свойствами, который долгое время использовался в анестезиологии в качестве адъюванта общей и регионарной анестезии. Селективность дексмедетомидина в отношении α -2-адренорецепторов в 8 раз превышает аналогичный показатель клонидина, что характеризует его как более эффективный и, безусловно, более безопасный препарат.

Основные свойства дексмедетомидина

Дексмедетомидин характеризуется симпатолитическим, седативным и анальгетическим свойствами, которые реализуются через:

- подавление активности протеинкиназы А и последующего фосфорилирования,
- активацию калиевых каналов и гиперполяризацию плазматических мембран,
- подавление активности аденилатциклазы,
- ограничение нейрональной электрической активности с одновременным угнетением функции потенциал-зависимых кальциевых ионных каналов [4].

Дексмедетомидин оказывает седативный эффект за счет активации центральных пре- и постсинаптических α -2-рецепторов голубого пятна, расположенного в стволе головного мозга. При этом состояние медикаментозной седации близко по своим характеристикам к физиологическому сну, с достаточно быстрым пробуждением пациента. Дексмедетомидин практически не влияет на функцию дыхания, что особенно важно для пациентов групп высокого риска с морбидным ожирением, трудными дыхательными путями и т.д.

Способность растворяться в жирах выше в 3,5 раза, в сравнении с клонидином, что определяет более легкое проникновение препарата через липопротеиновые оболочки нейронов. Дексмедетомидин хорошо связывается с белками плазмы (94%). Период полувыведения составляет около 2 ч (у клонидина 12–16), при этом элиминация не зависит от состояния функции почек.

Дексмедетомидин и многокомпонентная анестезия

Свойства дексмедетомидина позволяют рассматривать его как перспективный компонент схем общей анестезии и послеоперационной мультимодальной анальгезии. В ряде ситуаций (при многих лапароскопических операциях, в хирургии морбидного ожирения, у пациентов, страдающих наркотической зависимостью) включение препарата в схемы

периоперационного обезболивания позволяет реализовать достаточно популярную в последнее время концепцию безопиоидной анестезии, которая позволяет существенно ускорить послеоперационную реабилитацию, а также избежать ряда серьезных осложнений раннего послеоперационного периода.

Влияние дексмедетомидина на интраоперационные дозы гипнотиков

Существует масса свидетельств тому, что препарат снижает интраоперационную потребность в анестетиках, а также периоперационный выброс катехоламинов [5–7].

Даже однократное введение 0,5 мг/кг дексмедетомидина перед индукцией анестезии достоверно снижает требуемые дозы тиопентала и пропофола [3].

Непосредственно во время операции использование дексмедетомидина в качестве компонента общей анестезии позволяет уменьшить на 25% требуемые дозы севофлурана и пропофола (см. табл.).

Согласно данным, полученным П.А. Волковым с соавт., включение в схему анестезии при лапароскопических операциях дексмедетомидина (нагрузочная доза 1 мкг/кг, инфузия 0,2–0,5 мкг/кг/ч) позволило снизить МАК севофлурана для поддержания BIS-индекса 25–50 в 2 раза – с $1,2 \pm 0,23$ в контрольной группе до $0,6 \pm 0,05$ [1].

В исследовании LeGuen [12] доза пропофола, необходимая для поддержания медикаментозного сна, на фоне инфузии дексмедетомидина была ниже на 29%, в то время как ремифентанил-сберегающего эффекта не наблюдали. В то же время во многих других исследованиях был отмечен отчетливый опиоид-сберегающий эффект препарата.

Опиоид-сберегающий эффект дексмедетомидина во время анестезии

В вышеупомянутом исследовании П.А. Волкова расход фентанила в группе дексмедетомидина был ниже в 2 раза в сравнении с контрольной группой – $0,061 \pm 0,0286$ мкг/кг/мин vs $0,126 \pm 0,0593$ мкг/кг/мин [1].

Опубликованный в 2015 г. метаанализ (18 исследований, 1225 пациентов) показал, что интраоперационное введение дексмедетомидина достоверно снижает потребность в опиоидных анальгетиках на протяжении операции, $p < 0,0001$ [2]. В то же время известны данные исследования, в которое были включены женщины, оперированные в условиях анестезии пропофолом и дексмедетомидином, которое не выявило опиоид-сберегающего эффекта [13]. Объяснением этому факту, возможно, являются

	Автор	Критерии оценки	Дозирование	Основной результат	Безопасность
Ингаляционные анестетики	Mizrak A. et al. [8]	Время до утраты речничного рефлекса	Декс. 0,5 мкг/кг в течение 10 мин vs физ.р-р	Время индукции сократилось на 75% ($p < 0,01$)	Не было влияния на АД и ЧСС
	Patel C. et al. [9]	Фракция севофлурана, необходимая для поддержания общей анестезии	Декс. 1 мкг/кг в течение 10 мин, затем инфузия от 0,2 до 0,8 мкг/кг/ч	Снижение фракции севофлурана ($p < 0,01$)	2 эпизода брадикардии, потребовавшей лечения, после экстубации
	Harsoor S. et al. [10]	Средняя потребность в севофлуране в 1-й ч для энтропии в пределах 40–60	Лидокаин 1,5 мг/кг в течение 10 мин, затем инфузия 1,5 мг/кг/ч Декс. 1 мкг/кг в течение 10 мин, затем инфузия 0,5 мкг/кг/ч	Снижение потребности в севофлуране ($p < 0,01$)	Не было побочных эффектов
	Mariapan R. et al. [11]	Время пробуждения	Декс. 1 мкг/кг в течение 10 мин vs клонидин 200 мкг	Декс. 10±5 мин Клонидин 9±5 мин ($p = 0,24$)	2 эпизода брадикардии в группе клонидина (в одном случае <45), 4 эпизода в группе декс. (все >45)
Пропофол	Le Guen M. et al. [12]	Потребность в пропофол-е во время автоматизированной по BIS ТВА пропофол-реми-фентанил	Декс. 1 мкг/кг в течение 10 мин, затем инфузия 0,5 мкг/кг/ч vs физ. р-р	Снижение потребности в пропофол-е для индукции ($p = 0,002$) и поддержания ($p = 0,005$)	

данные еще одного исследования, обнаружившего более выраженный морфин-сберегающий эффект у пациентов мужского пола (0,4 мг/кг в течение 24 ч), по сравнению с женщинами (0,6 мг/кг в течение 24 ч) [14].

Безопиоидная анестезия

Дексметомидин является препаратом выбора для безопиоидной тотальной в/в анестезии (ТВА), популярной, в частности, в бариатрической хирургии, где он используется в сочетании с пропофолом и кетаминем [15], а также при операциях на позвоночнике (в комбинации с пропофолом) [16].

В Российской Федерации значительный опыт безопиоидной анестезии при хирургическом лечении морбидного ожирения (в основном, лапароскопическая продольная резекция желудка) накоплен в московском Центре эндохирургии и литотрипсии [17]. У пациентов данной категории (индекс массы тела $48 \pm 5,3$ кг/м²) осуществляют интраоперационную инфузию смеси, содержащей 600 мг лидокаина, 50 мг кетамина, 100 мкг дексметомидина и 5 г сульфата магния со скоростью 1–1,3 мл/кг тощей массы тела в час. 100 мкг фентанила вводится только во время индукции анестезии. Данная методика обеспечивает стабильность гемодинамики во время операции и позволяет активизировать пациентов (вставать и ходить по палате) через 4–5 ч после нее. Ранняя активизация

жизненно необходима для пациентов, страдающих морбидным ожирением.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана и успешно применяется методика безопиоидной анестезии при онкохирургических вмешательствах в области головы и шеи [18]. Методика предусматривает инфузию дексметомидина со скоростью 3 мкг/кг/ч и 1% лидокаина 4,5 мг/кг/ч, которую начинают за 20–30 мин до интубации трахеи. Нагрузочная доза дексметомидина 1 мг/кг, лидокаина – 1,5 мг/кг. Индукция анестезии осуществляется пропофолом, поддержание анестезии – ингаляцией севофлурана 1–1,5 МАК. Во время операции продолжается инфузия дексметомидина 0,7–1 мкг/кг/ч и лидокаина 1–1,5 мг/кг/ч. Введение дексметомидина прекращается за $49,6 \pm 12$ мин до окончания операции. Предложенная методика позволяет осуществить фиброоптическую интубацию трахеи (или трахеостомию) при сохраненном самостоятельном дыхании пациента. Кроме того, исключение из схемы анестезии опиоидных анальгетиков и бензодиазепинов способствует быстрому пробуждению пациентов, без признаков остаточной седации и угнетения дыхания. Всех пациентов экстубируют в операционной.

Эти же авторы представили опыт применения вышеописанной схемы безопиоидной анестезии при удалении гигантской парафарингеальной опухоли у пациента с наркотической зависимостью [19]. Количество наркозависимых пациентов

хирургических клиник, к сожалению, растет с каждым годом. Анестезиологическое обеспечение таких пациентов представляется нам еще одним перспективным направлением использования схем безопиоидной анестезии и послеоперационной аналгезии.

Снижение интенсивности послеоперационной боли посредством интраоперационного введения дексметомидина

Аналгетический эффект дексметомидина (как и седативный) обусловлен его воздействием на рецепторы голубого пятна. Результатом является ограничение передачи ноцицептивных стимулов (трансмиссии) через нейроны задних рогов спинного мозга [20]. Дексметомидин усиливает высвобождение ацетилхолина в спинальных интернейронах, что ведет к увеличению синтеза оксида азота, также вовлеченного в механизмы модуляции ноцицепции [21].

Помимо этого, дексметомидин оказывает антиноцицептивное действие, препятствуя развитию гипералгезии за счет подавления активации микроглиальных клеток [7], а также снижения активности киназы в задних рогах спинного мозга, которая повышается в ответ на тканевое повреждение [22].

За счет воздействия на α -2-адренорецепторы, расположенные на пресинаптической мембране, препарат подавляет высвобождение норадреналина, что вызывает гиперполяризацию мембран, препятствуя передаче ноцицептивных стимулов в кору головного мозга [23, 24].

Кроме того, дексметомидин способен оказывать влияние на периферическую нервную систему, вызывая дозозависимое подавление активности ноцицептивных С-волокон и А α -волокон [25].

Существует несколько объяснений длительного аналгетического эффекта, достигаемого даже однократным введением препарата. Во-первых, в отличие от седативного действия дексметомидина, аналгетический механизм реализуется посредством иных, α -2-адренорецептор-опосредованных нисходящих тормозных механизмов. Во-вторых, весьма вероятно, что препарат усиливает и пролонгирует эффект других, параллельно назначаемых аналгетиков [6].

В значительном количестве исследований доказана способность интраоперационного введения дексметомидина снижать интенсивность послеоперационного болевого синдрома, уменьшать потребность в опиоидных аналгетиках и, соответственно, количественно связанных с их назначением побочных эффектов.

Нагрузочная доза 1 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/ч, начатой за 15 мин до индукции общей анестезии, является эффективной

методикой предотвращения формирования гипералгезии, индуцированной введением опиоидных аналгетиков короткого действия [26].

Имеются данные о целесообразности включения дексметомидина в схемы анестезии при отдельных типах хирургических вмешательств.

Нагрузочная доза 1 мкг/кг (инфузия в течение 10 мин) с последующей инфузией со скоростью 0,5 мкг/кг/ч, прекращенной за 30 мин до окончания операции, снижала интенсивность боли как в покое, так и при кашле в течение 24 ч у пациентов, перенесших торакотомию, а также характеризовалась опиоид-сберегающим эффектом [27].

При открытых или лапароскопических колопроктологических операциях болюсная доза 1 мкг/кг с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/ч снижала интенсивность боли в покое на протяжении 1–48 ч после вмешательства, но не вызывала опиоид-сберегающего эффекта и не оказывала влияния на длительность пребывания в клинике [28]. В другом исследовании пациенты, перенесшие открытую гемиколонэктомию в условиях анестезии пропофолом-ремифентанилом-дексметомидином, имели меньшую потребность в морфине, более низкие оценки интенсивности послеоперационной боли и характеризовались более быстрым послеоперационным восстановлением [29].

Было отмечено позитивное влияние дексметомидина на интенсивность боли после гистерэктомии [30]. Авторы этого исследования предложили сочетать в/в инфузию лидокаина 1,5 мг/кг болюс + последующая инфузия 1,5 мг/кг/ч с введением дексметомидина – 0,5 мкг/кг болюс + последующая инфузия 0,4 мкг/кг/ч для оптимизации эффекта.

При радикальной мастэктомии однократная доза дексметомидина 0,5 мкг/кг, введенная за 5 мин до окончания операции, снижала потребность в трамболе в течение 24 ч [31].

Интраоперационная инфузия дексметомидина со скоростью 0,01–0,02 мкг/кг/мин снижала послеоперационную потребность в опиоидных аналгетиках у пациентов, оперированных на позвоночнике [16].

Назначение дексметомидина удлиняет послеоперационный эффект регионарной аналгезии. Однократное в/в введение 0,5 мкг/кг или 1 мкг/кг дексметомидина пациентам, оперированным в условиях спинальной анестезии (СА) бупивакаином, удлиняло время двухсегментарной регрессии ($92,5 \pm 30,7$ мин vs $57,6 \pm 3,2$ мин) и длительность моторного блока ($132,9 \pm 43,4$ vs $98,8 \pm 34,1$ мин) [32].

Анализ 7 исследований (всего 364 пациента) показал, что в/в инфузия препарата у пациентов, оперированных в условиях спинальной анестезии (СА), приводила к увеличению продолжительности сенсорного блока $\approx$ на 34%, моторного блока – на 17%,

времени первого требования анальгетика после операции – не менее чем на 53% [33]. Сочетание СА и дексмететомидина в 3,7 раза повышало частоту развития транзиторной брадикардии, но значительно не увеличивало частоту гипотензии, по сравнению с пациентами, которым проводилась «чистая» СА.

Внутривенное и перинеуральное введение дексмететомидина пациентам, которым была выполнена блокада плечевого сплетения, достоверно снижало интенсивность боли и потребность в анальгетиках в течение первых 8 ч после операции, без пролонгации моторного блока [34].

Помимо всего прочего, дексмететомидин может назначаться после операции в режиме контролируемой пациентом анальгезии как в моновиде [35], так и в комбинации с опиоидными анальгетиками [36].

Имеются данные ряда метаанализов, изучавших влияние интраоперационного введения дексмететомидина на интенсивность послеоперационного болевого синдрома в целом. Вышеупомянутый метаанализ LeBot с соавт. заключил, что интраоперационное использование дексмететомидина существенно снижает послеоперационную потребность в морфине, умеренно снижает интенсивность боли, а также уменьшает частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в первые 24 ч после операции [2]. Другой метаанализ (9 исследований, 492 пациента) оценивал интенсивность боли через 1, 2, 4, 24 и 48 ч после операции у пациентов, которым вводился дексмететомидин или плацебо [37]. На всех этапах исследования пациенты, получавшие дексмететомидин, имели более низкие оценки интенсивности болевого синдрома. В 1-й ч после операции средняя интенсивность боли снижалась на 1,6 балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ). Наилучшие результаты (различие на 2 балла) были отмечены в исследованиях, использовавших методику болюс + последующая инфузия (болюс 1 мкг/кг + инфузия от 0,5 до 1 мкг/кг/ч), по сравнению с теми, которые использовали указанные способы введения по отдельности. Наибольшая эффективность анальгетического эффекта дексмететомидина была отмечена при определенных типах операций, в частности, при дискэктомии (различие в интенсивности боли на 4,2 балла).

У всех пациентов, получавших дексмететомидин, была отмечена сниженная послеоперационная потребность в морфине. При этом различие в потребности увеличивалось с 3,22 мг на этапе 1 ч до 17 мг на этапе 24 ч и 39,22 мг на этапе 48 ч.

И, наконец, метаанализ 2016 г., включивший 6 исследований (402 пациента, перенесших операции на органах брюшной полости), пришел к выводу, что интраоперационное применение дексмететомидина снижает потребность в дополнительном назначении

опиоидных анальгетиков после операции, но существенно не влияет на интенсивность послеоперационной боли в первые сут после операции [38].

Таким образом, препарат должен рассматриваться как перспективный компонент схем мультимодальной послеоперационной анальгезии.

Необходимо отметить, что далеко не все авторы согласны с утверждением о том, что оптимальный эффект достигается при сочетании нагрузочной дозы препарата с последующей инфузией. Так, ZhaoJ-N. с соавт. изучали влияние двух схем назначения дексмететомидина (с нагрузочной дозой 1 мкг/кг и без нее, инфузия 0,4 мкг/кг/ч) на послеоперационную потребность в морфине у пациентов с сочетанной травмой [39]. Установили, что послеоперационный морфин-сберегающий эффект был одинаково выражен в группах с нагрузочной дозой и с непрерывной инфузией без нагрузочной дозы. Однако в первом случае была выше частота брадикардии.

Отсутствие различий по опиоид-сберегающему эффекту между пациентами, получившими нагрузочную дозу, и теми, кому проводилась только инфузия, вероятно, объясняется значительной длительностью операций в данном исследовании (>4 ч). При этом эффект нагрузочной дозы к концу операции существенно ослабевал (период полувыведения $\approx$ 2 ч), а у пациентов, которым проводилась инфузия, достигалась эффективная плазменная концентрация препарата.

Краниотомия

Фармакокинетический и фармакодинамический профиль дексмететомидина делает его привлекательным для использования при ряде нейрохирургических вмешательств. Препарат характеризуется определенными нейропротективными свойствами (системное противовоспалительное действие, торможение образования свободных радикалов). Большинство авторов отмечает преимущества применения дексмететомидина при краниотомии в сознании (в сочетании с блокадой нервов скальпа местными анестетиками), когда проводится интраоперационное картирование участков головного мозга [40].

Дексмететомидин и фиброоптическая интубация в сознании

На сегодняшний день дексмететомидин в сочетании с ремифентанилом рассматривается в качестве препарата выбора для фиброоптической интубации в сознании. Преимуществом дексмететомидина является сохранение спонтанного дыхания. Используются различные схемы назначения препарата: нагрузочная доза 1,5 мкг/кг с последующей

инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/ч или же нагрузочная доза 1 мкг/кг с последующей инфузией 0,3 мкг/кг/ч [3].

Перспективными являются, очевидно, сочетания дексмететомидина с кетамином или мидазоламом, что позволит повысить качество седации и степень удовлетворенности пациентов.

Прочие позитивные эффекты периоперационного применения дексмететомидина

Помимо вышеупомянутых способностей дексмететомидина снижать интраоперационную потребность в анестетиках, а также периоперационные дозы анальгетиков, препарат обладает рядом позитивных свойств, повышающих привлекательность его использования в качестве компонента схем анестезии и послеоперационной анальгезии.

Гемодинамический ответ на ларингоскопию и интубацию

Однократное введение дексмететомидина 0,5 мкг/кг во время индукции подавляет гемодинамический ответ на интубацию у пожилых пациентов, получающих антигипертензивную терапию [41].

Системный противовоспалительный эффект

Получены данные о том, что инфузия дексмететомидина со скоростью 0,5 мкг/кг/ч при лапароскопической холецистэктомии снижала выраженность воспалительного компонента хирургического стресс-ответа [42]. В момент окончания операции, а также через 60 мин после нее концентрация в плазме ИЛ-1, ИЛ-10 и ФНО была достоверно ниже в группе дексмететомидина. В первые сут после операции в этой же группе был ниже уровень С-реактивного белка и количество лейкоцитов. Таким образом, дексмететомидин модулировал как интра-, так и послеоперационный системный воспалительный стресс-ответ.

Предполагают несколько механизмов системного противовоспалительного действия дексмететомидина. Одним из них, вероятно, является модуляция продукции цитокинов макрофагами и моноцитами в острой фазе стресс-ответа [43, 44]. Снижение плазменной концентрации провоспалительных цитокинов в свою очередь ограничивает продукцию белков острой фазы и хемотаксис клеток воспаления. Дексмететомидин обладает органопротективными эффектами, в частности, подавляет клеточный апоптоз, играющий существенную роль в патогенезе сепсиса [45, 46]. Кроме того, стимуляция α -2-адренорецепторов усиливает фагоцитарную активность макрофагов, увеличивая, таким образом, бактериальный клиренс [47, 48].

Есть мнение, что противовоспалительный эффект дексмететомидина может быть связан с его центральным симпатолитическим действием, что приводит к относительному усилению холинэргического противовоспалительного влияния [49, 50].

В 2015 г. были опубликованы результаты метаанализа, включившего 15 исследований 641 пациента, в которых изучался системный противовоспалительный эффект интраоперационного введения дексмететомидина [51]. Было отмечено достоверное снижение плазменной концентрации медиаторов воспаления – интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, а также фактора некроза опухоли (ФНО). Интересно отметить, что ряд исследователей связывает системный противовоспалительный эффект дексмететомидина со снижением частоты ПОКД [52, 53]. В одной из работ, выполненных у пациентов, перенесших тотальную гастрэктомию, был продемонстрирован иммуннопотективный эффект дексмететомидина [54].

Снижение дискомфорта, связанного с катетеризацией мочевого пузыря

Нагрузочная доза 1 мкг/кг с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/ч устраняет дискомфорт, связанный с нахождением катетера в мочевом пузыре, не вызывая побочных эффектов [55].

Ускорение послеоперационной реабилитации

Имеется ряд исследований, свидетельствующих о том, что даже однократное введение дексмететомидина способствует ускорению послеоперационной реабилитации пациентов [31, 56].

В ряде работ показано позитивное влияние дексмететомидина на профиль послеоперационной реабилитации пациентов, объективизированное при помощи шкалы QoR-40. На 3-и сут после абдоминальной гистерэктомии показатели этой шкалы были выше у пациенток, которым проводилась анестезия пропофолом-ремифентанилом-дексмететомидином, по сравнению с пациентками, которые получали только пропофол-ремифентанил [57]. Соответственно, ниже были оценки, определяющие степень послеоперационной астении.

Сходные наблюдения были сделаны через 24 ч после лор-операций [56], через 24 и 48 ч после видеоассистированных торакоскопических операций [58].

Профилактика послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД)

По данным метаанализа Li с соавт. (20 исследований, 2612 пациентов), использование дексмететомидина во время операции ассоциируется с достоверно более низкой ($p=0,0002$) частотой ПОКД

[59]. Позднее эти данные были подтверждены еще одним метаанализом, выполненным у пациентов пожилого и старческого возраста (13 исследований, 1347 пациентов), о чем свидетельствовали более высокие оценки по шкале MMSE в первые сут после операции [60].

Кроме того, снижение частоты ПОКД было показано у пациентов с исходными сенильными нарушениями (частота 9,2% в группе дексмедетомидина и 21,3% в группе сравнения) [52].

Побочные эффекты дексмедетомидина

Когда заходит речь об интраоперационном применении агонистов α -2-адренорецепторов, неизменно возникают вопросы безопасности (особенно у врачей, имеющих опыт работы с клонидином). Прежде всего появляются опасения негативного влияния препаратов этой группы на гемодинамический профиль.

Гемодинамические побочные эффекты

Низкие дозы дексмедетомидина (0,25–0,5 мкг/кг) снижают АД, в то время как более высокие оказывают двухфазное действие. Вначале наблюдается транзиторное повышение АД, очевидно, за счет периферической вазоконстрикции. Вслед за этим происходит снижение АД вследствие периферического и центрального симпатолитического действия препарата. Возникновение брадикардии объясняется несколькими механизмами: барорефлексом в ответ на транзиторное повышение АД, снижением симпатического тонуса, обусловленным центральными механизмами, а также повышением тонуса блуждающего нерва.

Частота гипотензии и брадикардии вариабельна и может достигать 42% [61]. Ретроспективный анализ базы данных, включившей 15656 пациентов, перенесших некардиохирургические операции, показал, что пациенты, получавшие дексмедетомидин во время операции, нуждались во введении норадреналина и атропина чаще в сравнении с теми, кому препарат не вводился (23 и 15% соответственно, $p < 0,0001$) [62].

Согласно данным метаанализа Schnabel A. с соавт., главным побочным эффектом интраоперационного применения дексмедетомидина является брадикардия [37]. Каждый 6-й пациент, получавший препарат, нуждался в фармакотерапии брадикардии во время операции, т.е. назначении атропина. В то же время различия в частоте возникновения клинически значимой гипотензии между группами дексмедетомидина и плацебо были недостоверными.

Описаны несколько случаев, когда индуцированная введением дексмедетомидина брадикардия приводила к остановке сердечной деятельности.

Факторами риска считают пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с атриовентрикулярной блокадой, пациентов, получающих препараты с отрицательным хронотропным эффектом, пациентов с некорригированной гиповолемией, а также пациентов, которым проводится спинальная или эпидуральная анестезия.

В то же время метаанализ Biccard продемонстрировал улучшение кардиальных исходов на фоне интраоперационного введения дексмедетомидина, в частности, снижение частоты острого инфаркта миокарда, а также ишемии миокарда [63]. При этом клинически значимая гипотензия наблюдалась у 26% пациентов, брадикардия – у 17%.

Позитивный эффект препарата также был показан у 1134 пациентов, перенесших АКШ, 568 из них получали дексмедетомидин [64]. Основным результатом явилось снижение ранней послеоперационной летальности в группе дексмедетомидина – 1,23 vs 4,59%, снижение 30-суточной летальности – 1,76 vs 5,12%, а также одногодичной летальности – 3,17 vs 7,95%. Кроме того, снижался риск осложнений в целом 47,2 vs 54,0%, а также частота развития послеоперационного делирия – 5,5 vs 7,4%.

Существует некое противоречие между нежелательными кардиоваскулярными эффектами препарата и его положительным влиянием на лечение пациентов с кардиальной патологией. Существующие рекомендации предлагают остановить инфузию дексмедетомидина сразу же после развития брадикардии, а также принять незамедлительные меры по ее коррекции.

Принципиальным моментом в отношении профилактики гипотензии является исключение из схемы анестезии болюсной (нагрузочной) дозы дексмедетомидина. В частности, показано, что непрерывная инфузия препарата (0,4 мкг/кг/ч) без нагрузочной дозы не вызывала гемодинамических изменений у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию в условиях анестезии пропофолом-дексмедетомидином-ремифентанилом [Ge, 2016].

Заключение

Таким образом, сегодня у нас имеются убедительные данные (в том числе убедительные с позиций доказательной медицины), позволяющие рассматривать дексмедетомидин не только как препарат для седации пациентов в ОРИТ, но и как важнейший компонент мультимодальной анестезии и послеоперационной аналгезии. Как однократное в/в введение дексмедетомидина, так и его в/в инфузия, начатая за 15–20 мин до индукции общей анестезии и пролонгированная во время операции, позволяют существенно снизить интраоперационные дозы

гипнотиков (как внутривенных, так и ингаляционных), а также опиоидных анальгетиков, что способствует ранней послеоперационной реабилитации пациентов. Интраоперационное введение дексметомидина позитивно влияет на динамику послеоперационного болевого синдрома, в частности, удлиняет время первого требования анальгетика, снижает среднюю интенсивность боли и потребность в опиоидных анальгетиках. Важнейшим свойством препарата является удлинение эффекта регионарных блокад, в частности, эффекта спинальной анестезии. Применение дексметомидина характеризуется достаточно высокой безопасностью. Основные побочные эффекты – брадикардия и гипотензия могут быть минимизированы исключением из схемы назначения нагрудной болюсной дозы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (n.n. 2-16, 20-39, 41-64 см. REFERENCES)

1. Волков П.А., Чурадзе Б.Т., Севалкин С.А., Волкова Ю.Н., Гурьянов В.А. Дексметомидин как составляющая анестезиологического компонента общей анестезии при лапароскопических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (1): 4–7.
17. Эпштейн С.Л., Азарова Т.М., Сторожев В.Ю., Вдовин В.В., Саблин И.А., Романов Б.В., Мартынов А.Н. Общая анестезия без опиоидов в хирургии морбидного ожирения. Зачем и как? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (1): 47–54.
18. Баландин В.В., Горобец Е.С. Безопиоидная анестезия, анальгезия и седация в хирургии опухолей головы и шеи. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (6): 39–42.
19. Баландин В.В., Горобец Е.С. Безопиоидная анестезия/ анальгезия и седация у онкологического больного с длительной наркотической зависимостью в анамнезе. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (2): 54–7.
40. Лубнин А.Ю., Куликов А.С., Кобылов Г.Л., Гаврилов А.Г. Крапивоидная реакция в сознании. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 57 (4): 28–37.

REFERENCES

1. Volkov P.A., Churadze B.T., Sevalkin S.A., Volkova Y.N., Gurianov V.A. Dexmedetomidine as component of general anesthesia in laparoscopic surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 60 (1): 4–7. (in Russian).
2. Le Bot A., Michelet D., Hilly J., Maesani M., Dilly M., Brasher C. et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anestesiologica*. 2015; 81: 1105–17.
3. Davy A., Fessler J., Fischler M., Le Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anestesiologica*. 2017; 83 (12): 1294–308.
4. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (1): 19–24.
5. Arain S., Ruehlw R., Uhrich T., Ebert T. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth. Analg.* 2004; 98:153–8.
6. Grosu I., Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med. Rep.* 2010; 2: 90.
7. Kimura M., Saito S., Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci. Lett.* 2012; 529: 70–4.
8. Mizrak A., Ganidagli S., Cengiz M., Oner U., Saricicek V. The effects of DEX premedication on volatile induction of mask anesthesia (VIMA) and sevoflurane requirements. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27: 329–34.
9. Patel C., Engineer S., Shah B., Madhu S. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56: 542–46.
10. Harsoor S., Rani D., Roopa M., Lathashree S., Sudheesh K., Nethra S.. Anesthetic sparing effect of intraoperative lignocaine or dexmedetomidine infusion on sevoflurane during general anesthesia. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2015; 23: 301–7.
11. Mariappan R., Ashokkumar H., Kuppuswamy B. Comparing the effects of oral clonidine premedication with intraoperative dexmedetomidine infusion on anesthetic requirement and recovery from anesthesia in patients undergoing major spine surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2014; 26: 192–7.
12. Le Guen M., Liu N., Tounou F., Auge M., Tuil O., Chazot T. et al. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth. Analg.* 2014; 118: 946–55.
13. Wu X., Hang L., Chen Y., Wang H., Shao D., Chen Z. Remifentanyl requirements for preventing motor response to skin incision in healthy women anesthetized with combinations of propofol and dexmedetomidine titrated to similar Bispectral Index (BIS) values. *Ir. J. Med. Sci.* 2015; 184: 805–11.
14. Li Y., Ge D., Li J., Qi B. Sex differences in the morphine-sparing effects of intraoperative dexmedetomidine in patient-controlled analgesia following general anesthesia: A consort-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e3619.
15. Ziemann-Gimmel P., Goldfarb A., Koppman J., Marema R. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112: 906–11.
16. Hwang W., Lee J., Park J., Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 21.
17. Epstein S.L., Aazarova T.M., Storozhev V.Y., Vdovin V.V., Sablin I.A., Romanov B.V., Martynov A.N. Opioid-free anesthesia in bariatric surgery: to whom and how? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2016; 10 (1): 47–54. (in Russian).
18. Balandin V.V., Gorobetz E.S. Opioid-free anesthesia, analgesia and sedation in surgery of head and neck tumors. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2015; 60 (6): 39–42. (in Russian).
19. Balandin V.V., Gorobetz E.S. Opioid-free anesthesia/analgesia and sedation in cancer patient with persistent opioid dependence. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 8 (2): 54–57. (in Russian).
20. Grewal A. Dexmedetomidine: new avenues. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011; 27(3): 297–302.
21. Liang F., Liu M., Fu X., Zhou X., Chen P., Han F. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF-κB, and iNOS activation. *Saudi Pharm. J.* 2017; 25 (4): 649–54.
22. Liu L., Ji F., Liang J., He H., Fu Y., Cao M. Inhibition by dexmedetomidine of the activation of spinal dorsal horn glia and the intracellular ERK signaling pathway induced by nerve injury. *Brain Res.* 2012; 1427: 1–9.
23. Khasar S., Green P., Chou B., Levine J. Peripheral nociceptive effects of alpha 2-adrenergic receptor agonists in the rat. *Neuroscience*. 1995; 66(2): 427–32.
24. Sadjak A., Wintersteiger R., Zakel D. et al. [Peripheral analgesic effect of intra-articularly applied clonidine]. *Schmerz*. 2006; 20 (4): 293–294, 296–299. German [with English abstract].
25. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J. Pain Research*. 2017; 10: 1899–904.
26. Lee C., Kim Y., Kim J. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine.

- dine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J. Anesthesiol.* 2013; 64 (4): 301–7.
27. Cai X., Zhang P., Lu S. et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (22): e3814.
 28. Cheung C., Qiu Q., Ying A., Choi S., Law W., Irwin M. The effects of intra-operative dexmedetomidine on postoperative pain, side-effects and recovery in colorectal surgery. *Anaesthesia*. 2014; 69: 1214–21.
 29. Ge D., Qi B., Tang G., Li J. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal colectomy: A consort-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1727.
 30. Xu S., Li Y., Wang S., Hu S., Ju X., Xiao J. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on the postoperative pain and recovery of bowel function in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83: 685–94.
 31. Kim S., Oh Y., Park B., Sim J., Choi Y. Effects of single-dose dexmedetomidine on the quality of recovery after modified radical mastectomy: a randomised controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 1248–58.
 32. Lee M., Ko J., Kim E., Cheung M., Choi Y., Choi E. The effects of intravenous dexmedetomidine on spinal anesthesia: comparison of different dose of dexmedetomidine. *Korean J. Anesthesiol.* 2014; 67 (4): 252–7.
 33. Abdallah F., Abrishami A., Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2013; 117 (1): 271–8.
 34. Abdallah F., Dwyer T., Chan V. et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebocontrolled trial. *Anesthesiology*. 2016; 124 (3): 683–95.
 35. Wang X., Liu W., Xu Z., Wang F., Zhang C., Wang B. et al. Effect of dexmedetomidine alone for intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery: A consort-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3639.
 36. Peng K., Liu H., Wu S., Cheng H., Ji F. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Pain.* 2015; 31: 1097–104.
 37. Schnabel A., Meyer-Friebe C., Reichl S., Zahn P., Pogatzki-Zahn P. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2013; 154: 1140–9.
 38. Jessen Lundorf L., Korvenius Nedergaard H., Moller A. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2:CD010358.
 39. Zhao J-N., Kong M., Qi B., Ge D-J. Comparison of the morphine-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia in multiple-fracture patients. *Medicine*. 2016; 95: 33–8.
 40. Lubnin A.Y., Kulikov A.S., Kobayakov G.L., Gavrillov A., G. Awake craniotomy. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012, 57 (4): 28–37. (in Russian).
 41. Lee C., Kim M. Effects of preanesthetic dexmedetomidine on hemodynamic responses to endotracheal intubation in elderly patients undergoing treatment for hypertension: a randomized, double-blinded trial. *Korean J. Anesthesiol.* 2017; 70: 39–45.
 42. Kang S.-H., Kim Y.-S., Hong T.-H., Chae M.-S., Cho M.-L., Her Y.-M and Lee J. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesth. Scand.* 2013; 57 (4): 480–7.
 43. Maes M., Lin A., Kenis G., Egyed B., Bosmans E. The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoreceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res.* 2000; 96: 245–53.
 44. Szelenyi J., Kiss J., Vizi E. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and betaadrenoreceptors in mice. *J. Neuroimmunol.* 2000; 103: 34–40.
 45. Sanders R., Xu J., Shu Y., Januszewski A., Halder S., Fidalgo A., Sun P., Hossain M., Ma D., Maze M. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2009; 110: 1077–85.
 46. Hotchkiss R., Nicholson D. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 813–22.
 47. Weatherby K., Zwilling B., Lafuse W. Resistance of macrophages to Mycobacterium avium is induced by alpha2- adrenergic stimulation. *Infect. Immun.* 2003; 71: 22–9.
 48. Gets J., Monroy F. Effects of alpha- and beta-adrenergic agonists on Toxoplasma gondii infection in murine macrophages. *J. Parasitol.* 2005; 91: 193–5.
 49. Tracey K. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 289–96.
 50. Nance D., Sanders V. Autonomic innervations and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 736–45.
 51. Li B., Li Y., Tian S., Wang H., Wu H., Zhang A. et al. Antiinflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: A metaanalysis. *Sci.Rep.* 2015; 5: 12342.
 52. Chen W., Liu B., Zhang F., Xue P., Cui R., Lei W. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 4601–05.
 53. Li Y., He R., Chen S., Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp. Ther. Med.* 2015; 10: 1635–42.
 54. Wang Y., Xu X., Liu H., Ji F. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy. *J. Surg. Res.* 2015; 194:147–53.
 55. Kim H., Lee Y., Jeon Y., Hwang J., Lim Y., Park J et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral bladder tumour resection: A double-blind randomised study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32: 596–601.
 56. Kim S., Kim J., Lee J., Song B., Koo B. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111: 222–8.
 57. Ge D., Qi B., Tang G., Li J. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 2016; 6:21514.
 58. Lee S., Lee C., Lee J., Kim N., Lee H., Oh Y. Intraoperative dexmedetomidine improves the quality of recovery and postoperative pulmonary function in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e2854.
 59. Li B., Wang H., Wu H., Gao C. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e597.
 60. Zhou C., Zhu Y., Liu Z., Ruan I. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2016; 44: 1182–90.
 61. Bharati S., Pal A., Biswas C., Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiol.Taiwan.* 2011; 49: 165–7.
 62. Klinger R., White W., Hale B., Habib A., Bennett-Guerrero E. Hemodynamic impact of dexmedetomidine administration in 15,656 noncardiac surgical cases. *J. Clin. Anesth.* 2012; 24: 212–20.
 63. Biccari B., Goga S., De Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2008; 63: 4–14.
 64. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N. et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013; 127: 1576–84.

Поступила 25.04.18
Принята к печати 10.05.18