

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

На правах рукописи

Арефьев Александр Михайлович

**Дексмететомидин как вспомогательный компонент
анестезиологического обеспечения при удалении опухолей головного мозга**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Специальность: 14.01.20 анестезиология и реаниматология

Научные руководители:
к.м.н. Куликов Александр Сергеевич
д.м.н. Кобяков Григорий Львович

Москва
2021 год.

Оглавление

Список условных сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Место дексмететомидина в анестезиологической практике (обзор литературы).....	12
Глава 2. Материалы и методы исследования.	35
Глава 3. Результаты исследования.	52
3.1 Влияние продленной инфузии дексмететомидина на гемодинамическую стабильность во время нейрохирургических операций.	52
3.2 Влияние дексмететомидина на показатели гемодинамики финальных этапов операции и качество посленаркозного пробуждения после нейрохирургических вмешательств.	60
3.3 Обсуждение обоснованности рутинного использования инфузии дексмететомидина в качестве компонента анестезии у пациентов при краниотомии.	69
3.4 Опыт использования дексмететомидина у пациентов с исходной артериальной гипертензией.	83
3.5 Опыт использования управляемой инфузии дексмететомидина в особых клинических ситуациях.	95
Выводы:.....	107
Практические рекомендации.	108
Список литературы.	109

Список условных сокращений.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких	КТ - компьютерная томография
ВЧД – внутричерепное давление	МРТ – магнитно-резонансная томография
ВСА – внутренняя сонная артерия	СЦГ – синдром церебральной гиперперфузии
ЦПД – церебральное перфузионное давление	АВМ – артерио-венозная мальформация
МК – мозговой кровоток	ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	ВАШ – визуально-аналоговая шкала
МАК – минимальная альвеолярная концентрация	ЭКГ – электрокардиограмма
АР – адренорецептор	NREM – сон без быстрых движений глаз
АД – артериальное давление	VLPO – вентролатерально преоптическое ядро таламуса
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат	TMN – туберомамиллярное ядро таламуса
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	MDA – малондиальдегид (маркер оксидативного стресса)
ЧСС – частота сердечных сообщений	BIS – биспектральный индекс
ЦВД – центральное венозное давление	TOF – train-of-four монитор нейромышечной проводимости
ДЛА – давление в легочной артерии	SD – величина стандартного отклонения
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	
ЦНС – центральная нервная система	

Введение

Актуальность темы исследования. Хирургическая операция сама по себе является сложным и многокомпонентным агрессивным воздействием на показатели гомеостаза пациента. Исходя из этого положения, одной из основных задач современной анестезиологии является защита пациента от последствий этого воздействия, а также патофизиологических ответов организма на эту агрессию. Общим конечным путем реализации ответа на хирургическую активность как таковую является активация симпатической нервной системы, реализующаяся, в том числе, в виде гипертензивных гемодинамических реакций [142]. Пациенты нейрохирургического профиля являются особо чувствительными к таким реакциям. В мировой литературе существует ряд классических публикаций, которые сообщают о способности артериальной гипертензии сопутствовать развитию внутричерепного кровотечения и формированию отека, особенно у пациентов с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровообращения [73, 91, 105, 107, 136]. Именно поэтому большинство практикующих нейроанестезиологов придерживается мнения, что для нейрохирургических пациентов во время операции особенно важно обеспечить стабильность параметров гемодинамики, избежать значимых колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления. Наибольшая вероятность развития гипертензивных реакций соответствует самым травматичным этапам операции: это ларингоскопия и интубация трахеи, разрез и хирургический доступ, а также послеоперационное пробуждение и экстубация. Практикующий анестезиолог, каждый раз сталкиваясь с клиническими проявлениями, характерными для таких этапов, вынужден оценивать адекватность ноцицептивной защиты, достаточность гипнотического эффекта анестетиков и принимать решение по коррекции небезопасных для пациента состояний, что не всегда достаточно однозначно [16]. Так, распространенным способом профилактики системной артериальной гипертензии во время агрессивных этапов, помимо углубления анальгезирующего

и гипнотического компонента, является упреждающее или корректирующее введение вазоактивных препаратов [26, 85, 142, 207]. В то же время немаловажно максимально рано пробудить пациента, чтобы провести неврологический контроль для оценки результата хирургической операции, и сделать это безопасно для пациента, избежав бурной реакции на интубационную трубку при пробуждении и экстубации без риска угнетения спонтанного дыхания [55].

Первым, кто задумался о гладком профиле послеоперационного пробуждения у нейрохирургических больных, был известный нейрохирург Harvey Cushing (1869-1939), который пропагандировал применение регионарных блокад перед выходом пациента из эфирного наркоза с целью обеспечить гладкое течение послеоперационного периода [56]. Лабори и Гюгенар в 50-х годах XX века впервые описали полезные эффекты нейровегетативной стабилизации при анестезии [17]. Сегодня, для достижения этих целей, в дополнение к классическим нейроанестезиологическим подходам, все чаще используются препараты, обладающие симпатолитическими свойствами [143, 194]. Так, в последнее время в мировой литературе возрастает число публикаций, посвященных интраоперационному применению дексмедетомидина, своеобразное сочетание свойств которого, а именно анксио- и симпатолитическое, отсутствие угнетения дыхания, потенцирование эффектов других анестетиков, снижение частоты использования опиоидов, обеспечение условий для легкой и безопасной экстубации, возможности нейропротекции делают его применение весьма перспективным именно в нейроанестезиологии [3, 18, 31, 127].

Остановимся на наиболее важных аспектах периоперационного ведения, которые потенциально могут быть улучшены с помощью применения дексмедетомидина:

- Стабильность гемодинамики. Гипертензия в нейрохирургии признается важнейшим фактором риска кровотечений, отека мозга, развития послеоперационных гематом, что в итоге может приводить к неблагоприятным

исходам и увеличению длительности пребывания в клинике [30]. В то же время эпизоды гипотензии повышают риск развития церебральной ишемии, поскольку ауторегуляция мозгового кровотока вблизи опухоли может быть изменена [51], а также ишемического поражения других органов (сердце, почки и т.д.), особенно в группах пациентов повышенного риска. Кроме того, цереброваскулярные реакции, наблюдаемые непосредственно во время операции, могут вести к повышению ВЧД, тем самым уменьшить ЦПД и усугубить ишемию [60].

- Мягкое и быстрое пробуждение и экстубация пациента. По окончании операции необходимо надежное восстановление спонтанного дыхания, а также кашлевых рефлексов. При этом крайне важно, чтобы сам момент экстубации не сопровождался гипердинамическими реакциями, способными резко повышать ВЧД. Это особенно критично для пациентов с нарушенной ауторегуляцией МК, когда величина объемного кровотока пассивно следует за величиной ЦПД [72].

- Ранний контроль неврологического статуса. Максимально раннее выявление неврологического дефицита у пациента после проведенного нейрохирургического вмешательства обеспечивает возможность быстрой коррекции хирургических осложнений [46]. Несомненно, на скорость пробуждения и его качество влияет характер анестезиологического обеспечения и фармакологическая нагрузка на пациента.

Оптимизация анестезиологического подхода для нейрохирургических больных, учитывающего все вышеперечисленные аспекты является актуальной задачей для специалистов повсеместно. Опыт нашей клиники, а также теоретические предпосылки и данные мировой литературы позволяют предполагать, что возможно использовать свойства препаратов из группы центральных α_2 -адреноагонистов, а именно дексмедетомидина, для создания благоприятных условий анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций, что, в свою очередь может снизить число осложнений и улучшить исходы лечения больных [187].

Степень разработанности темы исследования: Попытка поиска зарубежных работ по словосочетанию «дексмедетомидин в нейрохирургии» позволяет констатировать, что за последние 5 лет на эту тематику было опубликовано 531 работа, 114 из которых – за последний год, что свидетельствует о повсеместном росте интереса к данной теме. Несмотря на это, отечественных работ, посвящённых применению центральных α_2 -адреноагонистов в нейроанестезиологии не так много и, в основном, они посвящены опыту использования клонидина [7, 9]. На сегодняшний день среди авторитетных русскоязычных руководств по анестезиологии упоминание о потенциальных преимуществах использования дексмедетомидина для стабилизации гемодинамики и улучшения качества послеоперационного пробуждения у пациентов нейрохирургического профиля встречается лишь в руководстве Р. Миллера и работах группы А. Н. Кондратьева [8, 142]. В то же время протоколов, либо официальных рекомендаций, которые включали бы дексмедетомидин как адьювант общей анестезии в нейроанестезиологии нами найдено не было. Вышеизложенное дает нам право утверждать, что степень разработанности темы исследования недостаточна.

Цель исследования: Целью данного исследования является оптимизация анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций по удалению опухолей головного мозга, с помощью применения дексмедетомидина.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность продленной инфузии дексмедетомидина для обеспечения стабильности гемодинамики в интраоперационном периоде и в период послеоперационного пробуждения.
2. Оценить эффективность короткой инфузии дексмедетомидина на финальных этапах нейрохирургических операций для обеспечения стабильности гемодинамики в период послеоперационного пробуждения.
3. Сравнить эффективность и безопасность использования различных центральных α_2 -адреномиметиков (клонидина и дексмедетомидина), а также β -

блокаторов (эсмолол) для обеспечения стабильности гемодинамики в период послеоперационного пробуждения.

4. Оценить скорость и качество пробуждения пациентов, получавших инфузию дексмететомидина во время нейрохирургических операций.

5. Оценить риски развития побочных эффектов на фоне применения дексмететомидина.

Научная новизна: Научная новизна планируемого исследования была обусловлена выявлением групп нейрохирургических пациентов, в которых применение дексмететомидина в качестве компонента общей анестезии наиболее эффективно. Нами была выполнена комплексная оценка эффективности различных вариантов использования дексмететомидина для стабилизации параметров гемодинамики и повышении качества посленаркозного пробуждения. В ходе проведенных исследований были определены эффективные дозы и режим введения дексмететомидина, при которых не развиваются клинически значимые побочные эффекты.

Теоретическая и практическая значимость: Теоретическая значимость работы заключается в подробном анализе влияния дексмететомидина на различные аспекты периоперационного анестезиологического обеспечения нейрохирургических пациентов, созданием наглядных графических схем, таблиц и рисунков, удобных для восприятия и полезных в образовательных целях, публикацией обзора мировой литературы и основных результатов в рамках тематики работы.

Практическая значимость данного исследования заключается в выявлении групп пациентов, для которых применение дексмететомидина будет оправдано, а также в создании протокола, направленного на профилактику гипертензионных реакций по ходу нейрохирургических операций, включающего дексмететомидин в качестве компонента безопасного и эффективного анестезиологического пособия. Материалы диссертации включены в план семинарских занятий с

клиническими ординаторами, аспирантами, в научно-образовательный курс «нейроанестезиология» на базе кафедры нейрохирургии и нейронаук и используются с целью профессиональной переподготовки специалистов на циклах повышения квалификации врачей по направлению «Анестезиология и реаниматология».

Методология и методы исследования:

На основе проведения ряда проспективных сравнительных исследований, носивших двойной слепой, рандомизированный и нерандомизированный характер у различных категорий нейрохирургических пациентов выполнен:

1. Клинический анализ эффективности и безопасности проведения анестезиологического пособия по показателям стабильности гемодинамики, эндокринным маркерам периоперационного стресса и частоте развития побочных эффектов.
2. Оценка скорости и качества пробуждения пациентов (использование специализированных оценочных шкал – RASS и ALDRETE).
3. Статистическая обработка полученных данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дексмедетомидин эффективнее клонидина и эсмолола в снижении частоты развития артериальной гипертензии во время послеоперационного пробуждения, даже в форме короткой инфузии.
2. Дексмедетомидин клинически незначительно пролонгирует послеоперационное пробуждение, но повышает его качество, за счет нивелирования гемодинамического и двигательного ответа на экстубацию.
3. Дексмедетомидин при использовании в дозировках 0,5 мкг/кг/час не приводит к развитию осложнений, в том числе, гемодинамически значимой брадикардии.

Степень достоверности и апробация результатов работы: Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается изучением

достаточного объема научной литературы, системной проработкой проблемы, соответствием используемых методов поставленным в работе целям и задачам, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты исследований согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Данные, полученные в результате исследования, используются врачами анестезиологами-реаниматологами в повседневной работе в отделении анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Результаты проведенной работы доложены на съезде Европейской ассоциации анестезиологов в г. Копенгаген 4 июня 2018 года, на XVII Съезде федерации Анестезиологов и Реаниматологов в г. Санкт-Петербург 29 сентября 2018 года, на XV межрегиональной научно-практической конференции в г. Новосибирск 2 марта 2019 года, на заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов в г. Москва 18 июня 2019 года.

По материалам работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в медицинских периодических изданиях, (в том числе рекомендуемых ВАК для публикации научных результатов) и 2 тезисов, в сборниках материалов международных и отечественных конференций.

Общая характеристика работы: Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и

условных обозначений, списка литературы. Первая глава посвящена обзору литературы по проблеме применения дексмететомидина в нейрохирургии. Вторая глава отведена описанию клинического материала и методов исследования. Третья глава включает в себя представление результатов исследования и их обсуждение, предложены эффективные варианты использования дексмететомидина а также обобщены тенденции, которыми следует руководствоваться при проведении анестезиологического обеспечения у нейрохирургических пациентов. Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, содержит 14 таблиц, и 24 рисунка. Список литературы представлен 211 источниками.

Работа выполнена в отделении анестезиологии и реанимации (заведующий отделением д. м. н., профессор А. Ю. Лубнин) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2019 годы.

Глава 1. Место дексмететомидина в анестезиологической практике (обзор литературы).

Исторический аспект. В последние два десятилетия специалистам из Европы и России стал доступен один из самых новых препаратов для седации в анестезиологии и реаниматологии – дексмететомидин. Препарат впервые был зарегистрирован для применения у людей в 1999 году в США, и уже с начала 2000-х годов начало возрастать число публикаций, посвященных его клиническому применению [6, 10]. Основным направлением использования нового препарата являлась седация пациентов в ОРИТ, однако фармакологические свойства дексмететомидина заинтересовали и анестезиологов и расширили сферу его потенциального использования.

Дексмететомидин относится к классу центральных α_2 -адреномиметиков, которые вошли в клиническую практику анестезиологов-реаниматологов еще в конце 1970-х годов. Широко известен прямой предшественник дексмететомидина из данного класса препаратов клонидин (клофелин) – производное имидазолина, который, в первую очередь, применяется в качестве гипотензивного средства. Однако исследования по его использованию при общей анестезии показали, что на фоне сочетанного использования клонидина и галотана снижается минимальная альвеолярная концентрация (МАК) последнего [42].

На сегодняшний день считается, что центральные α_2 -адреномиметики оказывают центральный симпатолитический эффект, вызывают анксиолизис и седацию, пролонгируют действие анестетиков, нивелируют гипердинамическую реакцию сердечно-сосудистой системы на интубацию трахеи, операционную травму и экстубацию [143].

Вышеперечисленные свойства дексмететомидина определили спектр его применения в анестезиологии у самых разных категорий больных, что подтверждают данные литературы [12]. В частности, ряд работ указывает на

эффективность фоновой инфузии дексмедетомидина в сердечно-сосудистой хирургии для стабилизации гемодинамики и предупреждения тахикардий [49, 53, 124]. Снижение интраоперационной потребности в опиоидах, за счет потенцирования их действия, вкупе с отсутствием подавления дыхания у дексмедетомидина, позволяет безопаснее проводить анестезию у пациентов с высоким риском респираторных осложнений, в том числе у больных, страдающих морбидным ожирением [93]. Уникальный профиль седативного эффекта делает дексмедетомидин перспективным для использования при малоинвазивных вмешательствах, проводимых в сознании, где необходимо добиться спокойствия и неподвижности пациента, при сохранении защитных рефлексов и спонтанного дыхания, в частности при бронхоскопии и фиброоптической интубации в сознании [11, 22, 40].

Благодаря вышеперечисленным качествам достаточно перспективной областью применения дексмедетомидина является педиатрическая практика. Однако полноценное клиническое применение препарата для пациентов детского возраста в России на сегодняшний день остается ограниченным. Так дексмедетомидин разрешен в качестве седативного средства в ОРИТ у пациентов начиная с 12 лет, а в качестве компонента анестезиологического обеспечения с 17 лет. Тем не менее, данные литературы показывают что препарат является вполне безопасным для пациентов от 1 месяца, однако расширение возрастных показаний до сих пор находится в процессе проработки [95, 158].

Несомненно особые свойства дексмедетомидина, а именно комбинация анксио- и симпатолитического действия, отсутствия угнетения дыхания, потенцирование эффектов других анестетиков, снижение частоты использования опиоидов, обеспечение условий для легкой и безопасной экстубации, определяют интерес к исследованию перспектив его использования, в частности, в нейроанестезиологии.

Фармакология дексмедетомидина. Прежде чем приступить к рассмотрению клинических аспектов использования препарата, остановимся на

физиологии синаптической передачи адренорецепторов (АР). Свойство нервной ткани передавать импульсы друг другу посредством специального контакта – синапса – известно ученым с 30-х годов XX века. В 1948 году Алквист открывает АР и делит их на α и β подклассы, затем, в зависимости от локализации относительно синапса были выделены α_1 -АР и α_2 -АР, кроме того, в зависимости от фармакологических признаков α_2 -АР разделены на подтипы А, В и С [6, 23, 143]. α_{2A} -АР преимущественно расположены в locus coeruleus (голубое пятно – ядро в стволе головного мозга на уровне моста), кроме того, их обнаруживают в других ядрах ствола, коре больших полушарий, гипоталамусе, гиппокампе и амигдале. α_{2B} -АР в центральной нервной системе расположены в таламусе, стриатуме, и мозжечке. α_{2C} -АР локализованы в базальных ганглиях, зрительных бугорках, гиппокампе и коре больших полушарий. Соотношение этих АР также различно: α_{2A} -АР – наибольшее количество (72-90%), α_{2C} -АР существенно меньше (10-28%), и меньше всего α_{2B} -АР (10-12%) [5, 19].

Дексмететомидин фармакологически является полным агонистом α_2 -АР, не обладающим подтиповой селективностью к А-, В- и С- подтипам рецепторов [205]. В основном действие дексмететомидин реализуется через α_{2A} -АР рецепторы пресинаптической мембраны в голубом пятне ствола головного мозга, в результате чего снижается выброс норадреналина и развивается гиперполяризация пресинаптических мембран норадренергических нейронов, то есть, по сути препарат блокирует передачу в адренергическом синапсе. При таком агонистическом воздействии на адренорецептор возникает комплекс событий: угнетение входа Ca^{2+} в клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы в синапсах, в результате чего реализуется ингибирующий эффект на выброс нейротрансмиттеров; усиление входа K^+ в клетку через Ca^{2+} активируемые калиевые каналы, что вызывает гиперполяризацию мембраны; ингибирование аденилатциклазы, уменьшение накопления цАМФ, снижение стимуляции цАМФ-зависимой протеинкиназы, угнетение фосфорилирования регуляторных белков-мишеней [6, 110, 143]. Важно, что голубое пятно является частью ретикулярной

формации, система проекций которой распространяется от коры больших полушарий до симпатических нейронов на уровне спинного мозга, что позволяет блокировать симпатическую реакцию на центральном уровне [44].

Неизбирательность воздействия на подтипы α_2 -АР, определяют широкий спектр физиологических эффектов дексмететомидина, в частности – стимуляция рецепторов ЦНС вызывает анксиолитический эффект и седацию, снижение артериального давления и урежение частоты сердечных сокращений (α_{2A} -АР), однако, при высоких плазменных концентрациях дексмететомидина, и, в особенности при его болюсном введении, за счет стимуляции периферических α_{2B} -АР, развивается выраженная брадикардия, периферическая вазоконстрикция и повышение АД [110, 143].

Влияние дексмететомидина на дыхание. В отличие от большинства седативных препаратов, действие которых опосредовано ГАМК-эргической системой и сопровождается дозозависимым угнетением дыхания, дексмететомидин имеет принципиально другой механизм реализации седативного действия, ассоциированный с адренергическим путем.

У здоровых добровольцев хорошо изучено влияние дексмететомидина на спонтанное дыхание в широком диапазоне его плазменных концентраций. Исследователи подчеркивают, что даже 10-кратное превышение используемых терапевтических дозировок при фоновой инфузии не приводило к снижению сатурации у глубоко спящих пациентов [65]. Кроме того, при более детальном рассмотрении оказалось, что при седации дексмететомидином частота дыхательных движений, газы крови, рН до и после окончания инфузии не отличаются от показателей пациентов, получавших плацебо [204]. В работе Hsu и др. представлены данные о сохранности минутного объема дыхания и дыхательного ответа на гиперкапнию, при этом частота дыхательных движений имеет тенденцию к повышению, что похоже на естественную регуляцию дыхания во время физиологического сна [96].

Влияние дексмететомидина на гемодинамику. При инфузии дексмететомидина, как и прочих агонистов центральных α_2 -АР, его влияние на сердечно-сосудистую систему зависят от наличия, количества и представительства субпопуляций рецепторов, а также от скорости увеличения плазменной концентрации препарата [143].

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 симпатолизиса в результате описанного выше механизма. Влияния дексмететомидина на электрофизиологию сердца характеризуются снижением функциональной активности синусового узла и умеренным угнетением атриовентрикулярной проводимости, что создает определенный риск брадикардии и атриовентрикулярных блокад [90]. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии дексмететомидина [20, 100]. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений - ниже 50 ударов в 1 мин [64, 161].

Сосудистые эффекты дексмететомидина имеют комплексный и двухфазный характер. Постсинаптические 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, нивелируется уменьшением симпатического тонуса, обусловленным стимуляцией центральных α_{2A} -АР. При развитии дальнейшего симпатолизиса развивается вазодилатация [110, 143]. Использование дексмететомидина в терапевтических дозах (внутривенная инфузия) приводит к снижению систолического и диастолического АД [74], при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются [64]. Однако при резком увеличении концентрации

дексмететомидина в крови (например, в результате болюсного введения) или при инфузии с высокой скоростью наблюдается, напротив, повышение АД [43], объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах.

Таким образом, гемодинамический профиль дексмететомидина, при использовании его в терапевтических концентрациях, можно охарактеризовать как обеспечивающий стабилизацию гемодинамики благодаря подавлению активности симпатической системы. Данный механизм препятствует развитию тахикардии и гипертензии, связанных с периоперационным стрессом, и снижает потенциальный риск периоперационных осложнений для пациентов со скомпрометированной сердечно-сосудистой патологией [152].

Влияние дексмететомидина на ЦНС. Для седации дексмететомидином характерно развитие биоэлектрической картины 2-й стадии сна – без быстрых движений глазных яблок (NREM-сон), во время которой регистрируются вспышки волн частотой 11-15 Гц, так называемые «веретена сна», практически не отличающиеся по своим биоэлектрическим параметрам от естественных [44, 99, 148]. Эти эффекты связаны со стимуляцией центральных α_{2A} -АР, локализованных в области голубого пятна ствола мозга. Такое воздействие ингибирует адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам к вентролатеральному преоптическому ядру таламуса (VLPO), что в свою очередь приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-ергического торможения туберомаммилярного ядра (TMN). В результате этого снижается выраженность гистаминопосредованной активации коры. Исследователи подчеркивают, что реализация механизма естественного сна осуществляется именно через эту систему [12, 65, 137, 148]. Важно также отметить, что дексмететомидин не подавляет фоновую патологическую активность у пациентов с эпилепсией [192].

Влияние дексмететомидина на церебральную гемодинамику достаточно благоприятно. В литературе есть данные, что системное введение дексмететомидина приводит к снижению внутричерепного давления (ВЧД) и

повышению церебрального перфузионного давления (ЦПД) [29, 211]. В основе этих эффектов могут лежать следующие возможные механизмы: рецептор-зависимая (α_{2B} -АР) вазоконстрикция мозговых артерий; снижение метаболических потребностей мозга на фоне симпатолитизиса; снижение чувствительности к уровню парциального давления углекислого газа [60, 160].

Существует мнение, что дексмедетомидин также обладает определенной нейропротекцией. Экспериментальные исследования на животных показали, что при системном введении дексмедетомидина уменьшаются последствия церебральной ишемии. Этот эффект обеспечивается воздействием на адренорецепторы и развивающимся симпатолитизисом. Уменьшение выброса катехоламинов в кровь приводит к уменьшению чувствительности нейронов к глутамату, уменьшению выделения Ca^{2+} , блокаде перекисного окисления липидов и снижению вероятности ишемического повреждения зоны пенумбры, уменьшению выраженности вторичного повреждения ткани [71, 129, 154]. Помимо этого, дексмедетомидин способен снижать и уровень самого глутамата в мозге, препятствуя развитию глутаматной эксайтотоксичности [66]. Исследователи подчеркивают нейропротективные свойства препарата в моделях ишемического и токсического повреждения мозга на животных, а также значимость нейропротекции дексмедетомидином в клинической практике у пациентов перенесших каротидную эндартерэктомию [10, 27, 68, 77, 178].

Подводя краткий итог, можно констатировать, что дексмедетомидин оказывает комплексный эффект на ЦНС: вызывает седацию, реализующуюся по механизмам естественного сна с практически интактной биоэлектрической активностью, подобной 2-й стадии (NREM-сон), не меняя эпилептиформный паттерн; уменьшает МК и метаболические потребности мозга с повышением ЦПД, не увеличивая внутричерепное давление (ВЧД); возможно обеспечивает специфическую нейропротекцию.

Клиническое применение дексмететомидина. Вышеперечисленный уникальный набор эффектов дексмететомидина обеспечил высокий интерес к нему у клиницистов, в первую очередь как к препарату для седации в ОРИТ. Именно в качестве средства для продолжительной седации в отделениях интенсивной терапии дексмететомидин был разрешен к использованию в 1999 году в США [95]. На сегодняшний день в литературе есть целый ряд работ, оценивающих эффективность применения этого препарата для седации у пациентов, требующих длительной ИВЛ. В частности, группа Riker и соавт. на основе анализа клинических данных 375 пациентов, получавших дексмететомидин или мидазолам, выяснила, что в группе дексмететомидина время отлучения от респиратора было ниже (на целые сутки), существенно реже развивался делирий, реже отмечались тахикардия и гипертензия [10, 166]. Еще более крупное исследование MIDEX (500 пациентов) подтвердило основные преимущества дексмететомидина перед мидазоламом [102]. В сравнении же с пропофолом, в аналогичном по количеству включенных пациентов исследовании PRODEX, а так же в более ранних исследованиях (DEXI, SEDCOM, MENDS), дексмететомидин также показал некоторые преимущества по времени экстубации и своевременности восстановления контакта с пациентами, при этом не опередил пропофол по частоте побочных эффектов [102, 153, 166, 169].

В настоящее время дексмететомидин используется в самых разных клинических ситуациях, однако нейрохирургия является той областью медицины, где потенциал препарата может быть реализован в полной мере. Во время нейрохирургических операций крайне важно обеспечить стабильную гемодинамику, избежать скачков частоты сердечных сокращений и артериального давления, максимально рано произвести неврологический контроль для оценки результата хирургической операции, и сделать это безопасно для пациента, избежав бурной реакции на интубационную трубку при пробуждении и экстубации, без риска угнетения спонтанного дыхания. Кроме того, существуют специфические нейрохирургические операции, для безопасного и эффективного

проведения которых необходим интраоперационный неврологический контроль, что позволяют уникальные свойства дексмететомидина. К такого рода вмешательствам относятся краниотомия в сознании, каротидная эндартерэктомия в условиях регионарной анестезии и функциональная нейрохирургия с установкой электродов для нейростимуляции в глубинные отделы мозга.

Краниотомия в сознании. У определенной категории больных опухолевый процесс или планируемый хирургический доступ к нему затрагивает функционально важные зоны мозга и ни один из методов визуализации не позволяет добиться точного интраоперационного выявления этих зон [61]. Картировать речевые зоны мозга в такой ситуации позволяет специальная методика – краниотомия в сознании. Важнейшим условием для успешного проведения краниотомии в сознании является полноценный речевой контакт с пациентом во время стимулирования различных зон коры [11, 67].

Добиться таких условий позволяют несколько подходов, среди которых схема “asleep-awake-asleep (AAA)”, предполагающая глубокую седацию с протекцией дыхательных путей с помощью интубационной трубки или ларингеальной маски на этапе хирургического доступа, и “monitored anesthesia care” (MAC), подразумевающая поверхностную седацию без протекции дыхательных путей [127]. Следует отметить, что при любом из подходов применяется локорегионарная анестезия скальпа местными анестетиками.

Наибольшую популярность среди препаратов, обеспечивающих седацию при краниотомии в сознании получил пропофол, имеющий, впрочем и ряд недостатков [92, 189]. В частности, использование пропофола в качестве гипнотика без протекции дыхательных путей на стадии доступа сопряжено с высоким риском развития эпизодов депрессии дыхания [183]. При использовании же общей анестезии и ИВЛ неизбежно применение более высоких доз пропофола, нередко вкупе с опиоидами и миорелаксантами, что закономерно повышает риск остаточной седации и депрессии дыхания уже на стадии картирования [144]. Логичным решением проблемы представляется использование адьюванта,

снижающего потребность в остальных препаратах. Так, первый опыт использования дексмедетомидина в качестве дополнительного компонента анестезии, снижающего дозы других анестетиков на этапе доступа во время проведения краниотомии в сознании описал Bekker et al. еще в 2001 году [28, 36, 130]. Следует отметить, что это не единственный путь решения проблемы чрезмерной седации. Опыт нашей клиники показывает эффективность использования для этой цели ингаляционной ксеноновой анестезии до этапа пробуждения [118].

Принципиально иной подход к обеспечению седации, для которого все большую популярность приобретает использование дексмедетомидина в качестве основного препарата, называется мониторируемой седацией (Monitored anesthesia care) [36, 130]. Старт инфузии препарата при поступлении пациента в операционную позволяет комфортно для него выполнить локорегионарную анестезию скальпа, расположить пациента на столе, совершить хирургический доступ в состоянии седации без риска угнетения дыхания с одной стороны, и качественное картирование с полноценной оценкой нейрокогнитивного статуса пациента с другой стороны [27, 68, 178]. На сегодняшний день дексмедетомидин представляется многим специалистам оптимальным средством для такого рода медикаментозной седации перед этапом картирования, имеющим меньшее количество осложнений и обеспечивающим приемлемый для пациента комфорт [10, 27, 68, 78, 178].

По данным литературы, наиболее эффективно использование препарата у пациентов высокого риска, соматически отягощенных пациентов с ожирением, сонным апноэ, или эмоциональной лабильностью, в том числе у подростков [54, 76, 79].

Каротидная эндартерэктомия с сохраненным сознанием. Каротидная эндартерэктомия является специфической сосудистой операцией, обязательным этапом которой является эпизод временного пережатия сонной артерии для удаления атеросклеротической бляшки. Недостаточная компенсация мозгового

кровотока в этот период за счет контралатеральной стороны ведет к развитию ишемического повреждения ипсилатерального полушария и является одной из основных причин периоперационной инвалидизации и летальности. Частота подобных осложнений при этом по данным разных авторов достигает 5-6% [12, 50]. Кроме того, потенциальные кандидаты на каротидную эндартерэктомию сами по себе являются пациентами высокого риска и имеют, чаще всего, массу сопутствующих соматических заболеваний: системный атеросклероз, длительный анамнез ИБС, нарушения ритма сердца, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет и прочие. На сегодняшний день каротидная эндартерэктомия признана эффективным методом профилактики ишемического инсульта и превосходит по эффективности все консервативные способы, особенно у пациентов с выраженным и симптоматическим стенозом (более 70% диаметра ВСА). Однако до сих пор нет однозначного мнения о существенном преимуществе проведения таких операций под регионарной анестезией с седацией, либо под общей анестезией [50, 86, 165, 206].

Опыт нашей клиники, а также данные ряда зарубежных авторов показывают, что поддержание сознания пациента во время операции и регионарная анестезия, позволяющие осуществлять непрерывный неврологический мониторинг на самых ответственных этапах операции без подавления дыхания, являются гарантом безопасности пациента, особенно с множеством соматических проблем. Так, в одном из исследований на базе НМИЦ Нейрохирургии были сопоставлены результаты 43 каротидных эндартерэктомий в сознании, в 17 случаях седация выполнялась мидазоламом, а в 26 – дексмететомидином. При анализе результатов дексмететомидин показал себя как эффективный седативный агент, позволял пациентам легче переносить позиционный дискомфорт, а в случае возникновения болевых ощущений - предохранял пациента от бурной эмоциональной реакции и двигательного возбуждения [14].

Данные зарубежных авторов подчеркивают благоприятный гемодинамический профиль, формирующийся на фоне инфузии препарата. Так, McCutcheon et al. приводят результаты своего исследования, включающего 54 пациента, перенесших операцию каротидной эндартерэктомии под регионарной анестезией с сохраненным сознанием как с дексмететомидином, так и без него. Авторы отмечают достоверное снижение частоты интра- и постоперационных эпизодов тахикардии и гипертензии в группе дексмететомидина [139]. Bekker et al. и Sidorowicz et al. в своих независимых исследованиях в группах дексмететомидина выявили большую стабильность гемодинамики, а также снижение потребления анестетиков и случаев дополнительных введений опиоидных анальгетиков [35, 181].

В работе Ya-Li Ge et al. получены данные о нейропротективных свойствах инфузии дексмететомидина и его влиянии на когнитивный статус у пациентов, перенесших каротидную эндартректомию. Авторы изучали плазменные концентрации специфических маркеров ишемического повреждения мозга (S100B и NSE), маркеров оксидативного стресса (MDA), а также оценивали когнитивные функции по профильным шкалам на 1,2,3,7 и 30 сутки после вмешательства. По данным этого исследования выяснилось, что результаты когнитивных тестов хотя и не имели значительной разницы, тем не менее, в группе дексмететомидина имела тенденция к более высоким баллам. Что касается маркеров ишемии и оксидативного стресса – при анализе полученных данных оказалось, что их плазменная концентрация была ниже в группе дексмететомидина в сравнении с контрольной [77].

Таким образом, дексмететомидин показал себя оптимальным агентом для седации во время проведения каротидной эндартерэктомии с сохраненным сознанием, не оказывающим угнетающего воздействия на функцию дыхания, предохраняющим пациента от чрезмерной реакции на болевую стимуляцию, нивелирующим гемодинамические сдвиги и обладающим нейропротективными свойствами.

Функциональная нейрохирургия. Еще одна область нейрохирургии, где можно в полной мере использовать свойства дексмететомидина – это функциональная нейрохирургия. Длительная процедура стереотаксической имплантации электродов для глубокой стимуляции при двигательных расстройствах является сложной задачей как для пациента, так и для хирурга и анестезиолога. Установка электродов в глубокие отделы мозга является малоинвазивным вмешательством, которое проводится для лечения фармакорезистентных форм болезни Паркинсона или других видов нарушения движений или тонуса, а в последнее время даже депрессии и хронической боли [83]. Данная процедура требует длительного нахождения пациента в операционной, многократного нейровизуализационного контроля манипуляций при сравнительно небольшой выраженности хирургической агрессии.

По данным мировой литературы основным средством для седации во время таких хирургических операций является пропофол в комбинации с локорегионарной анестезией и/или фоновой инфузией короткодействующих опиоидных анальгетиков (например - ремифентанил, недоступный в нашей стране) [113]. Однако, сам по себе пропофол может вызывать дискинезии и снижать качество регистрации сигнала с микроэлектродов из-за подавления активности субталамических ядер [113]. Этот эффект опосредуется ГАМК-ингибирующими путями в субталамическом ядре и бледном шаре, где широко представлена популяция рецепторов ГАМК, через которые работает пропофол. Однако благодаря короткому действию препарата эти влияния достаточно хорошо управляемы с помощью снижения скорости инфузии [162]. Чтобы полностью избежать пропофол-индуцированных проблем было предложено использовать дексмететомидин в качестве альтернативного средства для седации. В сообщении Deogaonkar et al. нагрузочная инфузия дексмететомидина в дозе 1,5 мкг/кг в течение 20 минут, и поддерживающая инфузия 0,2-0,5 мкг/кг/ч позволили эффективно контролировать пропофол-индуцированные дискинезии при билатеральной имплантации глубоких электродов без снижения качества

сигнала с микроэлектродов. Впрочем механизм такого уменьшения произвольного тремора при использовании дексмедетомидина остается неясным [58, 94].

Помимо этого, дексмедетомидин позволяет добиваться необходимого стабильного уровня анксиолитического действия, при этом не происходит изменения электрической активности подкорковых структур мозга, контроль которой необходим при установке электродов [167, 168]. Высокий уровень кооперации с пациентом, характерный для седации этим препаратом, особенно важен во время длительных вмешательств, так как скованность и постуральный дискомфорт могут привести к отказу пациента от продолжения операции [120, 145, 174]. Дексмедетомидин также снижает частоту применения гипотензивных препаратов во время подобных операций, стабилизируя гемодинамику и не вызывая депрессии дыхания [190].

Спинальная нейрохирургия. Нельзя не отметить возросший за последнее десятилетие интерес к нейропротективным эффектам дексмедетомидина у пациентов с повреждением спинного мозга. Недавние исследования на животных показали, что внутривенное введение дексмедетомидина предотвращает нейрональную дегенерацию и сохраняет функциональную активность нейронов и их жизнеспособность после транзиторной ишемии спинного мозга, или при реперфузионном повреждении [38, 82]. Авторы связывают эти эффекты с повышенной выживаемостью клеток и факторами, препятствующими апоптозу, такими как ослабление активации микроглии и продукции провоспалительных цитокинов, снижение синтеза интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа и снижение проникновения нейтрофилов в зону пенумбры [37, 38, 47].

Для оценки значения этих эффектов в человеческой популяции, Bekker et al. проанализировал данные, полученные при проспективном исследовании качества восстановления сознания у 66 пациентов, перенесших большие спинальные вмешательства. По результатам этого исследования оказалось, что в группе дексмедетомидина пациенты быстрее восстанавливались после многоуровневого

спондилодеза, отмечали снижение утомляемости в послеоперационном периоде, более того, отмечались пониженные уровни кортизола и цитокинов в плазме крови, по сравнению с контрольной группой [33]. Подтверждение этих результатов было получено и в работе Urban et al., где проводилось неврологическое исследование после пробуждения у 20 спинальных пациентов, находящихся на ИВЛ, при этом более качественные результаты отмечались именно в группе дексмететомидина [201].

В спинальной нейрохирургии, так же, как и в интракраниальной, ранний неврологический контроль после окончания операции имеет решающее значение для выявления послеоперационного неврологического дефицита. Однако пациенты, перенесшие операции, в особенности на шейном уровне, не всегда могут быть безопасно экстубированы сразу после пробуждения, так как они угрожаемы по развитию отека в области операционной раны (например, после удаления интрамедуллярной опухоли шейного отдела спинного мозга). Отек может вызвать нарушение самостоятельного дыхания, апноэ и катастрофу. Реинтубация же у таких пациентов, как правило, чрезвычайно сложна ввиду стабилизации шейного отдела позвоночника, нарушения разгибания головы, уменьшения открывания рта, а также отека тканей полости рта и дислокации структур. Учитывая тот факт, что даже плановая реинтубация у таких пациентов угрожаема вторичным ишемическим повреждением спинного мозга, методом выбора в этих случаях является фиброоптическая интубация в сознании с седацией дексмететомидином [34]. Так в проспективном исследовании эффективности фиброоптической интубации в сознании, в условиях седации дексмететомидином, при использовании нагрузочной дозы 1 мкг/кг в течение 10 минут и поддерживающей 0,5-0,7 мкг/кг не наблюдались эпизоды гемодинамической нестабильности, которые потенциально могли привести к вторичному повреждению спинного мозга у пациентов, имеющих травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга [52].

распространенность. Их особенностью является минимальная инвазивность, но они могут быть продолжительными и часто требуют неподвижности хорошо седатированного пациента. Особый момент – возможность интраоперационного динамического неврологического контроля для ранней диагностики осложнений (например, при эмболизации артерио-венозных мальформаций), что требует сохранения сознания у пациента. Это еще одна вполне очевидная клиническая ниша для дексмететомидина.

Lee et al. продемонстрировали это на материале двух клиник и 28 больных с церебральными аневризмами, которым по ходу эмболизации микроспиральями проводилась седация с сохраненным сознанием внутривенной инфузией дексмететомидина со скоростью 0,6 мкг/кг/ч, без болюсного введения. Во всех наблюдениях оптимальные условия для нейрохирургического вмешательства были достигнуты, что позволило авторам сделать обоснованный вывод о том, что седация с сохраненным сознанием, достигаемая внутривенной инфузией дексмететомидина, может быть реальной альтернативой общей анестезии [123].

Inoue et al. применили седацию дексмететомидином при неотложном стентировании сонной артерии у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения и тромбозом с хорошим эффектом [101].

Одним из наиболее частых и потенциально серьезных осложнений ангиопластики и стентирования сонных артерий, каротидной эндартерэктомии и эмболизации крупных АВМ является синдром церебральной гиперперфузии (СЦГ). Гемодинамический профиль дексмететомидина может оказаться полезным с целью его профилактики [191].

Другие перспективные направления: Интраоперационная фоновая инфузия при краниотомии. Одной из тенденций развития, как современной медицины в целом, так и нейроанестезиологии в частности, является ранняя активизация пациента после оперативного вмешательства. В общепринятом понимании ранняя активизация включает в себя ускоренное пробуждение пациента, быструю экстубацию, ранний неврологический контроль, перевод

пациента в палату отделения и ускоренное начало реабилитационных мероприятий. Анестезиологическое обеспечение может повлиять на все этапы ранней активизации. Для ускоренного пробуждения после нейрохирургического вмешательства необходимо обеспечить стабильную гемодинамику и минимизировать фармакологическую нагрузку (особенно это касается опиоидных анальгетиков, обладающих депрессивным эффектом на дыхание). Экстубация должна проходить в тот момент, когда у пациента восстановлено самостоятельное дыхание, защитные рефлекс, он выполняет команды и устранен нейромышечный блок. При этом, важно чтобы пациент не реагировал бурно на интубационную трубку, но в то же время был сохранен кашлевой рефлекс.

Благоприятный гемодинамический профиль, который обеспечивает дексмететомидин, отмечают множество авторов и описывают применение этого свойства препарата в различных областях хирургии. Нейрохирургия не является исключением. Более того, именно в этой области хирургии чрезвычайно важно обеспечение стабильности всех основных показателей интракраниальной системы: внутричерепного давления, внутричерепного объема крови, мозгового кровотока, церебрального метаболизма, биоэлектрической активности мозга.

Гипертензия, как во время операции, так и в послеоперационном периоде может осложниться кровотечением, отеком мозга, формированием послеоперационной гематомы, что в итоге приводит к неблагоприятным исходам и увеличению длительности пребывания в клинике [30]. С другой стороны, эпизоды гипотензии повышают риск развития церебральной ишемии, поскольку ауторегуляция мозгового кровотока вблизи опухоли часто изменена. Более того, цереброваскулярные реакции, наблюдаемые непосредственно во время операции могут повысить ВЧД, тем самым уменьшить ЦПД и усугубить ишемию [72]. Поэтому в нейроанестезиологии так важно соблюдать гемодинамическую стабильность. Одним из инструментов обеспечения такой гемодинамической стабильности может являться дексмететомидин.

Теоретические предпосылки использования эффектов дексмететомидина как адьюванта при краниотомиях подтверждаются данными литературы. Так авторы крупного мета-анализа 2014 года включили в него 8 рандомизированных исследований по изучению влияния периоперационной инфузии дексмететомидина у нейрохирургических больных. По результатам анализа исследований в группах дексмететомидина, по сравнению с плацебо, наблюдалась большая стабильность гемодинамики, меньше случаев необходимой фармакологической коррекции гипо- и гипертензии (172 больных включено) [157]. Схожие данные демонстрируют Kadarapura et al.: 31,8% пациентов в группе плацебо получали гипотензивную терапию, тогда как в группе дексмететомидина – ни один [80].

Не только хирургия полушарных опухолей, но и эндоскопические нейрохирургические трансфеноидальные вмешательства требуют оптимизации условий для выполнения операций. Так стабильность гемодинамики определяет кровоточивость слизистых полости носа, что обуславливает условия визуализации хирургического поля и величину операционной кровопотери. По данным авторов, в проспективном рандомизированном исследовании интраоперационная инфузия дексмететомидина в дозе 0,7 мкг/кг/ч в качестве адьюванта к тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила при трансфеноидальных операциях сократила потребление фентанила и обеспечила гемодинамическую стабильность, уменьшила частоту использования гипотензивных средств [81]. Большой систематический обзор, включающий в себя 254 пациента из 5 рандомизированных исследований, посвящённый трансфеноидальной хирургии показал, что использование дексмететомидина в большей степени улучшает видимость хирургического поля, обеспечивает стабильность гемодинамики и уменьшает кровопотерю, чем физраствор в контрольной группе и севофлюран в качестве гипотензивного агента в другой группе. Однако, авторы отмечают схожесть результатов в отношении видимости хирургического поля в группах дексмететомидина и эсмолола [184].

Одним из основных результатов хирургического лечения интракраниальных опухолей является отсутствие неврологического дефицита после операции. На сегодняшний день невозможно выявить конкретный фактор, определяющий неврологический исход, так как велико количество переменных, играющих роль в лечении пациента. К ним можно отнести хирургическую технику, локализацию и гистологическую природу опухоли, а также используемые анестетики. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании авторы использовали 4 широко применяемых в нейроанестезиологии препарата с принципиально разными механизмами действия (мидазолам, фентанил, пропофол и дексмететомидин), которые были титрованы до развития состояния легкой седации у пациентов, у которых, по гипотезе, заложенной в исследовании, такая седация могла привести к проявлению транзиторного неврологического дефицита, который нередко наблюдается при пробуждении в состоянии остаточной седации [122, 195]. В результате оказалось, что у пациентов, получавших дексмететомидин, реже встречался неврологический дефицит на фоне седации [126]. Авторы связывают такой результат с компенсаторным изменением внутрикортикальных связей и ремоделированием функциональных зон и чувствительности рецепторов вблизи растущей опухоли, на которые воздействуют седативные препараты [62, 127], однако эти данные весьма дискуссионны. Пациенты с глиомами высокой степени злокачественности оказались чаще подвержены развитию неврологического дефицита, чем с глиомами низкой степени злокачественности вне зависимости от типа используемого анестетика. Также остается неизвестным, насколько глобальная и регионарная гемодинамика мозга зависит от взаимодействия опухоли и дексмететомидина и как это влияет на исходы. Как показало недавнее исследование на животных (экспрессия альфа-2адренорецепторов в С6-клетках глиом), дексмететомидин может взаимодействовать с опухолью путем регулирования молекулярных сигнальных путей и непосредственно активировать альфа-2адренорецепторы в глиомах [193]. Изучение реакций опухолей на

анестетики на сегодняшний день оставляет больше вопросов, чем ответов и требует дальнейших исследований и глубокого анализа результатов.

Важным аспектом безопасности пациента является то, что симпатолитический, формируемый благодаря этому благоприятный гемодинамический профиль, может помочь пациентам с сердечно-сосудистыми проблемами избежать периоперационных осложнений, связанных с гипертензией и ишемией миокарда. Уyar et al. при сравнении уровней кортизола и глюкозы в плазме крови после установки систем жесткой фиксации головы в группах дексметомидина и плацебо выяснили, что использование дексметомидина снижает уровень этих показателей в плазме [202]. Olsen et al. обнаружили, что уровни катехоламинов, альдостерона, ренина и эндотелина были выше у пациентов с гипертензией (более 20% от среднего уровня АД) после краниотомии [151]. Bekker и Haile изучали качество послеоперационного восстановления сознания у пациентов после спинальных операций, на фоне инфузии дексметомидина. Одним из критериев качества анестезиологической защиты был уровень кортизола, измеряемого у пациентов в периоперационном периоде. По результатам авторы отмечают достоверное снижение уровня кортизола в группе дексметомидина [33].

Экстубация пациента – также важный этап анестезиологического обеспечения для нейрохирургических больных. На этой стадии важно восстановление спонтанного дыхания, а также кашлевых рефлексов. Но самое главное – сам момент экстубации не должен сопровождаться гипердинамическими реакциями, способными резко повышать МК и ВЧД. Это особенно критично для нейрохирургических больных с нарушенной ауторегуляцией МК, когда величина объемного МК пассивно следует за величиной ЦПД. Но это лишь часть проблемы. Существует мнение, что окончание интракраниального нейрохирургического вмешательства достаточно часто сопровождается состоянием церебральной гиперемии, генез которой не вполне понятен, но наиболее вероятно является комплексным [45, 175]. Последствия этой церебральной гиперемии могут быть негативными по, как

минимум, двум причинам – увеличение отека мозгового вещества и формирование послеоперационной гематомы.

Авторы уже упомянутого выше мета-анализа приводят результаты исследований, оценивающих гемодинамические реакции на экстубацию. Оказалось, что в отношении АД в группе дексмететомидина показатели среднего АД оказались более низкими (MD=-9.74мм.Рт, 95% CI, $p<0.00001$), а эпизоды тахикардии встречались реже (MD=-16.35 уд/мин, 95% CI, $p<0.00001$) [157].

Несомненно, что на скорость пробуждения и его качество влияет фармакологическая нагрузка на пациента в ходе операции, в особенности опиоидными анальгетиками, имеющими способность угнетать дыхательный центр. Дексмететомидин, вызывая центральный симпатолитизис, снижает катехоламиновые реакции на операционную травму, что, в свою очередь, приводит к снижению дозировок опиоидных анальгетиков. Kim et al. в своей статье описали опыт применения фоновой инфузии дексмететомидина при интракраниальных нейрохирургических операциях. Помимо благоприятного гемодинамического профиля при исследовании дексмететомидина, авторы отмечают снижение респираторных осложнений в послеоперационном периоде в связи с сокращением использования опиоидов, угнетающих дыхательный центр [115]. Результаты мета-анализа также подтверждают снижение потребления опиоидов (MD=-7.8 мкг/кг, 95% CI, $p = 0.04$) в группе дексмететомидина [157]. Kadaruga et al. в своей работе сообщают о 40% снижении расхода фентанила в группе пациентов, получающих интраоперационно инфузию дексмететомидина [80]. Оказалось, что не только непрерывная фоновая инфузия на всем протяжении операции, но и добавление адьюванта в самом конце ее в течении даже 5 минут стабилизирует гемодинамику и создает условия для комфортной экстубации и раннего восстановления, о чем свидетельствуют данные работы Turan et al. [200].

Еще одна проблема послеоперационного периода для нейрохирургического пациента – тошнота и рвота (ПОТР). Сама по себе рвота является сложным рефлекторным актом, неизбежно приводящим к гипертензии, затруднению оттока

по венозной системе и нарушению стабильности основных показателей интракраниальной системы. Один из факторов, на который может повлиять анестезиологическое обеспечение – это использование препаратов, влияющих на рвотный центр. Достоверное снижение дозировок опиоидных анальгетиков совершенно закономерно снижает их потенциальное эметогенное воздействие на рвотный центр. По результатам мета-анализа, посвященного изучению влияния дексмететомидина на ПОТР можно утверждать, что в группах, как взрослых так и педиатрических пациентов, где интраоперационно использовался дексмететомидин, частота развития ПОТР составила 13,69% (в группах без дексмететомидина - 25,96%). Авторы объясняют такие результаты как непосредственным противорвотным действием дексмететомидина, так и снижением дозировок используемых опиоидных анальгетиков [104].

Заключение. Подводя итог нашего обзора можно отметить повышенный интерес среди специалистов в анестезиологии и интенсивной терапии к дексмететомидину. Данные литературы и наш собственный опыт подтверждают его эффективность и неоспоримые преимущества применения препарата, по крайней мере, в условиях некоторых специфических нейрохирургических вмешательств (краниотомия в сознании, каротидная эндартерэктомия и т.д.). Однако, на наш взгляд, потенциал применения дексмететомидина в нейрохирургии на сегодняшний день раскрыт не полностью и требует дальнейшего изучения. Данная работа как раз и направлена на оценку рациональности широкого применения дексмететомидина в качестве адъювантного препарата при проведении анестезии у пациентов с опухолями головного мозга.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

В соответствии с целью и задачами, поставленными в рамках диссертационной работы, в период с 2017 по 2019 год в отделении анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ был проведен ряд исследований, направленных на выявление преимуществ и недостатков применения дексмететомидина по ходу анестезии у пациентов с опухолевым поражением головного мозга. Протоколы исследований были одобрены на заседании локального этического комитета при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России №10-11/2017 от 22 ноября 2017 года (председатель – академик РАН, профессор Коновалов А. Н.).

1. Для оценки эффективности продленной инфузии дексмететомидина для обеспечения стабильности гемодинамики в интраоперационном периоде и в период послеоперационного пробуждения было проведено двойное-слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. В исследуемую группу было включено 20 пациентов, которым до индукции анестезии назначалась инфузия раствора дексмететомидина в дозировке 0,5 мкг/кг/ч. Данная инфузия продолжалась в течение всей операции вплоть до ее окончания. По схожей схеме в контрольной группе из 20 человек назначалось плацебо в форме 0,9% раствора NaCl (Рис. 1). В рамках данного исследования рандомизация проводилась с использованием генератора случайных чисел. Анестезиолог, который проводил анестезию, и собирал данные о состоянии пациента в периоперационном периоде, как и пациент, давший информированное согласие на участие в исследовании, не были осведомлены о распределении в исследуемую или контрольную группы.

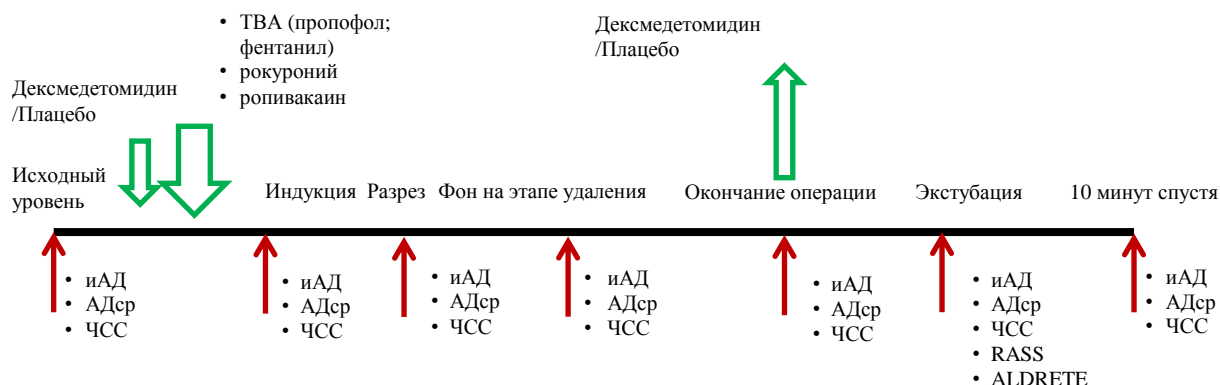


Рисунок 1. Схема анестезиологического обеспечения операции с использованием продленной инфузии дексмететомидина

2. Для оценки эффективности короткой инфузии дексмететомидина на финальных этапах нейрохирургических операций для обеспечения стабильности гемодинамики и качества послеоперационного пробуждения было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, включившее 20 пациентов, которым инфузия дексмететомидина в дозе 0,5 мкг/кг/ч назначалась при переходе к ушиванию твердой мозговой оболочки. В группы сравнения были включены 20 пациентов, которым на аналогичном этапе операции назначалась инфузия клонидина в дозе 1 мкг/кг/ч, а также 20 пациентов, которым назначалась инфузия эсмолола 1,5 мкг/кг/ч на этапе кожных швов. (Рис. 2) Остановка инфузии дексмететомидина и клонидина происходила вместе с отключением пропофола перед переводом пациента в палату пробуждения. В группе эсмолола инфузию заканчивали в момент пробуждения пациента. Учитывая разное время начала и окончания введения препаратов и возможное развитие специфических осложнений, в данном протоколе анестезиолог заранее получал информацию о том, какой препарат получит пациент.

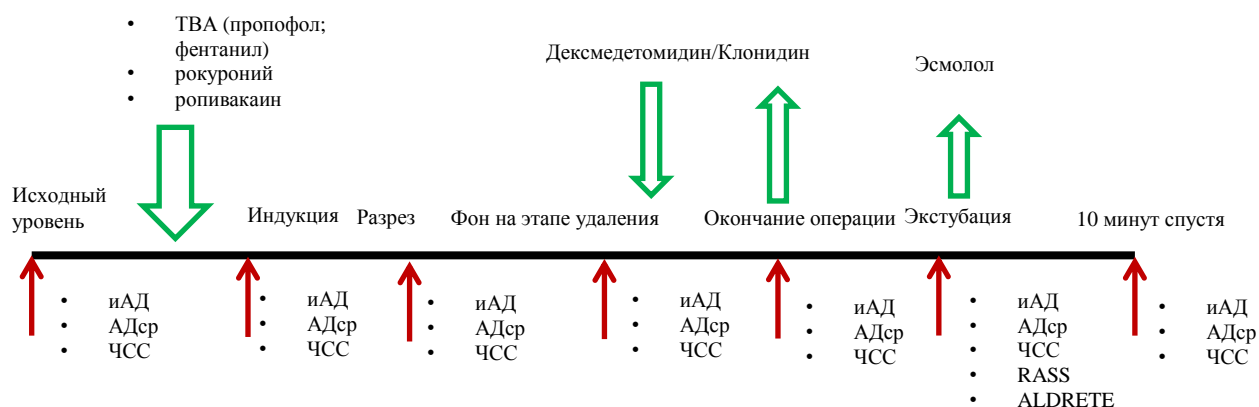


Рисунок 2. Схема анестезиологического обеспечения операции с использованием короткой инфузии дексмететомидина, клонидина или эсмолола на финальной стадии вмешательства

3. Для оценки эффективности предотвращения эпизодов артериальной гипертензии при посленаркозном пробуждении у пациентов повышенного риска было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 2 группы по 20 пациентов с исходной артериальной гипертензией, подлежащих плановому трансфеноидальному удалению аденомы гипофиза. В одной группе пациенты получали инфузию дексмететомидина в дозе 0,5 мкг/кг/час до индукции анестезии, в контрольной группе – инфузию плацебо в эквивалентном объеме физраствора. Схема анестезиологического обеспечения повторяла схему для исследования продленной инфузии. Для оценки уровня нейроэндокринного стресса в интраоперационном периоде дополнительно исследовались уровни маркеров стресса – пролактина и кортизола – перед индукцией анестезии и перед окончанием хирургического вмешательства.

4. Для демонстрации клинической эффективности применения дексмететомидина в качестве адьювантного препарата или основного средства для седации, были приведены 10 клинических наблюдений, в которых режим дозирования препарата мог свободно изменяться анестезиологом в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Этот раздел исследования включал 6

пациентов с метастатическим поражением мозга и первичным очагом в легких и 4 детей, которым проводились малоинвазивные вмешательства в условиях седации.

Первые два раздела составили основу исследовательского проекта. Критерии включения и исключения, профиль проводимой базовой анестезии, а также оцениваемые параметры в этих исследованиях были одинаковыми.

По обоим протоколам в исследование включались совершеннолетние пациенты, которым планировалось проведение первичной краниотомии для удаления супратенториальной опухоли головного мозга. Такой избирательный подход был обусловлен тем, что фоновая инфузия дексметомидина теоретически может спровоцировать гипотензию, что совершенно недопустимо при хирургии сосудистой интракраниальной патологии, и не могло быть одобрено локальным этическим комитетом. Важным условием включения являлся также прогнозируемый перевод пациента после операции в палату пробуждения отделения анестезиологии. Это позволяло врачу, проводившему анестезию и наблюдение пациента в раннем послеоперационном периоде точно фиксировать момент отключения инфузии препаратов, момент пробуждения и экстубации пациента в условиях непрерывного измерения инвазивного АД и исключить процесс транспортировки пациента в ОРИТ, как фактор, влияющий на время и качество послеоперационного пробуждения.

Критериями исключения являлись интраоперационные хирургические осложнения, обуславливающие нестабильность гемодинамики и перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, наличие неврологического дефицита в виде афазии или парезов, сниженного уровня сознания в пред- и послеоперационном периоде, не позволяющий пациенту отвечать на вопросы исследователя, а также отказ пациента от участия в исследовании. В эти исследования, ввиду неэтичности ослепления и риска потенциальных побочных эффектов, также не включались пациенты с выраженной сопутствующей соматической патологией (4 и 5 классов по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists – ASA).

Исходя из перечисленных критериев, в рамках основной части исследования был сформирован пул соматически сохранных пациентов, которые, в зависимости от применяемой схемы инфузии препаратов, были распределены на 5 групп: продленная инфузия дексмететомидина (группа 1), группа плацебо (группа 2), короткая инфузия на финальных этапах операции дексмететомидина (группа 3), клонидина (группа 4) и эсмолола (группа 5). (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных по группам.

группа	N	Схема инфузии исследуемого препарата
1	20	Продленная инфузия дексмететомидина 0,5 мкг/кг/ч
2	20	Продленная инфузия плацебо 0,5 мкг/кг/ч
3	20	Короткая инфузия дексмететомидина 0,5 мкг/кг/ч
4	20	Короткая инфузия клонидина 1мкг/кг/ч
5	20	Короткая инфузия эсмолола 1,5 мкг/кг/ч

Демографические характеристики этих пациентов и исходный соматический статус представлены в таблице 2. Значимых различий между группами по этим показателям не отмечалось, что позволяет сделать вывод о сравнимости групп. Возраст пациентов варьировался в диапазоне от 18 до 70 лет. Сопутствующая патология, если она выявлялась на момент анестезиологического предоперационного осмотра, была компенсированной, адекватность назначенной врачами-специалистами терапия не вызывала сомнений.

Расположение опухолей у пациентов соответствовала супратенториальной локализации, все хирургические вмешательства были произведены в положении пациентов лежа на спине на операционном столе. Значительная часть патологии представлена глиальными опухолями и опухолями менинго-сосудистого ряда, а также метастазами. Структура гистологической природы опухолей и их распределение по группам представлено на рисунке 3.

Специфическая группа из 40 пациентов с исходной артериальной гипертензией была включена в дополнительную часть исследования, где помимо периоперационной гемодинамики исследовался уровень нейроэндокринного стресса.

Оставшиеся 10 пациентов составили принципиально иную группу исследования, в которой скорость введения дексметомидина препарата контролировалась анестезиологом с учетом текущего клинического течения анестезии. Демографические параметры пациентов этих групп будут отражены в соответствующих разделах ниже.

Таблица 2. Распределение пациентов по демографическим признакам и соматическому статусу.

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Количество пациентов	20	20	20	20	20
Возраст (лет)	41,5±13,9	45,9±15	45,8±14,6	46,1±12	48,2±16
Пол (М/Ж)	9/11	6/14	11/9	14/6	9/11
Вес (кг)	75,5±18,9	78,4±19,3	76,2±13	81,4±18	72,5±12
ASA I	6	6	7	8	3
ASA II	13	13	13	12	17
ASA III	1	1	0	0	0

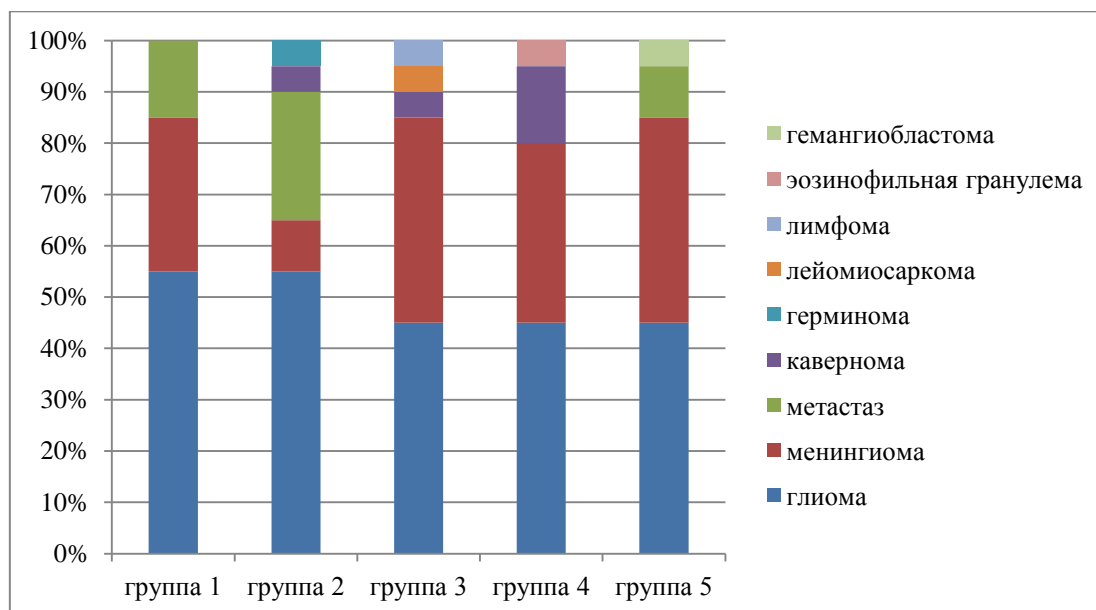


Рисунок 3. Распределение пациентов по гистологической структуре опухолей.

Отбор пациентов для исследования начинался на дооперационном этапе с первичного хирургического и анестезиологического осмотра. В ходе анестезиологического осмотра пациенты оценивались по шкале ASA, информировались о предстоящем исследовании качества послеоперационного пробуждения. В результате беседы исследователь был обязан разъяснить суть исследования, особенности используемых для исследования препаратов, потенциальные положительные эффекты от их применения, а также возможные риски, связанные с их использованием. Пациент информировался о вариантах оценки качества его послеоперационного пробуждения, знакомился со шкалами RASS, ALDRETE и ВАШ. После ознакомления, пациент подписывал добровольное информированное согласие и включался в одно из исследований. Исследователь наблюдал и оценивал пациента в раннем послеоперационном периоде, спустя 6 часов после перевода в палату отделения и на следующие сутки.

Для удобства систематизации и анализа полученных данных, нами была принята периодизация и этапность хирургического вмешательства. Вмешательство состояло из интраоперационного периода (от момента поступления пациента в операционную до окончания бинтования и отключения

инфузии анестетиков) и раннего послеоперационного периода (от момента отключения инфузии анестетиков до двух часов после экстубации). Интраоперационный период состоял из начальных этапов (включающих в себя индукцию анестезии с интубацией трахеи, разрез мягких тканей и скелетирование кости), основного этапа удаления опухоли и гемостаза, и финальных этапов (включающих в себя ушивание твердой мозговой оболочки, установку костного лоскута и ушивание мягких тканей). Ранний послеоперационный период включал в себя этап транспортировки в палату пробуждения, период пробуждения и экстубации, а также наблюдение в течение двух часов после экстубации.

Для оценки качества послеоперационного пробуждения использовались специализированные шкалы. Непосредственно перед экстубацией исследователь оценивал пациента по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Этот инструмент используется в отделениях интенсивной терапии для описания степени агрессии больного или уровня глубины седации. Шкала предполагает выставление цифровой оценки в диапазоне значений от -5 до +4, каждое из которых соответствует состоянию пациента (Таблица 3) [176]. После экстубации пациент оценивался аналогичным образом по модифицированной шкале ALDRETE, что демонстрировало качество посленаркозного пробуждения. Данная шкала предполагает комплексную оценку состояния пациента по следующим критериям: двигательная активность, характеристика дыхания, уровень артериального давления, уровень сознания и сатурация (Таблица 4).

Таблица 3. Шкала возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) [176].

Баллы	Термин	Описание
+4	Агрессивен	Больной агрессивен, воинственен, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала
+3	Крайне возбужден	Тянет или удаляет трубки и катетеры или имеет агрессивное поведение по отношению к медицинскому персоналу
+2	Возбужден	Частые нецеленаправленные движения и\или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
+1	Беспокоен	Взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные
0		Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонлив	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд
-2	Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза меньше чем через 10 секунд
-3	Умеренная седация	Любое движение, но не зрительный контакт, в ответ на голос
-4	Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть движения в ответ на физическую стимуляцию
-5	Отсутствие пробуждения	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

Таблица 4. Модифицированная шкала ALDRETE [25].

Критерий	Балл
<p>Двигательная активность – способность двигаться по команде:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 конечностями <input type="checkbox"/> 2 • 2 конечностями <input type="checkbox"/> 1 • Не двигается <input type="checkbox"/> 0 	
<p>Дыхание:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Способность дышать глубоко и сильно свободно кашлять <input type="checkbox"/> 2 • Диспноэ, ограничение дыхания <input type="checkbox"/> 1 • Апноэ <input type="checkbox"/> 0 	
<p>Кровообращение – в сравнении с предоперационным уровнем АД:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\pm < 20$ мм.рт.ст. <input type="checkbox"/> 2 • $\pm 20-50$ мм.рт.ст. <input type="checkbox"/> 1 • $\pm > 50$ мм.рт.ст. <input type="checkbox"/> 0 	
<p>Сознание:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полностью проснулся <input type="checkbox"/> 2 • Говорит с трудом <input type="checkbox"/> 1 • Не отвечает <input type="checkbox"/> 0 	
<p>Сатурация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поддерживает $SpO_2 > 92\%$ при дыхании воздухом <input type="checkbox"/> 2 • Требуется инсуффляция O_2 для поддержания $SpO_2 > 90\%$ <input type="checkbox"/> 1 • $SpO_2 < 90\%$ даже при инсуффляции O_2 <input type="checkbox"/> 0 	

Для оценки послеоперационной боли использовалась визуально – аналоговая шкала (ВАШ). Она представляет собой отрезок длиной 10 см (100 мм)

на котором пациент отмечает уровень своей боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли - 0, конечная - невыносимую боль - 10. Считается, что величина боли при отметке до 2 баллов соответствует слабой боли, до 4 баллов — умеренной, до 6 баллов — сильной, до 8 баллов — сильнейшей и до 10 см — невыносимой боли. В данной работе ВАШ представлял собой двустороннюю линейку. Пациенту демонстрировалась одна сторона линейки, которая представлена на рисунке 4.

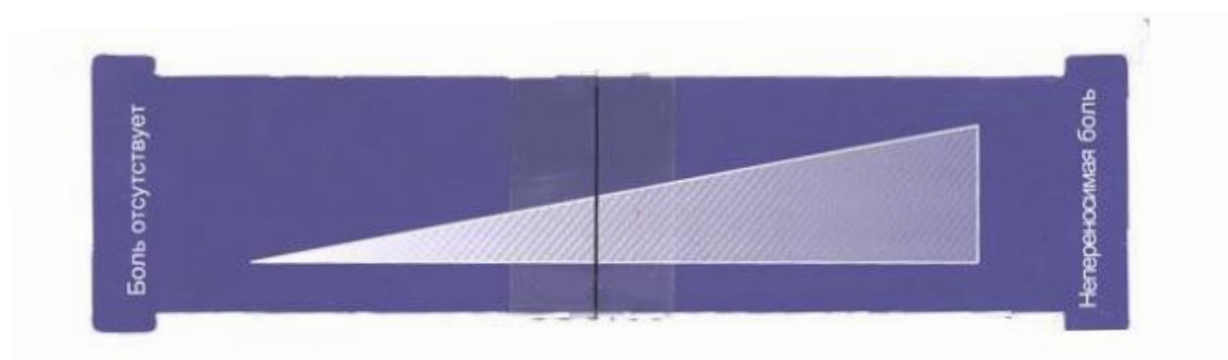


Рисунок 4. Сторона визуально-аналоговой шкалы боли, демонстрируемая пациенту.

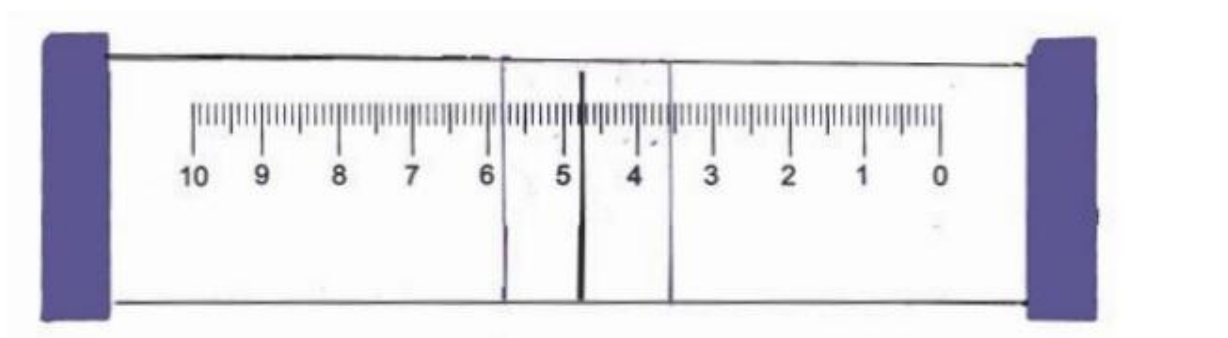


Рисунок 5. Сторона визуально-аналоговой шкалы боли, обращенная к исследователю.

Пациенту предлагалось оценить уровень своей боли в диапазоне от полного её отсутствия до непереносимой боли и самостоятельно указать поперечной перемещаемой меткой на данном треугольнике свои ощущения. На другой стороне линейки, которая представлена на рисунке 4, исследователь регистрировал численные значения в диапазоне от 0 до 10, соответствующие показаниям пациента. Оценка боли выполнялась через 2 часа, через 6 часов и

через сутки после пробуждения. Одновременно оценивались также факт наличия послеоперационной тошноты и рвоты, а также наличие или отсутствие послеоперационного неврологического дефицита, затрудняющего двигательную активность.

Во время анестезии, а также по ходу раннего послеоперационного периода производилось измерение артериального давления инвазивным методом, что позволяло в реальном времени регистрировать изменение параметров гемодинамики, и своевременно их фиксировать. Система для прямого мониторинга АД состояла из артериального катетера, магистрали-переходника, и датчика давления (рисунки 6 и 7). Параметры гемодинамики (АД систолическое, АД диастолическое, ЧСС, среднее АД) фиксировались на этапах поступления в операционную, индукции анестезии, кожного разреза, основного этапа операции, окончания операции, пробуждения и экстубации, а также спустя 10 минут после экстубации. Во время травматичных этапов вмешательства (интубация трахеи, разрез, пробуждение и экстубация), которые имели продолжительность во времени, и высокую вариабельность гемодинамических параметров, инвазивное АД позволяло зафиксировать наибольшее пиковое значение показателя, которое и было занесено исследователем в протокол. Помимо собственно гемодинамических параметров, в протоколе фиксировалось применение вазоактивных препаратов, эпизоды бради\тахикардии, активация вспомогательных режимов ИВЛ.



Рисунок 6. Датчик давления.



Рисунок 7. Артериальный катетер.

Схема базового анестезиологического обеспечения являлась стандартной для нашей клиники, представляла собой тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола и фентанила. Пациент прибывал в операционную без фармакологической премедикации, если это было возможно и безопасно (см. Рис. 1,2). Ему устанавливался периферический венозный катетер, обеспечивался стандартный интраоперационный мониторинг (ЭКГ, пульсоксиметрия, термометрия, монитор Philips MP70 (Голландия), дополненный мониторингом глубины анестезии (BIS - модуль). До индукции анестезии пациенту устанавливался артериальный катетер в лучевую артерию недоминантной руки, после проведения фотоплетизмографического теста, для исключения возможных нарушений перфузии кисти. Датчик давления устанавливался и калибровался на уровне наружного слухового прохода пациента, что соответствует уровню Виллизиева круга. Миоплегия обеспечивалась рокурония бромидом, восстановление нейромышечной проводимости контролировалось датчиком ТОФ. После установки системы для жесткой фиксации головы и разметки хирургического доступа проводилась инфильтрационная анестезия линии кожного разреза 0,75% раствором ропивакаина.

После окончания наблюдения копия протокола анестезии приобщалась к протоколу исследования, в котором фиксировались все указанные выше показатели (Рис. 8).

Ф.И.О.	Возраст	пол	вес	ASA	№ истории	№ конверта
	55	Ж	60	II		

Гемодинамические показатели	Исходный уровень	Индукция	Разрез	Фон на этапе удаления	Окончание операции	Пробуждение и экстубация	10 минут после экстубации
иАД Систолическое	145	125	130	110	120	135	130
иАД Диастолическое	90	80	75	65	70	80	70
иАДср	108	95	93	80	87	98	90
ЧСС	115	90	70	75	75	90	80

Длительность операции (мин)	Суммарная доза пропофола (мг)	Суммарная доза фентанила (мг)	Объем инфузионной терапии (мл)	Объем кровопотери (мл)	Адьювантные препараты (гипо\гипертензивные)
220	1000	0,3	600	200	—

Эпизоды повышения BIS>60	—
Эпизоды брадикардии (ниже 50 уд\мин)	—
Эпизоды тахикардии (выше 110 уд\мин)	—
Эпизоды гипотонии (иАД сис меньше 80мм.рт.ст)	—
Эпизоды гипертензии (иАД сис выше 150мм.рт.ст)	—
Активация вспомогательных режимов ИВЛ (SIMV-PS\PSV)	—
Кашель при бинтовании головы	—

Время отключения пропофола	12 ¹⁵
Время экстубации	12 ²⁵
Балл по RASS	0
Балл по Aldrete	10
Примечания: беспокойство, бурная реакция на трубку и т.д.	

	2 часа после экстубации	6 часов после экстубации	Следующие сутки
ВАШ	1	1	1
ПОТР			
Способность себя обслуживать	пробужден гемипарез	пробужден гемипарез	—

Рисунок 8. Образец заполненного протокола исследования.

Данный протокол состоит из 6 частей. Первый раздел содержит паспортные и демографические данные пациента, включенного в исследование. Вторая часть отражает параметры гемодинамики пациента, на всех интересующих нас этапах операции и послеоперационного пробуждения. Далее – параметры самой нейрохирургической операции: ее длительность, расход препаратов, инфузионная нагрузка и величина кровопотери, применение вазоактивных препаратов. Следующий раздел включает описание интраоперационных эпизодов гемодинамической нестабильности, а также критических инцидентов, способных повлиять на системную и внутричерепную гемодинамику. К ним относятся эпизоды кашля и десинхронизации с аппаратом ИВЛ во время бинтования головы: когда голова пациента снимается с системы жесткой фиксации, интубационная трубка может сместиться в трахею и вызвать рефлексорный кашель, что способно привести к росту ВЧД, артериального давления и ЧСС. Этот феномен является первым потенциально опасным для нейрохирургического пациента событием послеоперационного периода. Пятый раздел характеризует параметры послеоперационного пробуждения: время пробуждения, оценку качества пробуждения по шкалам, а также субъективную оценку пробуждения самим анестезиологом, включающую в себя бурную реакцию пациента на трубку в виде выраженного кашля, беспокойства, что является еще одним критическим инцидентом послеоперационного периода. В последнем разделе фигурируют данные о послеоперационной боли, тошноте и рвоте в течение первых суток после операции, а также изменение функционального статуса пациента. Функциональный статус оценивался по факту развития ограничений в жизнедеятельности, которые отмечает сам пациент после вмешательства.

Статистическая обработка.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона.

Глава 3. Результаты исследования.

3.1 Влияние продленной инфузии дексмететомидина на гемодинамическую стабильность во время нейрохирургических операций.

Для оценки влияния продленной инфузии дексмететомидина в качестве адьювантного препарата на течение интраоперационного периода следует обратиться к сравнению пациентов первых двух групп. Разобраться работает ли в принципе этот дополнительный компонент анестезиологического обеспечения нам помогло проведение двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования.

Следует оговориться, что само определение понятия «стабильность» является достаточно философским, а в контексте интраоперационной гемодинамики и управлением ей – оставляет больше вопросов, чем ответов. Для того чтобы внести ясность в дальнейшее обсуждение, определимся с основными понятиями. С развитием клинической анестезиологии теоретическая разработка и практическое освоение методов, обеспечивающих стабильную работу сердечно-сосудистой системы в интраоперационных условиях привело к формированию понятия гемодинамической стабильности, как основной задачи управления кровообращением. Стабильность подразумевает способность системы функционировать, не изменяя собственную структуру. Однако даже в отсутствие внешних воздействий гемодинамические параметры испытывают некоторые флуктуации, что характерно для биологических систем [15]. Таким образом, абсолютной гемодинамической стабильности не существует, а для того чтобы оценить колебания интраоперационной гемодинамики введем 20-процентное допущение изменения параметров артериального давления и частоты сердечных

сокращений от средних значений, превышение которого в нашем проекте будет считаться гемодинамической нестабильностью.

Изменение параметров интраоперационной гемодинамики по двум группам представлена в таблице 5 в виде процента изменения артериального давления от исходной точки с соответствующим знаком. Кроме того эта таблица содержит информацию о числе пациентов, соответствующих одному из векторов изменения гемодинамики в сторону гипер- или гипотензии (в скобках – количество случаев превышения 20%-ного порога изменения АД). Изменения АД представлены на трех временных отрезках интраоперационного периода от момента поступления пациента в операционную и до разреза. В дальнейшем обсуждении тренд снижения АД мы будем называть «гиподинамией», повышения АД – «гипердинамией». «Артериальной гипертензией» мы считали абсолютный уровень систолического давления более 140 мм. рт. ст. и\или диастолического выше 90 мм. рт. ст.

Таблица 5. Параметры гемодинамики по ходу операции в группах 1 и 2.

Группа	Вариант изменения АД (в скобках – эпизоды более 20%)	Исходный уровень - индукция	Индукция – разрез	Исходный уровень - разрез
Группа 1 Дексмететомидин	Среднее значение по группе (%)	-8,9	-7.1	-14.7
	Гипердинамия (n)	4(0)	5(1)	5(2)
	Гиподинамия (n)	16(3)	14(3)	15(11)
	Не изменилось(n)	0	1	0
Группа 2 Плацебо	Среднее значение по группе (%)	-13,8	-12,3	-24.8
	Гипердинамия (n)	4(0)	5(0)	1(1)
	Гиподинамия (n)	15(7)	14(8)	19(14)
	Не изменилось (n)	1	1	0

После индукции анестезии в обеих группах наблюдалась тенденция к гиподинамии ($p < 0,05$), однако, в группе пациентов, получающих дексмететомидин, постиндукционное снижение артериального давления было менее выражено (8,9% против 13,8% в группе плацебо). К моменту совершения хирургического разреза гиподинамический тренд сохранялся ($p < 0,05$), но в группе дексмететомидина он снова был менее выражен (7,2% против 12,3%). Если проследить глобальное изменение значений АД от поступления в операционную

до хирургического разреза – разница в гиподинамии между двумя группами наиболее очевидна (14,7% против 24,8%), что соответствует статистической достоверности.

На трех временных отрезках начальных этапов оперативного вмешательства пациенты двух групп распределились по стабильности параметров гемодинамики следующим образом: (см. таблицу 6).

Таблица 6. Распределение пациентов со стабильными параметрами гемодинамики на начальных этапах операций.

	Исходный уровень – индукция (n)	Индукция – разрез (n)	Исходный уровень – разрез (n)
Группа 1 Дексмедетомидин	17 (85%)*	15 (75%)	6 (30%)
Группа 2 Плацебо	13 (65%)*	12 (60%)	5 (25%)

*отмечены значения, соответствующие $p < 0,05$

Значения параметров гемодинамики в конце операции в первых двух группах представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Параметры гемодинамики на финальных этапах операции в группах 1 и 2.

Группа	Вариант изменения АД (в скобках – эпизоды более 20%)	Окончание операции - экстубация	Экстубация – 10 минут спустя	Окончание операции – 10 минут после экстубации
Группа 1 Дексмететомидин	Среднее значение по группе (%)	12,7	-4,0	7,1
	Гипердинамия (n)	16(5)	7(1)	16(2)
	Гиподинамия (n)	4	13(3)	4
	Не изменилось(n)	0	0	0
Группа 2 Плацебо	Среднее значение по группе (%)	16,8	-1,9	13,2
	Гипердинамия (n)	17(10)	6(2)	15(7)
	Гиподинамия (n)	3(1)	11(2)	5
	Не изменилось (n)	0	3	0

На окончательных этапах операции прослеживается явный позитивный гемодинамический тренд в обеих группах, а именно - отсутствие выраженного симпатического ответа на пробуждение и экстубацию. Подъем среднего артериального давления в момент экстубации в обеих группах не превысил 20% в среднем по каждой группе. Внутри групп изменения цифр среднего

артериального давления при использовании критерия Уилкоксона были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Тем не менее, в группе 2 процент увеличения АД на этапе экстубации был выше (16,8% против 12,7%). При этом, при сравнимом количестве пациентов, отвечающих на пробуждение гипердинамией, на этапе экстубации только 5 пациентов (25%) в группе 1 превышали 20%-ный рубеж, против 10 (50%) в группе 2. Если рассмотреть изменение АД от момента экстубации до 10 минут после нее, то пациенты группы 2 также демонстрируют тенденцию к сохранению гипердинамического тренда, тогда как в группе дексметомидина цифры артериального давления начинают снижаться. В общем плане от момента окончания операции до момента истечения 10 минут после экстубации тренд выглядит следующим образом: у пациентов группы 1 повышение АД менее выражено (7,1% против 13,2%), а в группе плацебо гипердинамия с превышением 20% рубежа наблюдалась в семи случаях.

На трех временных отрезках окончательных этапов оперативного вмешательства пациенты двух групп распределились по стабильности параметров гемодинамики следующим образом (см. таблицу 8).

Таблица 8. Распределение пациентов по стабильности параметров гемодинамики на окончательных этапах операций.

	Окончание операции – экстубация (n)	Экстубация – 10 минут спустя (n)	Окончание операции – 10 минут после экстубации (n)
Группа 1 Дексметомидин	15 (75%)*	16 (80%)	18 (90%)*
Группа 2 Плацебо	9 (45%)*	16 (80%)	13 (65%)*

*отмечены значения соответствующие $p < 0,05$

Артериальную гипертензию в абсолютных значениях (цифры артериального давления более 140/90 мм.рт.ст) в группе 1 на этапе пробуждения и экстубации - имели лишь двое пациентов и 1 пациент – спустя 10 минут; в группе 2 – восемь пациентов на этапе экстубации и пятеро спустя 10 минут ($p < 0,05$) (см. рис. 15).

Динамика значений среднего АД и ЧСС в интраоперационном периоде представлена на рисунках 9 и 10.

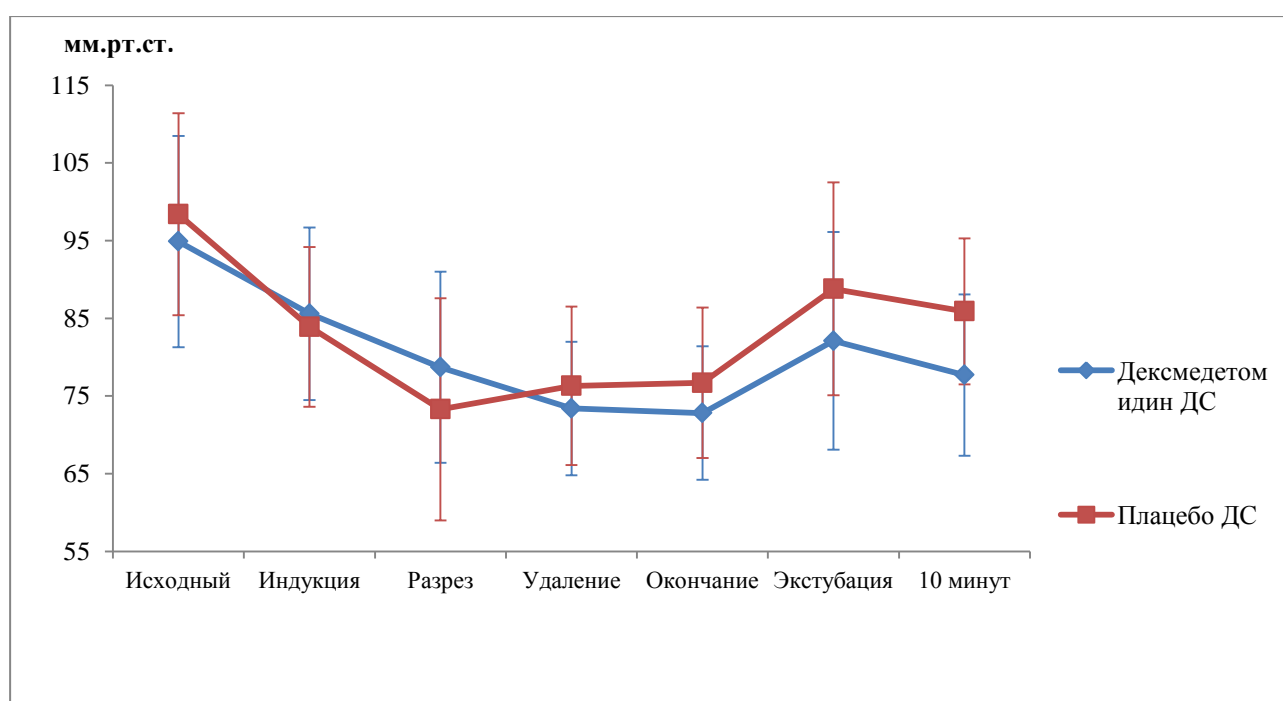


Рисунок 9. Динамика среднего АД в группах 1 и 2.

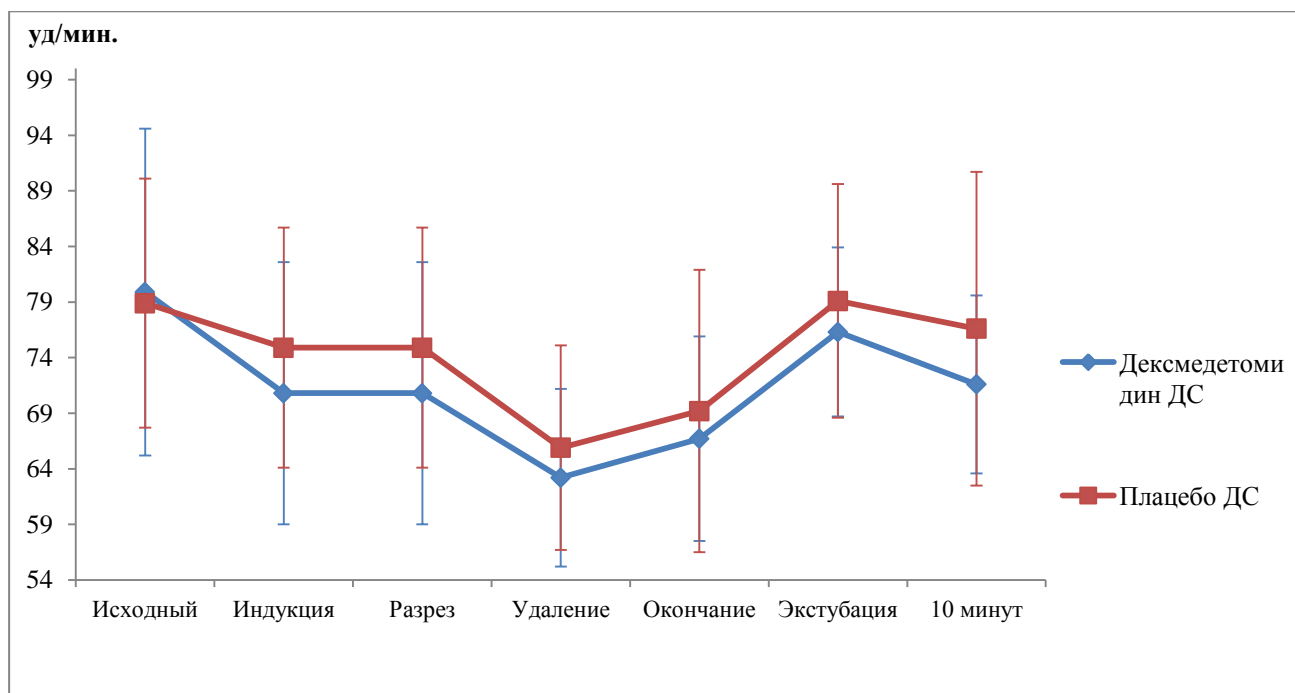


Рисунок 10. Динамика ЧСС в группах 1 и 2.

Как видно из рисунка 10, в группе дексмедетомидина значения ЧСС на всем протяжении вмешательства оказывались ниже чем в группе плацебо, тем не менее стойкой брадикардии менее 50 ударов в минуту ни в одном наблюдении отмечено не было. В трех наблюдениях в группе 1 отмечались эпизоды срабатывания тревоги монитора при ЧСС менее 50 ударов в минуту. Максимальные значения ЧСС во время травматичных этапов операции наблюдались в группе пациентов, получающих плацебо.

3.2 Влияние дексмететомидина на показатели гемодинамики финальных этапов операции и качество посленаркозного пробуждения после нейрохирургических вмешательств.

Пробуждение и ранний послеоперационный период особенно важны для нейрохирургических пациентов, поскольку нестабильность гемодинамики в этот период является одним из факторов риска развития тяжелых послеоперационных осложнений, прежде всего, острых послеоперационных гематом. Влиянию дексмететомидина на качество пробуждения и течение раннего послеоперационного периода посвящена вторая часть нашего исследовательского проекта.

По данным литературы, существует несколько схем интраоперационного применения центральных α_2 -адреноагонистов для обеспечения «качественного» пробуждения. Kim et al. в своей статье опубликовали опыт применения фоновой инфузии дексмететомидина при интракраниальных нейрохирургических операциях [115]. Однако оказалось, что не только непрерывная фоновая инфузия на всем протяжении операции, но и добавление дексмететомидина в самом конце ее, в течение даже 5 минут, стабилизирует гемодинамику и создает условия для комфортной экстубации и раннего восстановления, о чем свидетельствуют данные работы Turan et al. [199].

Обращаясь к результатам, полученным при сопоставлении трех групп, включавших короткую инфузию препаратов, следует отметить, что существенной разницы по динамике изменений артериального давления на этапах окончания операции, экстубации и 10 минут спустя выявлено не было, гемодинамический тренд выглядит очень схожим, а число пациентов со стабильной гемодинамикой не является статистически отличающимся (см. таблицу 9).

Таблица 9. Параметры гемодинамики на финальных этапах операции в группах 3,4 и 5.

Группа	Вариант изменения АД (в скобках – эпизоды более 20%)	Окончание операции - экстубация	Экстубация – 10 минут спустя	Окончание операции – 10 минут после экстубации
Группа 3 Дексмедетомидин	Среднее значение по группе (%)	13,9	-2,5	10,2
	Гипердинамия (n)	15(8)	8(0)	18(6)
	Гиподинамия (n)	5(0)	10(2)	2
	Не изменилось(n)	0	2	0
Группа 4 Клонидин	Среднее значение по группе (%)	13,5	0,6	13,8
	Гипердинамия (n)	15(7)	9(0)	17(6)
	Гиподинамия (n)	5(0)	9(0)	3
	Не изменилось (n)	0	2	0
Группа 5 Эсмолол	Среднее значение по группе (%)	17,2	-0,2	16,4
	Гипердинамия (n)	18(9)	10(1)	17(10)
	Гиподинамия (n)	1(0)	9(0)	3
	Не изменилось(n)	1	1	0

При анализе среднего артериального давления, выявляется самый надежный «антигипертензивный» агент - дексмедетомидин (см. Рис. 11).

На рисунках дополнительно отображены значения исходного уровня и индукции анестезии для оценки общего гемодинамического профиля в каждой из групп.

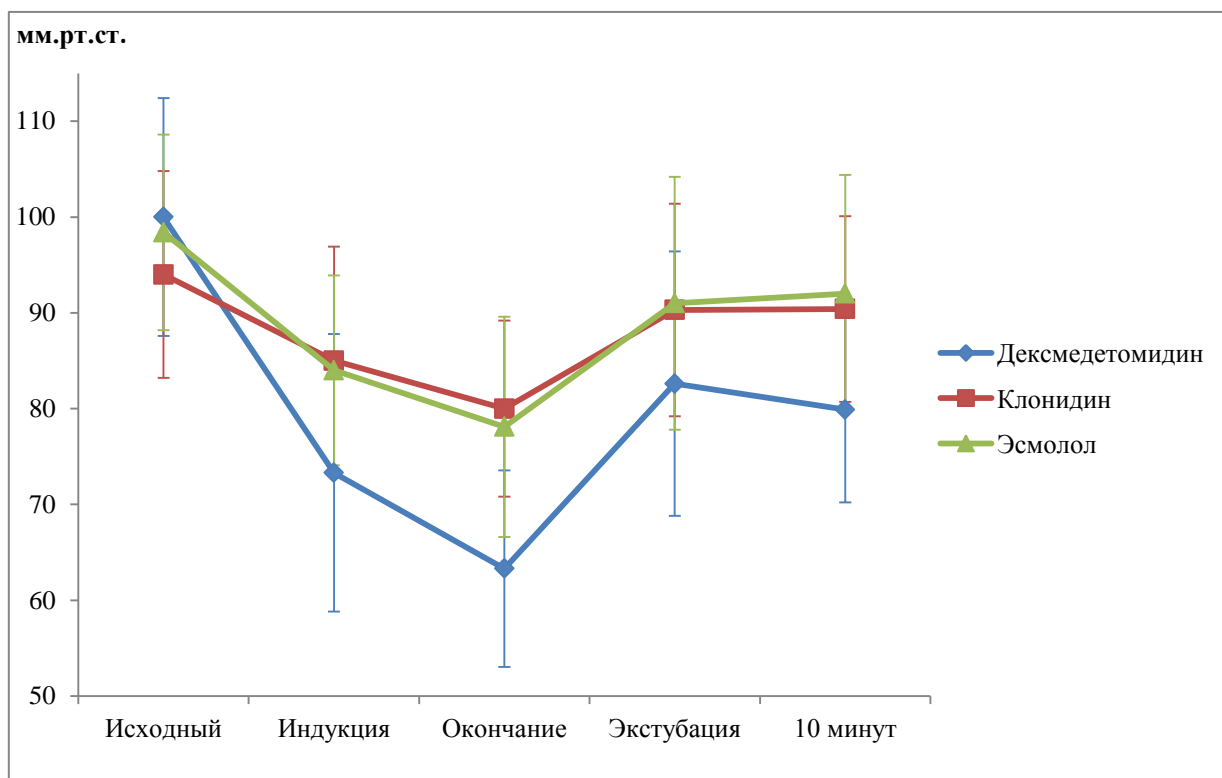


Рисунок 11. Динамика среднего АД в группах 3,4 и 5.

Значения среднего АД на этапах экстубации и 10 минут после нее у пациентов в группе 3 были ниже на 10 мм.рт.ст., чем в группах 4 и 5. Кроме того, после экстубации наблюдался тренд к снижению артериального давления в группе дексмететомидина, в отличие от эсмолола и клофелина. Не вполне ясной представляется тенденция к гипотензии от начала операции до ее завершения именно в группе дексмететомидина. Очевидно, однако, что с влиянием препарата это связывать не стоит, так как его инфузия начиналась уже на финальных этапах.

Параметры частоты сердечных сокращений в средних значениях по группам не имели статистически значимого различия, тем не менее, у пациентов, получающих инфузию эсмолола, наблюдалась самая большая вариативность значений на этапе экстубации (78,3 уд/мин, $SD \pm 16,8$), что в абсолютных числах

соответствует самым высоким цифрам ЧСС на этом этапе во всех 5 группах (см. рисунок 12).

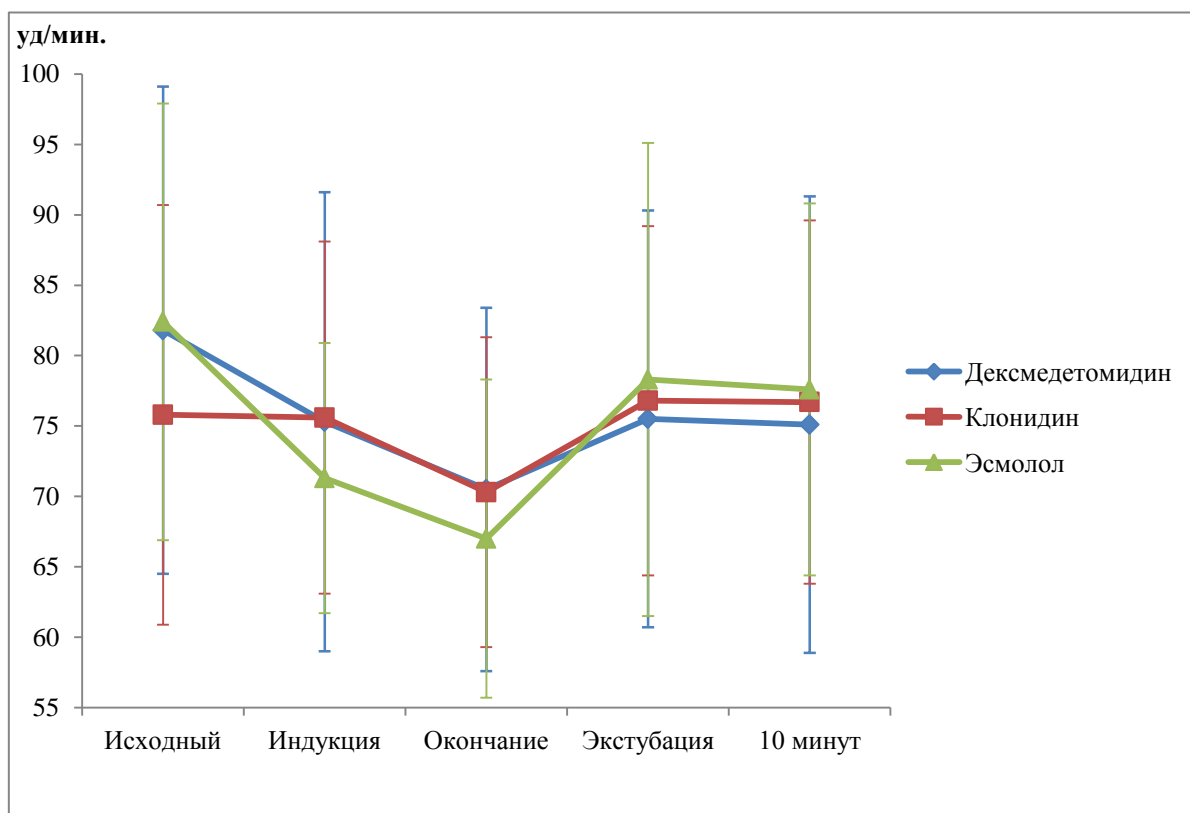


Рисунок 12. Динамика ЧСС в группах 3, 4 и 5.

Подобный результат в группе пациентов, получающих бета-блокаторы можно объяснить тем, что подбор эффективной дозы препарата для каждого пациента должен быть сугубо индивидуальным, ориентируемым не только на массу тела, но и на клинический эффект.

Данные по гемодинамическим изменениям во всех пяти рассматриваемых нами группах суммированы на рисунках 13 и 14.

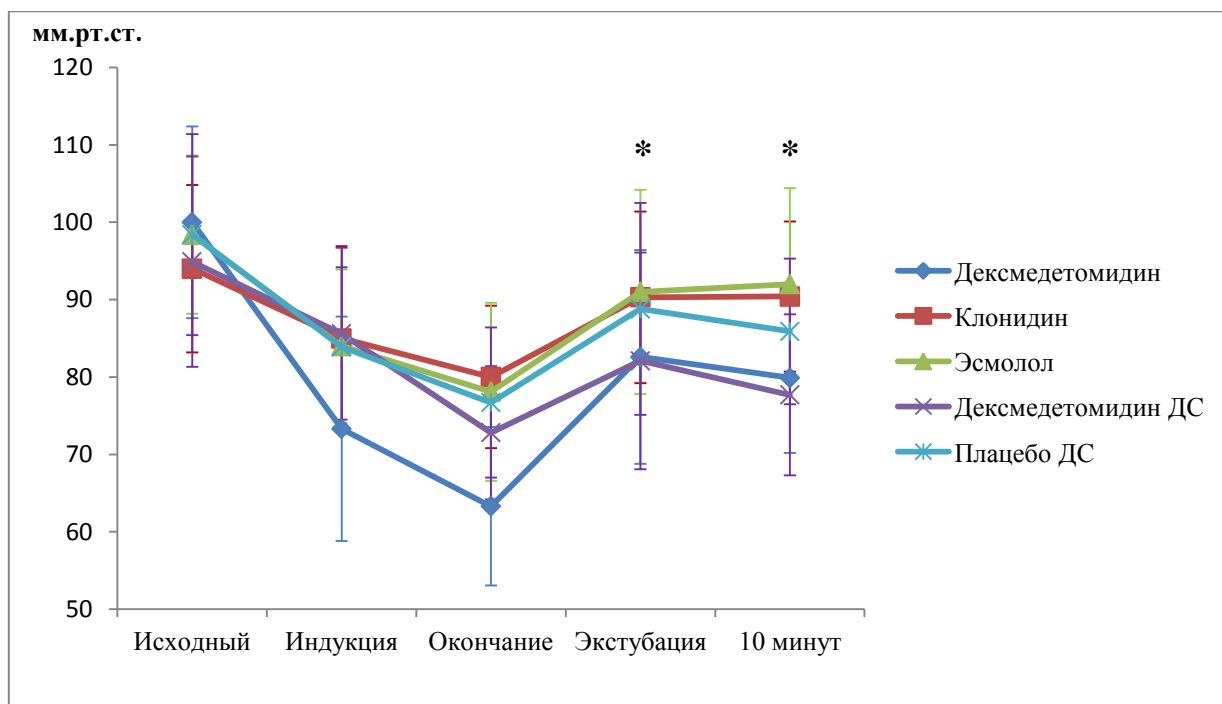


Рисунок 13. Динамика среднего АД в раннем послеоперационном периоде по группам.

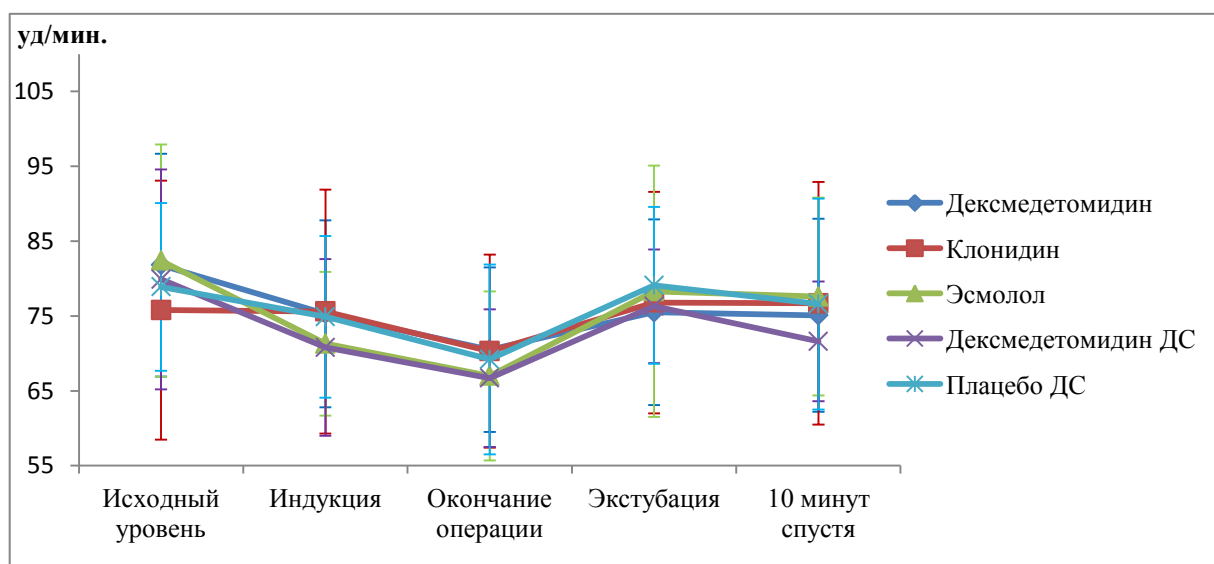
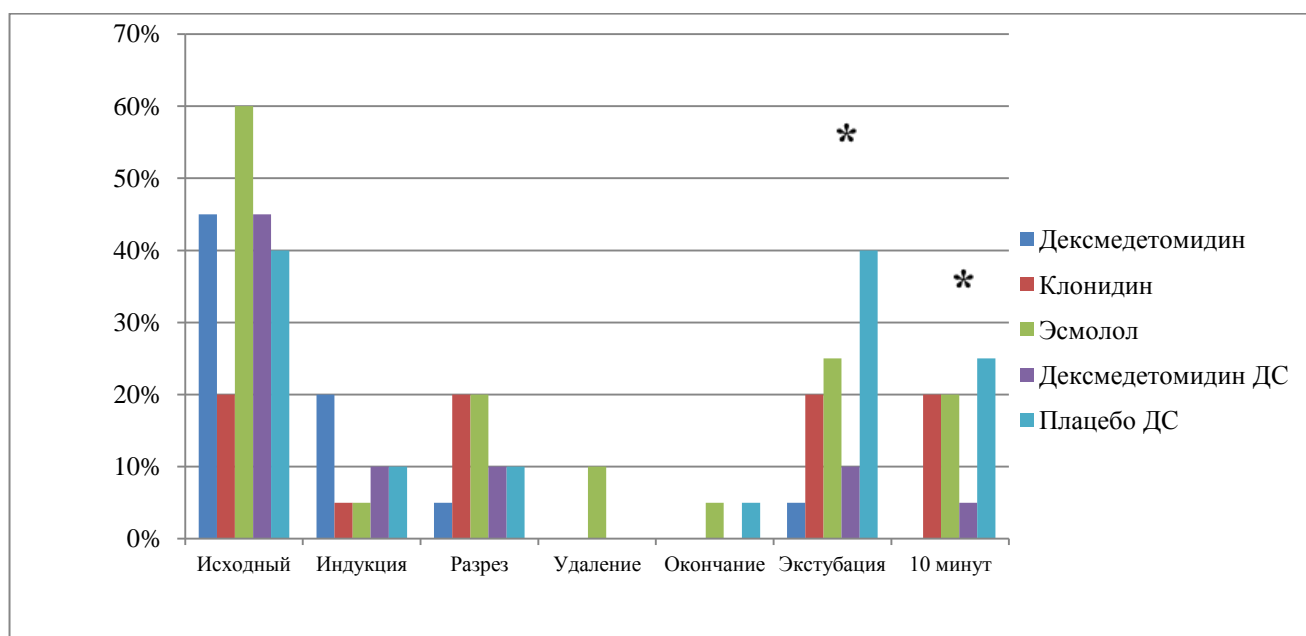


Рисунок 14. Динамика ЧСС в раннем послеоперационном периоде по группам.

Если проанализировать параметры гемодинамики на финальных этапах операций в двух группах, где пациенты получали дексмедетомидин, то можно

увидеть явную схожесть результатов в них. Значения среднего АД на этапе пробуждения и экстубации оказываются в среднем на 10 мм. рт. ст. ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо ($p < 0,05$). Значения ЧСС также объяснимо ниже в группах 1 и 3, что вполне ожидаемо (см. рисунок 12).

Важнейшим результатом, полученным в ходе сопоставления параметров гемодинамики среди пациентов всех групп, является тот факт, что использование дексмедетомидина при любом исследуемом режиме введения достоверно снижает частоту развития артериальной гипертензии на этапе посленаркозного пробуждения. А при более детальном анализе можно сделать вывод о явном преимуществе дексмедетомидина в нивелировании гипертензионных реакций, что особенно проявляется именно в ситуации продленной инфузии. Так, процент пациентов с АГ в группах 1 и 3 оказался самым низким во время экстубации и 10 минут спустя, что особенно контрастирует с группой плацебо (Рис. 15). Разница в полученных значениях соответствует критериям статистической значимости ($p < 0,05$).



*отмечены этапы, где разница в значениях АД соответствует $p < 0,05$

Рисунок 15. Распределение пациентов с артериальной гипертензией среди всех групп.

Возможность провести максимально ранний неврологический контроль после операции нельзя недооценивать в свете своевременного выявления возможных хирургических осложнений. На время пробуждения, помимо хирургических аспектов, конечно же, влияет фармакологическая нагрузка. Среди пациентов нашего исследования были получены следующие данные по времени послеоперационного пробуждения (Таблица 11).

Таблица 11. Сравнение групп по длительности пробуждения.

Группа	Дексмедето мидин ДС Группа 1	Плацебо ДС Группа 2	Дексмедето мидин Группа 3	Клонидин Группа 4	Эсмолол Группа 5
Время пробуждения (мин)	23,9±10,4*	14,9±7,2*	30,8±35,4	27,1±22,7*	15,6±9,3
Менее 10 мин (n)	4 (20%)	9 (45%)	4 (20%)	5 (25%)	8 (40%)
От 10 до 30 мин (n)	10 (50%)	11 (55%)	8 (40%)	8 (40%)	10 (50%)
Более 30 мин (n)	6 (30%)*	0*	8 (40%)*	7 (35%)*	2 (10%)*
Бурная экстубация (n)	1 (5%)	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	7 (35%)
Расход пропофола (мг/кг/час)	5,3	5,4	5,7	5,9	5,1
Расход фентанила (мкг/кг/час)	1,45*	1,6*	1,95*	2,1	2,0

*отмечены значения соответствующие $p < 0,05$

Расход пропофола между двумя группами дексметомидина значимо не различался (5,3 мг/кг/час и 5,7 мг/кг/час в группах 1 и 3 соответственно), однако, статистически достоверная разница была отмечена в величине расхода фентанила (1,45 мкг/кг/час, 1,6 мкг/кг/час и 1,95 мкг/кг/час в группах 1, 2 и 3 соответственно). Это можно объяснить тем, что фоновая инфузия дексметомидина позволяет сократить количество вводимого фентанила за счет стабилизации гемодинамики и отсутствия подъемов АД на хирургические манипуляции. Средняя доза опиоидов, равная 1,45 мкг/кг/час в группе 1 оказалась самой низкой, среди всех групп.

Разница во времени пробуждения не достигла статистической значимости среди всех групп. Разница между временем пробуждения пациентов, получающих продленную инфузию дексметомидина и плацебо составляет в среднем 10 минут. В группах 2 и 5 практически 90% пациентов проснулись в течение первых 30 минут после отключения пропофола, а в группах 1, 3 и 4, где присутствовали альфа-2-адреноагонисты – 70%, 60% и 65% соответственно, что является хорошим результатом. Обращает на себя внимание тот факт, что в группах 1, 3 и 4 было достоверно больше пациентов с замедленным пробуждением более 30 минут. Очевидно, что дополнительный седативный эффект имеет место при использовании альфа-2адреноагонистов в комплексе с основными препаратами. Но при статистическом анализе полученных результатов значимая корреляционная связь между расходом фентанила и временем пробуждения среди групп получена не была. Что нельзя сказать про влияние пропофола. Так, в группах 1 и 3 влияние расхода гипнотиков на время пробуждения достигло статистической значимости и значительной корреляционной связи ($r_{xy} > 0,3$ и $p < 0,05$). В группе 4 значения корреляции были пограничными.

При анализе качества пробуждения по шкале RASS значимой разницы между группами нами отмечено не было (Рисунок 16).

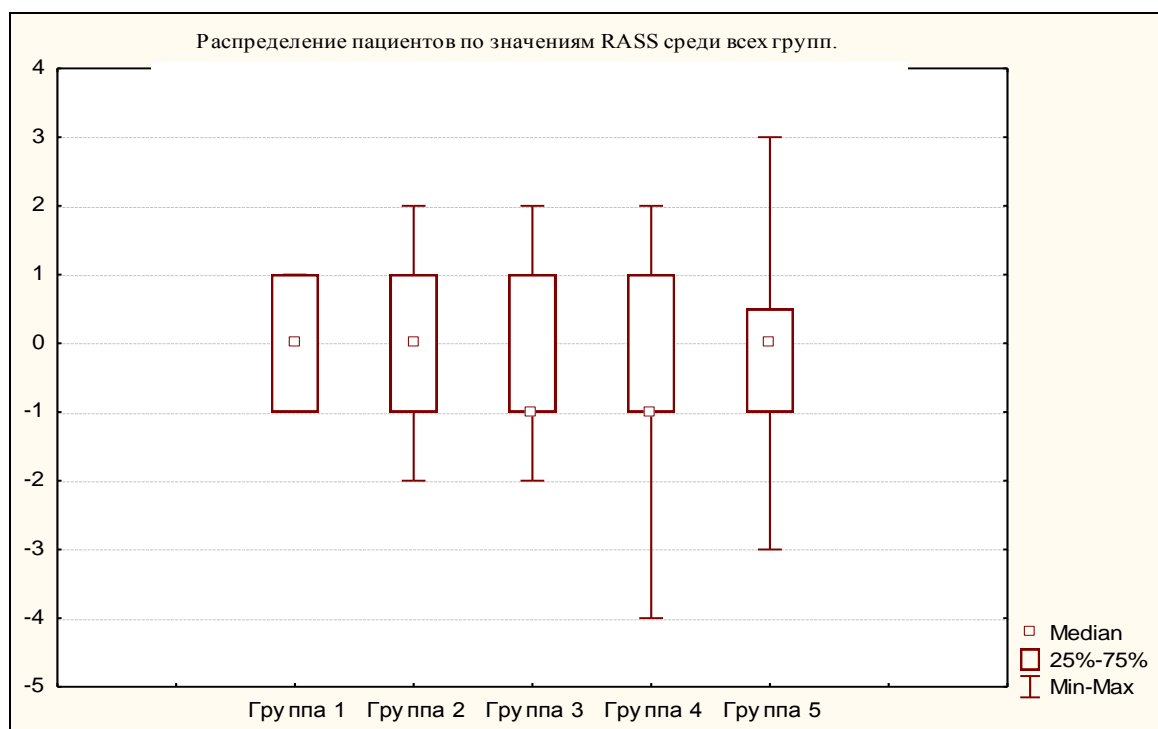


Рисунок 16. Значения RASS во всех группах.

Таблица 12. Распределение пациентов с оптимальным качеством пробуждения среди всех групп.

Группа	Дексмететомидин ДС Группа 1	Плацебо ДС Группа 2	Дексмететомидин Группа 3	Клонидин Группа 4	Эсмолол Группа 5
RASS от -1 до +1	20 (100%) *	18 (90%)	15 (75%) *	16 (80%)	16 (80%)
RASS менее -1 и более +1	0*	2 (10%)	5 (25%)*	4 (20%)	4 (20%)
Бурная экстабуция	1 (5%) *	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	7 (35%) *

*отмечены группы, где разница в значениях соответствует $p < 0,05$

3.3 Обсуждение обоснованности рутинного использования инфузии дексмететомидина в качестве компонента анестезии у пациентов при краниотомии.

В основе нашего исследования лежала оценка эффективности инфузии дексмететомидина, как препарата с выраженной симпатолитической активностью, для предотвращения развития патофизиологического ответа организма на периоперационный стресс. Одними из мощнейших ноцицептивных стимулов активирующих симпатическую систему на ранних этапах операции, чей ответ реализуется клинически в виде увеличения значений артериального давления и частоты сердечных сокращений, являются ларингоскопия и интубация трахеи. Эти изменения достигают своего пика сразу после интубации и могут длиться еще в течение 5-10 минут. Особенно чувствительны к подобной симпатической активации пациенты, которые скомпроментированы по сердечно-сосудистой патологии. У них это может закончиться жизнеугрожающими осложнениями в виде острого коронарного синдрома и ишемических повреждений миокарда [179]. Существуют различные способы профилактики такой прессорной реакции, к ним относятся: увеличение глубины анестезии, применение местных анестетиков, гипотензивных препаратов, а также бета-блокаторов [182]. Однако, большинство из них относятся к «симптоматическим», то есть затрагивающим лишь конечное звено реализации симпатического ответа. Альфа-2-адреноагонисты, в частности дексмететомидин, действуют патофизиологически, вызывая симпатолитический эффект. По данным литературы дексмететомидин наряду с клонидином успешно применяется для решения подобных задач. Так Hussain и соавт. исследовали влияния инфузии дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг и клонидина в дозе 2 мкг/кг в сравнении с плацебо за 10 минут перед индукцией анестезии на гемодинамический ответ при ларингоскопии и интубации трахеи [98]. В результате оказалось, что оба альфа-

2адреноагониста эффективны в предупреждении прессорной реакции по сравнению с плацебо, а цифры среднего АД в группе дексметомидина после интубации составляли 72 ± 10 мм.рт.ст., что меньше чем наблюдали мы ($85,5 \pm 10$ мм.рт.ст). Такой результат можно объяснить более высокой дозой препарата, которая применялась авторами цитируемой работы. В работе индийских коллег изучалось влияние дексметомидина на прессорную реакцию во время интубации при использовании разных доз препарата. Так, доза в $0,5$ мкг/кг/ч оказалась не менее эффективной по сравнению с 1 мкг/кг/ч, при этом реже сопровождалась гипотонией и снижением ЧСС менее 50 ударов в минуту, что требовало введения атропина [177]. В этом исследовании цифры среднего артериального давления полностью соотносятся со значениями, полученными нами.

Следует отметить, что в нашем двойном-слепом исследовании в 100% случаев нейрохирургическое вмешательство выполнялось с использованием системы жесткой фиксации головы пациента, установка которой тоже является сильным источником ноцицептивной стимуляции. Технически, после индукции анестезии и интубации трахеи практически сразу хирургическая бригада приступала к фиксации головы, используя $0,75\%$ раствор ропивакаина для местной анестезии точек вкола шипов. Статистически значимых изменений гемодинамического профиля в нашем исследовании эта процедура не вызывала ни в группе дексметомидина, ни в группе плацебо. Тем не менее, в работе Thongrong и соавт. было проведено двойное-слепое исследование дексметомидина и фентанила в предотвращении прессорной реакции на установку системы жесткой фиксации [197], где дексметомидин в дозе 1 мкг/кг оказался эффективнее, чем фентанил 1 мкг/кг, однако был причиной дальнейшей гипотонии в ряде случаев. По всей видимости, такие результаты можно объяснить высокой дозой дексметомидина и отсутствием местной анестезии.

Особенностью нашего исследования было то, что инфузия дексметомидина, либо плацебо, начиналась непосредственно в начале

анестезии, а именно, сразу же после установки периферического венозного доступа. Таким образом, на «интактном» пациенте без фармакологической премедикации появлялась возможность наблюдать потенциальный анксио- и симпатолитический эффект уже до момента индукции анестезии. Это было возможно потому, что с момента включения инфузии до начала индукции проходило в среднем 10-15 минут на проведение подготовительных к анестезии манипуляций, описанных в методах исследования выше. Этого времени было достаточно для начала проявления эффекта дексметомидина. Таким образом, первые агрессивные воздействия, а именно: индукция анестезии, ларингоскопия с интубацией трахеи, проведенные в условиях развивающегося симпатолитического гипотетически, должны были сопровождаться менее выраженным гемодинамическим ответом, а гемодинамический профиль начала интраоперационного периода – быть более стабильным.

Однако, ввиду ослепления, анестезиолог, проводивший анестезию не знал какой препарат идет в инфузии, поэтому перед разрезом все пациенты получали фентанил в дозе 1,5 мкг/кг. Дальнейшее введение фентанила происходило по решению анестезиолога, основываясь на мультимодальной оценке мониторных и клинических параметров.

Различия в удельном расходе препаратов между группами не достигли статистической значимости и составили 5,3 мг/кг/час и 5,4 мг/кг/ч для пропофола в группах 1 и 2 соответственно; 1,5 мкг/кг/час и 1,6 мкг/кг/час для фентанила в группах 1 и 2 соответственно (таблица 10). Несмотря на полученные нами результаты, данные литературы говорят об обратном. Недавно вышедший мета-анализ, включивший в себя 674 пациента из 11 рандомизированных контролируемых исследований наглядно демонстрирует снижение потребления опиоидов практически вдвое в интра- и постоперационном периоде у пациентов после нейрохирургических вмешательств [128]. Возможно, отсутствие разницы удельного расхода опиоидов в нашей работе можно объяснить использованием местных анестетиков по линии разреза в обеих группах, которое имело место в

нашем исследовании. Если обратиться к литературе, то оказывается, что использование даже 0,5% ропивакаина для местной анестезии линии разреза не только до разреза, но и перед непосредственно ушиванием тканей, снижает послеоперационную боль и потребление опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [186]. Что касается снижения потребления гипнотиков на фоне дексмететомидина, которое нами также зафиксировано не было, то, например, согласно результатам французских коллег, чье двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование было проведено в 2014 году, в группе пациентов, получавших дексмететомидин, было зафиксировано снижение в потреблении пропофола на 30% по сравнению с контрольной группой [87]. Однако, при анализе материалов становится понятно, что в работе этих авторов отличался режим введения препарата, а именно нагрузочная доза составляла 1 мкг/кг/час в течение 10 минут, инфузия которой начиналась за 15 минут до индукции анестезии, с дальнейшим переходом на поддерживающую 0,5 мкг/кг час. Такой режим дозирования с большей вероятностью обеспечивает полноценные условия седации и симпатолитизиса непосредственно перед индукцией общей анестезии, что могло послужить основой для использования более низких доз гипнотиков, титруемых по показаниям BIS. Эти результаты подтверждаются результатами аналогичных работ, где режим введения препарата соответствовал описанному выше. Стоит отметить, что во всех представленных исследованиях интраоперационный период в группах дексмететомидина сопровождался эпизодами брадикардии или гипотензии, которые в 30% случаев требовали фармакологической коррекции [155, 170].

Полученные нами данные позволяют судить об эффекте стабилизации параметров гемодинамики у пациентов, получающих дексмететомидин в качестве дополнительного компонента с начала хирургического вмешательства. Однако клиническая значимость данной стабилизации остается неясной. Очевидно, что в группе соматически сохранных пациентов, преимущества, полученные в ходе нашего сопоставления и течения интраоперационного периода не выглядят

принципиальными. Однако прямое сопоставление соматически отягощенных пациентов в рамках плацебо-контролируемых исследований на сегодня не представляется этически возможным. Что же касается режима введения препарата – для компенсации прессорной реакции на травматичные этапы операции и снижения потребления препаратов наиболее обосновано именно применение нагрузочной дозы, рекомендованной инструкцией, за 10-15 минут до начала индукции анестезии. Но при этом следует иметь в виду, что выраженный симпатолитический эффект с большей вероятностью будет сопровождаться гипотензией, требующей фармакологической коррекции по ходу анестезии. Более подробно детали управляемого применения дексмететомидина рассмотрены в последующих разделах.

Полученные нами результаты параметров гемодинамики на окончательных этапах операции и посленаркозного пробуждения наглядно демонстрируют положительное стабилизирующее влияние фоновой инфузии дексмететомидина, что полностью соотносится с данными мировой литературы [72, 106, 172]. Так, в работе 2019 года китайские коллеги анализировали влияние инфузии дексмететомидина на качество пробуждения пациентов после спинальных нейрохирургических операций. Параметры гемодинамики в группе дексмететомидина на момент окончания операции, пробуждения и экстубации соответствовали полученным нами [48]. Kim и соавт. в исследовании с ортопедическими пациентами, получающими дексмететомидин как адъювант к общей анестезии, получили результаты в виде более низких (по сравнению с плацебо) уровней частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления во время пробуждения, однако существенной разницы в расходе ингаляционных анестетиков и пропофола получено не было [114]. Авторы объясняют это низкой используемой дозой дексмететомидина 0,4 мкг/кг/ч и отказом от нагрузочной дозы.

Несмотря на то, что брадикардия является нередким осложнением использования дексмететомидина, среди всех проведенных исследований ЧСС

менее 50 ударов в минуту наблюдалась в группе 1 у трех пациентов (15%); в группе 3 – у четырех пациентов (20%); в группах 2, 4 и 5 – эпизоды брадикардии зафиксированы не были [20]. Следует отметить, что в нашем исследовании брадикардия 50 и менее ударов в минуту фиксировалась как факт срабатывания тревоги на мониторе пациента. Это могло быть физиологическое урежение ритма в ответ на стимуляцию хирургическими инструментами интракраниальных структур, а не устойчивая брадикардия, которая требовала бы коррекции. Авторы упомянутых выше работ также отмечали развитие брадикардии в группах пациентов, получающих дексмететомидин. Однако в этих работах используемые дозировки отличались в большую сторону, что могло способствовать урежению ритма, которое требовало коррекции [155, 170]. Таким образом, строгое соблюдение дозировок и режима введения препарата не должно сопровождаться осложнениями.

Полученные данные о скорости пробуждения после окончания операций позволяют нам сделать вывод о том, что добавление центральных альфа-2адреноагонистов (особенно дексмететомидина) в качестве адъюванта к общей анестезии, даже в самом конце вмешательства значительно потенцирует действие пропофола и в ряде случаев может удлинять время пробуждения. Данные литературы говорят о том, что инфузия дексмететомидина наоборот ускоряет время пробуждения пациентов, однако следует отметить, что эти работы касаются пациентов на длительной ИВЛ в ОРИТ [149, 163]. Что же касается ранней экстубации, то для нивелирования продленной седации, обеспечиваемой комбинацией пропофола с дексмететомидином, авторы ряда статей рекомендуют использовать однократный десятиминутный болюс перед индукцией анестезии без поддерживающей инфузии, либо снижать скорость введения заранее, отключая инфузию перед окончанием операции [48, 69]. Интересно, что короткий болюс перед индукцией оказывается также эффективен как и продленная инфузия в отношении стабильности гемодинамики и снижения

расхода анестетиков. Подобные результаты выглядят достаточно перспективно и требуют дальнейшего изучения.

Согласно данным литературы, самой популярной в нашей стране шкалой по оценке уровня седации пациентов является Ramsey [2]. Тем не менее для оценки качества пробуждения в рамках нашего исследования мы использовали шкалу RASS, которая широко используется в мире и входит в качестве стандарта в национальные руководства [132, 156, 176]. Такой выбор можно объяснить более четкой градацией уровней седации, при 8 из 10 которых пациент находится в сознании, что очень важно именно для пациентов нейрохирургического профиля. Вопрос об оптимальном уровне седации для пациентов, находящихся в ОРИТ достаточно актуален, ввиду разнородности патологий и состояний пациентов, а также многообразия фармакологических средств. Тем не менее, авторы руководств, исходя из основной цели применения седации – купирования возбуждения, считают целевым уровнем для пациентов, находящихся в ОРИТ на ИВЛ -1 по RASS, а для невентилируемого пациента уровень 0 [57]. Так как во время посленаркозного пробуждения пациент проходит обе эти стадии, и мы с полным правом можем также принять значения от -1 до 1 в качестве оптимальных с точки зрения защиты пациента от возбуждения. Возбуждение характеризуется состоянием повышенной двигательной активности с выраженным эмоциональным и вегетативным компонентом. Такое пробуждение, сопровождаемое возбуждением, выраженной десинхронизацией с аппаратом ИВЛ мы называли «бурным» в описании результатов нашего исследования. Идеальное «мягкое» пробуждение можно формализовать как восстановление сознания без десинхронизации с ИВЛ, кашля, подъема ЧСС и АД, при котором пациент может совершать глубокие дыхательные движения и выполнять инструкции. В англоязычных источниках авторы описывают такое состояние словом «calm» - спокойный [48].

Значения более двух баллов наблюдались в 2-х случаях (10%) в группе 3; в 3-х случаях (15%) в группе 4; и в 1 случае (5%) в группе 5. При более детальном

анализе этих случаев в группах пациентов, получивших дексмедетомидин, можно обратить внимание, что в обоих наблюдениях пациенты имели тахикардию и артериальную гипертензию на этапе поступления, эпизоды десинхронизации с аппаратом ИВЛ во время бинтования головы и бурную экстубацию с выраженной кашлевой реакцией на интубационную трубку. В группе 4 среди этих пациентов артериальная гипертензия наблюдалась лишь в одном случае, десинхронизация во время бинтования в двух случаях, а экстубация считалась «бурной» во всех. В группе 5 – единственный случай такого бурного пробуждения был не ассоциирован ни с одним предшествующим фактором. Чрезмерная седация на этапе пробуждения со значениями RASS -2 и ниже наблюдалась у 3, 1 и 3-х пациентов в группах 3, 4 и 5 соответственно. При этом такие низкие значения никак не коррелируют с длительностью вмешательств, с расходом препаратов, с уровнем артериального давления, кашлем во время бинтования головы и бурной экстубацией. По результатам оценки качества пациентов по шкале ALDRETE статистически достоверная разница между пациентами всех групп выявлена также не была.

Таким образом, результаты, полученные в ходе нашего исследования, не противоречат существующим данным в мировой литературе [41, 48, 88]. Гипотетическая польза дексмедетомидина заключалась в симпатолитическом эффекте, преимущества которого в том, что выраженный анксиолитический эффект позволяет пациентам не ощущать особый дискомфорт от интубационной трубки при пробуждении, что не провоцирует кашель и гипертензию. Пациенты могут быть доступны неврологическому контролю, а так же могут быть безопасно экстубированы в состоянии легкой седации, что психологически более комфортно.

Тем не менее, основная масса пациентов во всех группах перенесла пробуждение и экстубацию в комфортном состоянии, соответствующем значениям RASS от -1 до +1, что можно описать словом «спокойный», а само

пробуждение как «оптимальное» (см. табл. 12). При этом пациент реагирует на команды, выполняет инструкции, но не проявляет признаков ажитации.

По всей видимости, убедительных преимуществ применения альфа-2адреноагонистов в контексте качества пробуждения мы не увидели ввиду небольшого размера выборки и однородности пациентов по соматическому статусу, соответствующему высокой сохранности, а также многофакторности причин, которые могут влиять на качество послеоперационного пробуждения у нейрохирургических пациентов. К ним можно отнести особенности хирургического лечения, в частности, хирургию височной доли, компрессию мозгового вещества шпателями или наличия послеоперационной пневмоцефалии. По данным литературы, пневмоцефалия является одной из основных причин ажитации во время пробуждения у нейрохирургического пациента [97]. Следует отметить, что эти авторы рутинно применяют инфузию дексметомидина в дозе 0,4 мкг/кг/ч для контроля ажитации у пациентов с замедленным пробуждением. В нашем исследовании нет случаев подтвержденной пневмоцефалии у пациентов, так как послеоперационная томография не входит в обязательный протокол обследования пациента после оперативного вмешательства.

Несмотря на это, при намеренном использовании дексметомидина и соблюдения режима введения и дозировок, искомый анксиолитический эффект в отношении качества пробуждения присутствует. Так, после перевода в палату пробуждения пациент лежит с закрытыми глазами, синхронизирован с аппаратом ИВЛ. При произнесении его имени открывает глаза и выполняет инструкции, без кашля, десинхронизации с аппаратом и возбуждения. Об особенностях управляемого использования дексметомидина речь пойдет ниже

Динамика показателей послеоперационной боли у пациентов всех групп не достигла статистической значимости, а среднее значение по ВАШ составило 2,6 балла после вмешательства, 3,1 спустя 6 часов и 3,5 балла на следующие сутки. Такой результат можно объяснить использованием местной анестезии линии разреза в нашем протоколе во всех группах, что способно обеспечить

определенное послеоперационное обезболивание [186]. Авторы следующей работы сообщают данные о снижении послеоперационной боли по ВАШ у педиатрических пациентов в группах, получающих дексмететомидин в зависимости от дозы. Так, при режиме введения 1 мкг/кг/час нагрузочная и 0,4 мкг/кг/ч поддерживающая результаты ВАШ были достоверно ниже, чем при дозе 0,5 мкг/кг/час нагрузочная и 0,2 мкг/кг поддерживающая [140]. Можно предположить, что в отсутствие скальп-блока, либо несостоятельности местной анестезии ввиду наличия рубцов после предыдущей краниотомии, что нарушает распределение местного анестетика, эффект дексмететомидина будет более выражен.

Подводя итог этой части нашего исследовательского проекта, можно сказать, что во всех случаях анестезия и операция прошли без осложнений, пациенты были пробуждены и экстубированы без выраженной ажитации и неврологического дефицита. Эпизодов явной гипертензии и тахикардии на всех этапах операции отмечено не было. Исследованный нами гемодинамический профиль, который демонстрируют все препараты, был весьма благоприятен для нейрохирургических пациентов, так как сохранял баланс показателей интракраниальной системы и гипотетически не создавал риска повышения ВЧД. Отсутствие гипертензионных реакций в ближайшем послеоперационном периоде снижает риск формирования послеоперационных гематом.

Однако вопрос о включении дексмететомидина в качестве обязательного компонента анестезиологического обеспечения у нейрохирургических больных остается достаточно дискуссионным. Полученные нами результаты явно свидетельствуют о благоприятном эффекте в виде стабилизации гемодинамики на травматичных этапах нейрохирургических операций и во время послеоперационного пробуждения. Тем не менее, препарат требует очень аккуратного применения и четкого соблюдения дозировок и режима введения. Его фармакокинетические особенности, а именно отсроченное дозозависимое

начало действия и достаточно долгий седативный «шлейф», вкупе с потенциальной гипотензией и брадикардией накладывают ограничение на использование препарата в начале анестезии. Многие нейрохирургические вмешательства подразумевают активное управление гемодинамикой и поддержание высокого ЦПД на основном этапе, особенно в сосудистой нейрохирургии. С одной стороны, симпатолитическая стабилизация гемодинамики в этих условиях необходимы, с другой – неразумно применять трудноуправляемый препарат с потенциальным гипотензивным эффектом, который придется обязательно компенсировать в дальнейшем. Несмотря на то, что в высоких дозах альфа-2-адреноагонисты вызывают подъем артериального давления за счет активации периферических адренорецепторов, пользоваться этим эффектом опасно, ввиду риска церебрального вазоспазма, описанного в литературе [188], а также плохой управляемости эффектом. Операции, сопровождающиеся заведомо ожидаемой значимой кровопотерей, также исключают применение дексмететомидина в начале операции, опять же ввиду потенциальной гипотензии.

Использование дексмететомидина на финальных этапах операции выглядит наиболее перспективным, что подтверждается полученными результатами. Если до окончания операции есть около 40 минут, то обычной инфузии в дозе 0,5 мкг/кг/ч вполне достаточно для обеспечения стабильной гемодинамики и комфортного пробуждения без значительного удлинения времени пробуждения. При дефиците времени, начать инфузию можно с нагрузочной дозы 1 мкг/кг/ч в течение 10 минут, рекомендованной инструкцией, с дальнейшим переходом на поддерживающую 0,5 мкг/кг/ч. Это позволит отключить препарат вместе с остальными средствами поддержания общей анестезии после окончания операции и без технических трудностей доставить пациента в палату пробуждения, где пациент будет экстубирован. Однако и в этой ситуации существуют ограничения, а именно, пациенты, которые требуют поддержания стабильного высокого ЦПД в раннем послеоперационном периоде. Речь идет о

группе сосудистых больных, перенесших клипирование аневризм в остром периоде САК.

Анализ литературы позволил нам выбрать оптимальные дозировки препаратов. Tanskanen и соавт. в своем исследовании показали, что эффективность дексмететомидина для нивелирования гемодинамических реакций при экстубации и пробуждении пациентов, перенесших операции по удалению супратенториальных опухолей зависит от дозы: наиболее оптимальной оказалась доза $0,5 \text{ мкг/кг/ч}$, она же и была выбрана нами в качестве основной [194]. Turan и соавт. в своем исследовании говорят о том, что введение дексмететомидина в такой дозировке не удлиняет время пробуждения, что является благоприятным моментом для нейрохирургических пациентов и позволяет выполнить ранний неврологический контроль [200]. Результаты нашего исследования вполне соотносятся с этими данными, т.к. время пробуждения составило 30 ± 35 мин в группе 3 и 27 ± 23 мин в группе 4, что является хорошим результатом. В группе 5, где пациенты получали эсмолол, время пробуждения составило $15,6 \pm 9,3$ мин, что являлось ожидаемым и соотносится со временем пробуждения в группе 2, где пациенты получали плацебо. Полученная разница не достигла статистически значимых различий, тем не менее, используя дексмететомидин в качестве адьюванта, надо помнить, что существует корреляция между дозой пропофола и временем пробуждения. Ориентируясь на показания BIS, дозу можно безопасно снижать, для компенсации подобного эффекта.

Важной составляющей нашего исследования явилось сопоставление клинической эффективности использования различных групп препаратов для повышения качества и безопасности пробуждения пациентов после краниотомии. Так, несмотря на множество публикаций об эффективности как клонидина [119, 198], так и дексмететомидина [112, 121] для стабилизации параметров гемодинамики во время хирургических вмешательств, сравнительного исследования сразу двух этих препаратов именно в контексте качества послеоперационного пробуждения нами найдено не было.

Кроме клонидина и дексмететомидина для стабилизации гемодинамики на финальных этапах нейрохирургических вмешательств мы попробовали оценить эффективность бета-блокаторов короткого действия, поскольку, по данным литературы, они также с успехом применялись различными авторами для купирования гемодинамических реакций, как на ларингоскопию и интубацию, так и экстубацию. Ввиду отсутствия в нашем распоряжении внутривенного лабеталола, нами было принято решение использовать эсмолол в виде инфузии в оптимальной дозировке 1,5 мкг\кг\ч, что соотносится с данными ряда более ранних исследований [26, 159, 207]. Результаты нашего исследования показали, что использование эсмолола в стандартных дозировках не столь эффективно для купирования артериальной гипертензии, к тому же, технически сложнее ввиду необходимости пролонгации инфузии вплоть до экстубации пациента.

Ярких различий в клиническом течении интра- и раннего послеоперационного периода между пациентами, получающими дексмететомидин и плацебо, кроме достоверного снижения частоты артериальной гипертензии, отмечено не было. Такой результат по всей вероятности обусловлен пулом соматически сохранных пациентов, которые принимали участие в нашем исследовании. Однако даже в такой выборке можно проследить наличие потенциально благоприятных эффектов. Так, в ходе ряда нейрохирургических операций, проходящих в условиях непрерывного электрофизиологического мониторинга, анестезиолог не может использовать миорелаксанты для обеспечения неподвижности пациента, находящегося на операционном столе. Даже учитывая факт использования системы жесткой фиксации, при десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ – существует риск травматизации пациента, дислокации шипов и травмы структур мозга шпателями, установленными глубоко в ране. Кроме того, самостоятельные дыхательные движения, натуживание, попытки «бороться» с аппаратом ИВЛ вызывают увеличение давления в верхней полой вене, затрудняют венозный отток крови от мозга, изменяют насыщение углекислого газа в крови, что вкуче приводит к

набуханию мозгового вещества, ухудшает видимость операционного поля, увеличивает кровотечение и усложняет хирургию. Слизистая трахеи и структур гортани является обширным рецепторным полем, на которое интубационная трубка и манжета оказывают мощное стимулирующее воздействие [199]. Так, даже в условиях общей анестезии на основе пропофола и фентанила случаются эпизоды активации рефлексов с гортани, приводящие к десинхронизации с аппаратом ИВЛ. Традиционным способом избежать такую ситуацию является углубление седации, что в некоторых случаях тоже нежелательно для пациента. В этих условиях использование дексмедетомидина выглядит перспективным и обоснованным, так, в нашем исследовании в группах с дексмедетомидином ни в одном случае не наблюдались подобные эпизоды.

Вторым фактором, определившим не столь высокую разницу результатов исследования, можно считать режим введения препарата. Центральные альфа-2адреноагонисты воздействуют на симпатическую систему, вызывая торможение в ней, смещая баланс вегетативных систем в сторону симпатолизиса. Следует понимать, что каждый пациент поступает в операционную с различным исходным уровнем стресса и активации симпатической системы, поэтому развитие эффекта сугубо индивидуально и дозозависимо. Соответственно этому, одинаковая доза вызовет эффект совершенно по-разному у двух пациентов, демографически и антропометрически схожих. Полученные результаты в очередной раз подтверждают целесообразность цель-ориентированного подхода в назначении и использовании препаратов в анестезиологии.

Исходя из вышесказанного, на наш взгляд применение дексмедетомидина в отдельных группах пациентов с определенными соматическими проблемами (например, артериальной гипертензией), а также в особых клинических ситуациях может быть более оправданным, в пользу чего свидетельствует наш опыт управляемого использования этого препарата, представленный ниже.

3.4 Опыт использования дексмедетомидина у пациентов с исходной артериальной гипертензией.

Как видно из результатов нашего исследования, наиболее значимым преимуществом использования дексмедетомидина является возможность нивелирования артериальной гипертензии во время посленаркозного пробуждения и экстубации, вместе с комфортным уровнем седации для пациента. Так как среди соматически сохранных пациентов частота встречаемости артериальной гипертензии не так велика, мы решили провести дополнительное исследование влияния дексмедетомидина на гемодинамику среди пациентов с исходной артериальной гипертензией.

Для этого исследования мы выбрали группу пациентов с аденомами гипофиза, подлежащих плановой трансфеноидальной операции. Наш выбор был обусловлен тем, что в популяции у пациентов с гормонсекретирующими аденомами гипофиза эта патология часто ассоциирована с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с артериальной гипертензией [39, 146]. Кроме того, трансфеноидальные операции проводятся с помощью малоинвазивных эндоскопических технологий, требовательных к качеству визуализации операционного поля. Для улучшения визуализации и уменьшения операционной кровопотери применяется полусидячее положение пациента на операционном столе, норма- или управляемая гипотензия, а также местная анестезия слизистой носа с сосудосуживающими средствами [63]. Еще одним немаловажным аспектом является необходимость максимально гладкого посленаркозного пробуждения без выраженного кашля и натуживания, особенно в случаях вскрытия пространств, заполненных цереброспинальной жидкостью и закрытых фибриновым клеем или тампонированных жировой тканью. Открытие этих пространств при кашле и натуживании грозит истечением ликвора и возрастающим риском менингита [142].

Вышеперечисленные клинические задачи предъявляют высокие требования к анестезиологическому обеспечению таких операций, что стимулирует поиск новых методик и подходов, среди которых полезной может стать применение центральных α_2 -адреноагонистов.

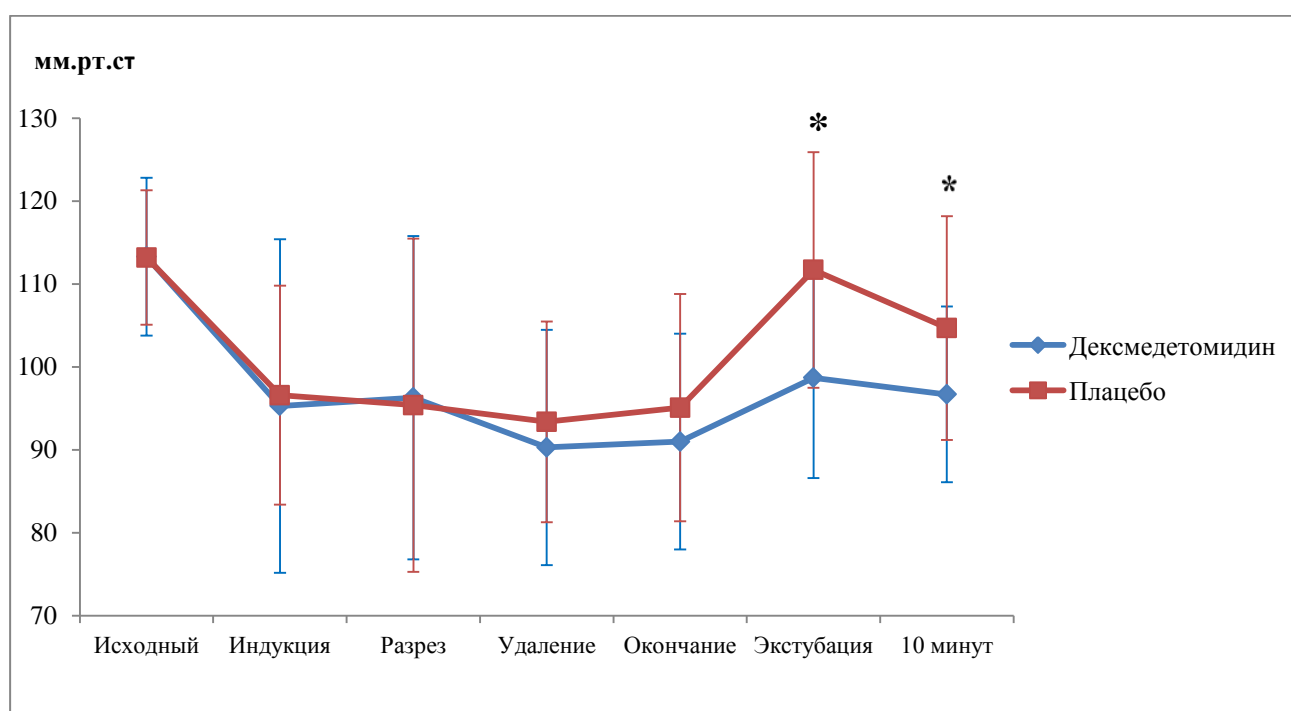
В наше исследование было включено 40 взрослых пациентов с исходной артериальной гипертензией, подлежащих трансфеноидальному удалению микроаденомы гипофиза. Основным критерием включения являлись цифры АД более 140\90 мм.рт.ст., зафиксированные при поступлении в операционную. Пациенты были разделены случайным образом на 2 группы по 20 человек в каждой, в одной из которых сразу после постановки периферического венозного катетера начиналась инфузия дексмететомидина в дозе 0,5 мкг/кг/час, во второй – плацебо 0,9% раствор NaCl. Методика проведения исследования не отличалась от остальных 5 групп, за исключением того, что дополнительно контролировался уровень пролактина и кортизола в двух точках: перед индукцией анестезии и через 30 минут после начала хирургических манипуляций.

Таблица 13. Распределение пациентов по демографическим признакам и соматическому статусу.

	Дексмететомидин	Плацебо
Возраст (лет)	53,5±12,2	53,1±9,3
Пол (М/Ж)	9/11	10/10
Вес (кг)	85,8±13,4	83,4±14,9
ASA 2	14	18
ASA 3	6	2

По демографическим признакам и соматическому статусу группы были однородны, следует обратить внимание на то, что средний возраст пациентов в обеих группах оказался на 10 лет выше, чем в остальных 5 группах исследования, что отчасти определяет соматический статус в виде отсутствия пациентов класса ASA 1.

Все 40 операций прошли успешно, осложнения в ходе лечения не наблюдались, все пациенты были благополучно выписаны. Полученные значения параметров гемодинамики представлены на рисунках ниже.

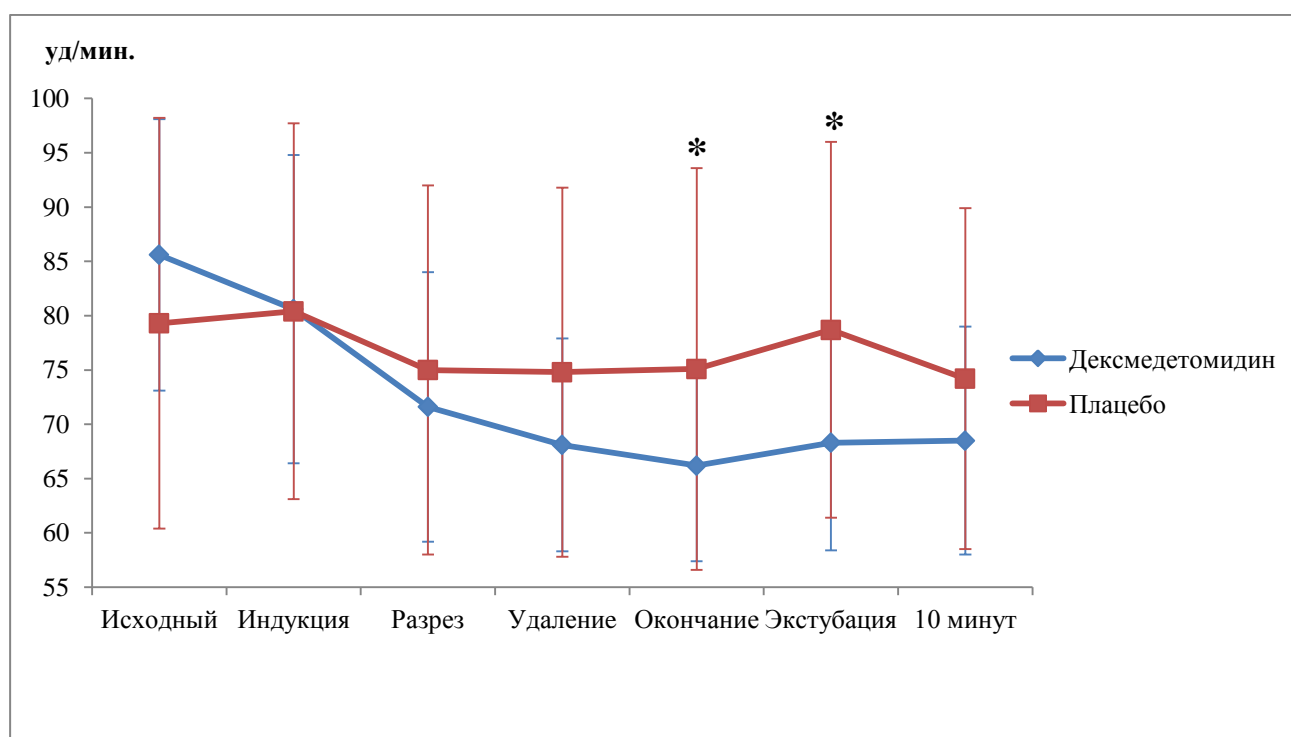


*отмечены этапы, где разница в значениях соответствует $p < 0,05$

Рисунок 17. среднее АД в группах трансфеноидальных операций.

Как видно на рисунках 17 и 18, различия в параметрах гемодинамики между двумя группами стали проявляться к моменту окончания операции, что вполне объяснимо, учитывая, что длительность вмешательств в среднем составила 113-120 минут. Значения среднего АД в группах дексмететомидина и плацебо на этапе окончания операции составили 91 ± 13 мм.рт.ст. и $95,1 \pm 13,7$

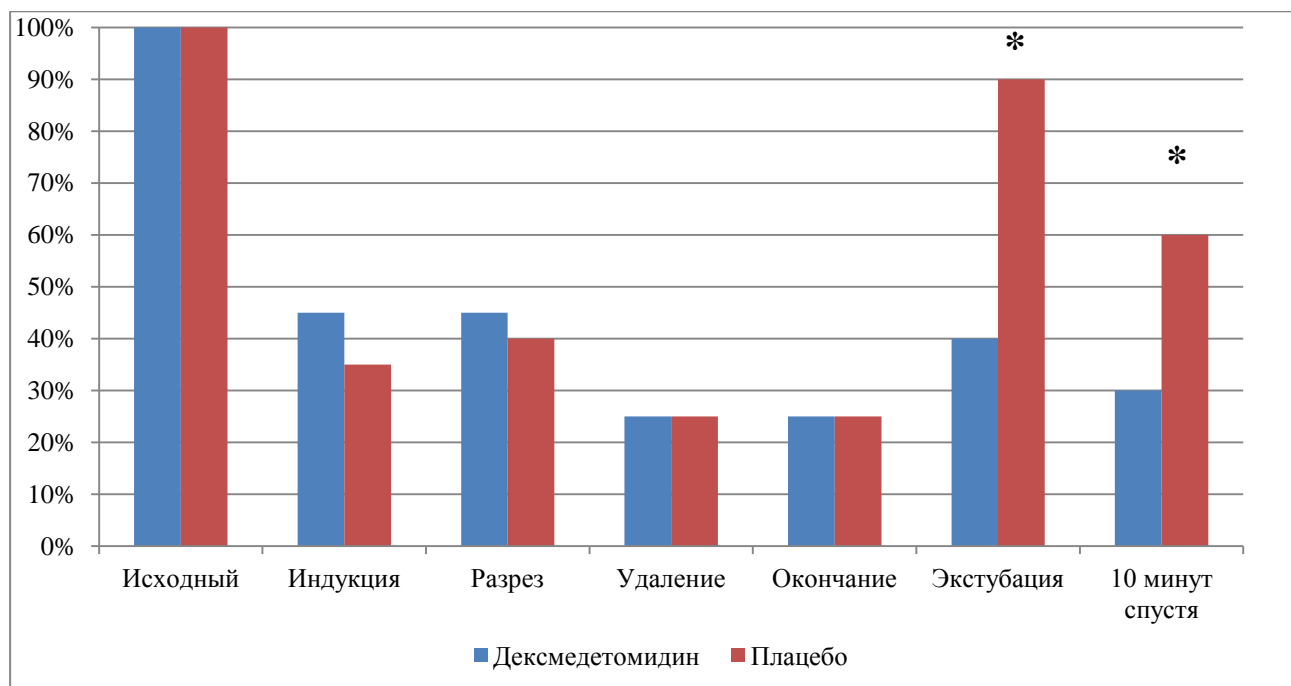
мм.рт.ст соответственно. Однако статистической значимости ($p < 0,05$) разница в значениях достигла именно на этапах пробуждения и 10 минут спустя, что составило $98,7 \pm 12,1$ мм.рт.ст. и $111,7 \pm 14,2$ мм.рт.ст. соответственно. Разница в параметрах частоты сердечных сокращений статистически значимо отличались на этапах окончания операции, которые составили $66,2 \pm 8,8$ уд/мин., и $75,1 \pm 18,5$ уд/мин. соответственно, а также $68,3 \pm 9,9$ уд/мин., и $78,7 \pm 17,3$ уд/мин. на этапе пробуждения.



*отмечены этапы, где разница в значениях соответствует $p < 0,05$

Рисунок 18. ЧСС в группах трансфеноидальных операций.

Наиболее важным, на наш взгляд, результатом является различие в частоте развития артериальной гипертензии на этапе пробуждения и экстубации. Так в группе дексмететомидина гипертензивная реакция встретилась в 8 случаях, а в группе плацебо – в 18, различие является статистически достоверным ($p < 0,05$). Спустя 10 минут ситуация изменилась незначительно: 6 и 12 пациентов соответственно, что также соответствует критериям статистической значимости.



*отмечены этапы, где разница в значениях АД соответствует $p < 0,05$

Рисунок 19. Распределение пациентов с артериальной гипертензией в группах трансфеноидальных операций.

В контексте качества посленаркозного пробуждения в группе пациентов, получавших дексмететомидин, частота «оптимальных» пробуждений соответствовала 80%, значение RASS+2 встретилось лишь в единственном случае, а группе плацебо – 30%, значения же ниже 0 не встречались вовсе. Разница в полученных результатах достигла статистической значимости, также как и в частоте случаев пробуждений, расцененных как «бурных»: 3 случая в группе дексмететомидина и 13 в группе плацебо (Таблица 13).

Таблица 13. Распределение пациентов с оптимальным качеством пробуждения среди групп трансфеноидального удаления.

Группа	Дексмететомидин	Плацебо
RASS от -1 до +1	16 (80%) *	6 (30%)*
RASS менее -1 и более +1	4 (20%)*	14 (70%)*
Бурная экстабуация	3 (15%)*	13 (65%)*

* разница в значениях соответствует $p < 0,05$

При большей средней длительности вмешательств в группе дексмететомидина $121,3 \pm 46,7$ мин. против $113,4 \pm 41,4$ мин. в группе плацебо, расход пропофола оказался меньше $5,7 \pm 2,1$ мг/кг/час и $6,6 \pm 2,2$ мг/кг/час. Аналогичная ситуация была с расходом фентанила: $3,3 \pm 1,4$ мкг/кг/час и $3,6 \pm 1,2$ мкг/кг/час соответственно. Время пробуждения в группе дексмететомидина оказалось незначительно больше: $22,4 \pm 9,8$ мин и $19,3 \pm 13,0$ мин соответственно. Тем не менее, статистической значимости эти различия не достигли.

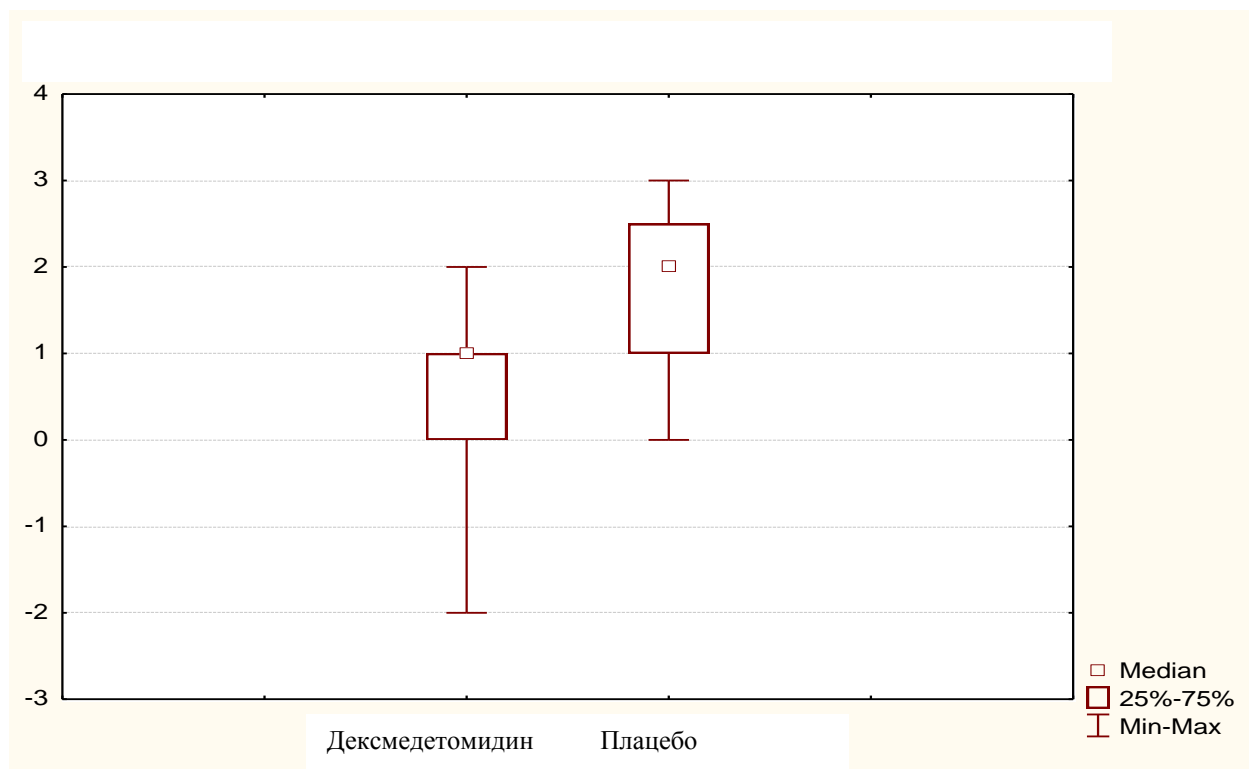


Рисунок 20. Значения RASS в группах трансфеноидальных операций.

Полученные нами результаты у пациентов этой части исследования соответствуют данным мировой литературы. Так в работе Gopalakrishna у пациентов, получавших дексмететомидин при трансфеноидальных вмешательствах, было отмечено достоверное снижение гемодинамических реакций на этапах хирургического доступа, а также экстубации. Однако в этой работе авторы использовали нагрузочную дозу 1мкг/кг/час в течение 10 минут с переходом на поддерживающую 0,7 мкг/кг/час, что, на наш взгляд, объясняет различия между двумя группами уже на этапе хирургической активности, а не только на этапе пробуждения [81]. В другой работе Salimi демонстрируют аналогичный результат в группе дексмететомидина, однако авторы используют инфузию в дозе 0,6 мкг/кг/час без нагрузочной инфузии [171].

Как положительное влияние стабильной гемодинамики авторы ряда работ отмечают уменьшение объема кровопотери в группе дексмететомидина. Это связано с одной стороны с непосредственным уменьшением количества крови,

теряемой из травмированной слизистой, так и с другой – более «чистое» операционное поле позволяет хирургу быстрее ориентироваться в зоне вмешательства и оперативнее справляться с источниками кровотечения. Большой систематический обзор, включающий в себя 254 пациента из 5 рандомизированных исследований, посвящённый трансфеноидальной хирургии показал, что использование дексмететомидина в большей степени улучшает видимость хирургического поля, обеспечивает стабильность гемодинамики и уменьшает кровопотерю, чем физраствор в контрольной группе и севофлюран в качестве гипотензивного агента в другой группе. Однако, авторы отмечают схожесть результатов в отношении видимости хирургического поля в группах дексмететомидина и эсмолола [63, 81, 184]. В нашем исследовании принципиальных различий в объеме кровопотери отмечено не было, стоит отметить что подобные малоинвазивные вмешательства являются практически «бескровными».

Кроме стабилизации параметров гемодинамики авторы вышеперечисленных работ отмечают снижение потребления опиоидов. Так вышеупомянутый Gopalakrishna демонстрирует расход фентанила 4,7 мкг/кг в группе дексмететомидина и 7,7 мкг/кг в группе плацебо. Наши данные в 6,1 мкг/кг и 6,3 мкг/кг соответственно несколько отличаются, что можно объяснить различиями в режиме введения дексмететомидина с нагрузочной дозой, когда плазменная концентрация достигается раньше [81].

Любопытна работа Soliman, где авторы сравнивают дексмететомидин и магнезию для нивелирования гемодинамических реакций при трансфеноидальных вмешательствах. Одной из причин гемодинамических скачков авторы называют применение тампонов с местными анестетиками и адреналином, который всасывается через слизистую носа. В результате дексмететомидин оказывается эффективнее, однако закономерно чаще его использование ассоциировано с эпизодами брадикардии [185].

В работе Jan для управления гемодинамикой во время трансфеноидальных операций дексмететомидин оказывается эффективнее чем клонидин, однако авторы использовали пероральный клонидин [103].

Результаты определения плазменной концентрации стресс-гормонов у пациентов двух групп представлены в таблице 14.

Таблица 14. Параметры гормонального статуса.

Группа		Исходный уровень	30 минут после разреза	% роста
Пролактин (мкг/л)	Д	14,8 ± 13,4	30,7 ± 27,2	133,4
	П	8,5 ± 7,9*	23 ± 31,8*	176,4
Кортизол (мкг/дл)	Д	20,8 ± 12	24,8 ± 30,8	25
	П	13,9 ± 11,3	13,3 ± 7,2	27,9

*разница в значениях соответствует $p < 0,05$

Как мы видим, и в группе дексмететомидина и в группе плацебо наблюдается значительный подъем уровня пролактина и кортизола спустя 30 минут после начала хирургических манипуляций. При анализе результатов обращает на себя внимание исходно более высокие цифры как пролактина так и кортизола у больных в группе дексмететомидина. Тем не менее, спустя 30 минут у пациентов, получавших инфузию дексмететомидина значения гормонов стресса были ниже, чем у тех, кто получал плацебо, хотя разница не во всех случаях достигла статистической значимости.

По данным мировой литературы операционная травма является мощнейшим стрессогенным фактором, а физиологический ответ организма на этот стресс опосредован в том числе гормонами, секретлируемыми гипофизом [59]. Закономерно, что интерес специалистов привлекает препарат, который способен производить модуляцию стресс-ответа и секреции гормонов благодаря

выраженным симпатолитическим свойствам [138]. Подавлять развитие стресс-ответа и активацию симпатической системы крайне важно, так как стресс, реализующийся через артериальную гипертензию и увеличение ЧСС приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений периоперационного периода [209]. Согласно крупному мета-анализу, включающему 19 исследований и 844 наблюдения, периоперационное использование дексметомидина снижает плазменные концентрации стресс-гормонов в послеоперационном периоде [208]. В исследованиях на животных было показано, что на фоне инфузии дексметомидина снижается выраженность ответа гормонсекретирующих клеток надпочечников на уровень адренокортикотропного гормона в плазме крови, что снижает секрецию кортизола [138]. Однако авторы упомянутого выше мета-анализа отмечают, что в ряде исследований, статистически достоверная разница в значениях уровня кортизола отмечалась не всегда, так как в отличие от физиологического раствора другие анестетики (пропофол, севофлюран, ремифентанил и др.) также достаточно эффективны в подавлении периоперационного стресса. Это объясняется на примере этоמידата, который, как сообщается, способен вызывать надпочечниковую недостаточность ингибированием фермента 11-бета-гидроксилазы [24]. Несмотря на то, что дексметомидин содержит структурно схожее с этоמידатом имидазолиновое кольцо, точный механизм его влияния на секрецию кортизола недостаточно ясен.

Большая вариабельность значений уровня пролактина, как в группе дексметомидина так и в группе плацебо, которая обеспечила отсутствие статистически значимой разницы в нашем исследовании, объясняется сложной индивидуальной организацией гипоталамо-гипофизано-надпочечниковой и симпато-адреналовых систем, что находит отражение в литературе. Так, согласно ряду работ, использование центральных альфа-2-адреноагонистов у здоровых добровольцев не изменяет фоновый уровень пролактина, а лишь затрагивает секрецию соматотропина [108, 111]. Кроме того, существуют исследования, которые демонстрируют не только увеличение уровня пролактина, а даже его

снижение в ответ на стресс [75]. Тем не менее, согласно результатам целого ряда исследований, использование дексмететомидина в периоперационном периоде позволяет, если не полностью блокировать стресс-опосредованный подъем пролактина, то снизить эту разницу по сравнению с контрольной группой [21, 173, 202, 203]. Данные, полученные в результате нашего исследования, подтверждают этот тезис.

Несмотря на выраженность нейроэндокринного ответа организма на ноцицептивные стимулы, принципиально важным аспектом для нейрохирургического пациента является стабильность его гемодинамики. Так в работах Mushtaq и Renganathan авторы оценивали гемодинамическую и гормональную стабильность у пациентов в ответ на установку скобы системы жесткой фиксации головы пациента на фоне инфузии дексмететомидина. Оказалось, что пик повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений приходился на момент первых минут после установки скобы, а пик уровня кортизола и пролактина – спустя 30 минут, когда значения АД и ЧСС уже не превышали исходный уровень [147, 164]. По всей видимости, используя дексмететомидин мы получаем возможность дополнительно блокировать симпатический ответ на ноцицептивные стимулы, к которым относятся как травматичные этапы операции, так и посленаркозное пробуждение, о чем говорит достоверное снижение частоты артериальной гипертензии на этих этапах и более низкие значения среднего АД и ЧСС, следовательно, гипотетически и более низкий уровень катехоламинов, опосредующих этот ответ. Что же касается гормонов стресса – пролактина и кортизола – то их плазменная концентрация не имеет прямой корреляции с гемодинамическими проявлениями у пациентов ввиду многофакторности нейрогуморальной регуляции даже у здоровых добровольцев, не говоря о больных с аденомами гипофиза.

Подводя краткий итог можно сказать, что дексмететомидин является эффективным средством для стабилизации гемодинамики во время трансфеноидальных вмешательств, особенно во время посленаркозного

пробуждения. Однако для максимальной эффективности имеет смысл использовать нагрузочную дозу.

3.5 Опыт использования управляемой инфузии дексмететомидина в особых клинических ситуациях.

В накопленном нами клиническом опыте можно выделить дополнительную особую группу пациентов, у которых максимально реализуется благоприятный клинический эффект, который может обеспечить дексмететомидин. Это больные, имеющие заболевания легких в анамнезе и подлежащие нейрохирургической операции. Чаще всего это удаление интракраниальных метастазов рака легкого. Приведем клинический пример пациента, удовлетворяющего критериям этой группы.

Клинический пример №1. В клинику в экстренном порядке поступил пациент И, 613/17, мужчина 54 лет с крупным опухолевым образованием правой височной доли с выраженным отеком и масс-эффектом, что требовало проведения нейрохирургической операции в ускоренном порядке. У пациента в анамнезе туберкулез легких, со слов больного, он был снят с учета десять лет назад, однако подтверждающей медицинской документации представлено не было. Клинически у пациента наблюдался кашель с трудноотделяемой мокротой, иногда кровохаркание. На рентгенограмме органов грудной клетки было обнаружено объемное образование округлой формы в проекции верхней доли левого легкого, которое отсутствовало на предыдущих контрольных снимках. После проведения дифференциального диагноза между активацией туберкулезного процесса и центрального рака легкого, выполнения спиральной компьютерной томографии грудной клетки (см. рисунок 21) , и консультации фтизиатра – убедительных данных за туберкулезный процесс получено не было. Таким образом, пациент должен был быть в ускоренном порядке прооперирован и переведен в профильную клинику для решения вопроса с новообразованием левого легкого.



Рисунок 21. СКТ грудной клетки пациента И.

Для рассматриваемой группы пациентов принципиально важно минимальное воздействие всех компонентов анестезии на дыхательную систему, мягкое пробуждения без выраженного кашля и десинхронизации с респиратором, а также минимальное время, проведенное на ИВЛ.

В случае с пациентом И. нами было принято решение использовать дексмедетомидин в качестве дополнительного компонента общей анестезии для реализации условий мягкого послеоперационного пробуждения и стабильной гемодинамики. Инфузия дексмедетомидина началась сразу после катетеризации периферической вены в дозе 1,2 мкг/кг/ч в течение 10 минут, после чего была произведена индукция общей анестезии и снижение дозы дексмедетомидина до поддерживающей в 0,5 мкг/кг/ч. Помимо включения инфузии была произведена локорегионарная анестезия скальпа и линии разреза раствором ропивакаина для сокращения использования опиоидных анальгетиков. Карта анестезии представлена на рисунке 22.

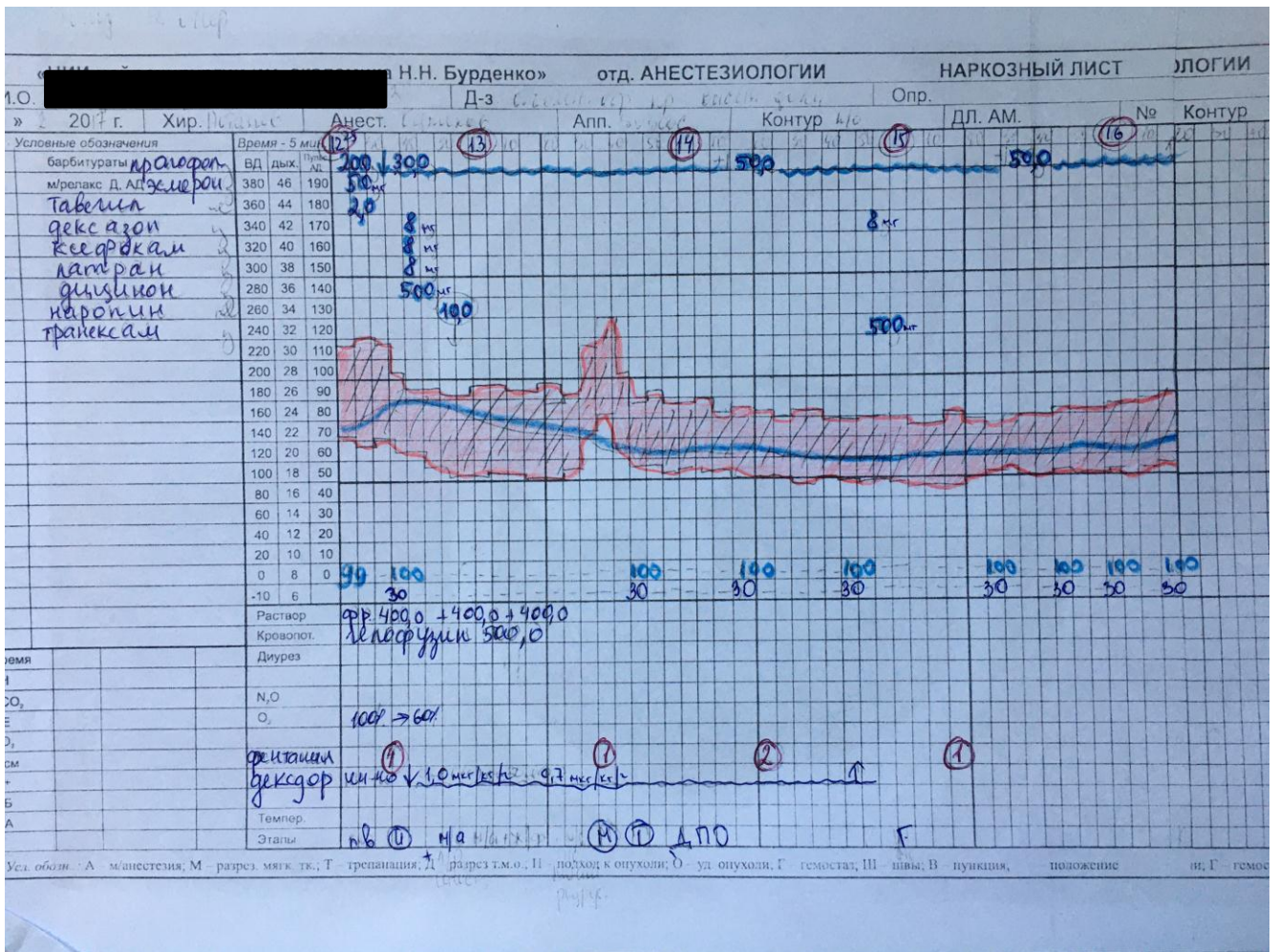


Рисунок 22. Протокол течения анестезии пациента И.

Как можно заметить из наркозной карты, самые травматичные этапы операции не вызвали значительных изменений АД и ЧСС, а гемодинамический профиль оказался совершенно стабильным. После отключения инфузии препаратов для поддержания анестезии пациент был переведен в палату пробуждения отделения анестезиологии, где спустя 10 минут был экстубирован. Стоит обратить внимание, что бинтование головы и само пробуждения с экстубацией не сопровождались кашлем и агитацией. Применения локорегионарной анестезии позволило снизить расход фентанила, что не удлинило время пробуждения и не оказало депрессивного воздействия на дыхание, и решило вопрос с послеоперационным обезболиванием. Пациент спустя 5 дней

был успешно выписан и переведен в профильную клинику по месту жительства для лечения объемного образования легкого.

Для более яркой демонстрации клинического эффекта, мы набрали группу из 6 пациентов, которым предстояло удаление интракраниального метастаза рака легкого. Средний возраст пациентов составил 49 ± 13 лет, 5 мужчин и 1 женщина. Все пациенты относились к 3 классу по ASA. Пациенты оперировались в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Инфузия дексмедетомидина начиналась за 10 минут до индукции анестезии с дозы $1,2 \text{ мкг/кг/ч}$ в течение 10 минут, после чего снижалась до $0,5 \text{ мкг/кг/ч}$. Отключение препаратов происходило после завершения операции перед транспортировкой пациента в палату пробуждения. Длительность вмешательств составила в среднем 260 ± 77 минут. Графически параметры гемодинамики этих пациентов представлены на рисунках 23 и 24.

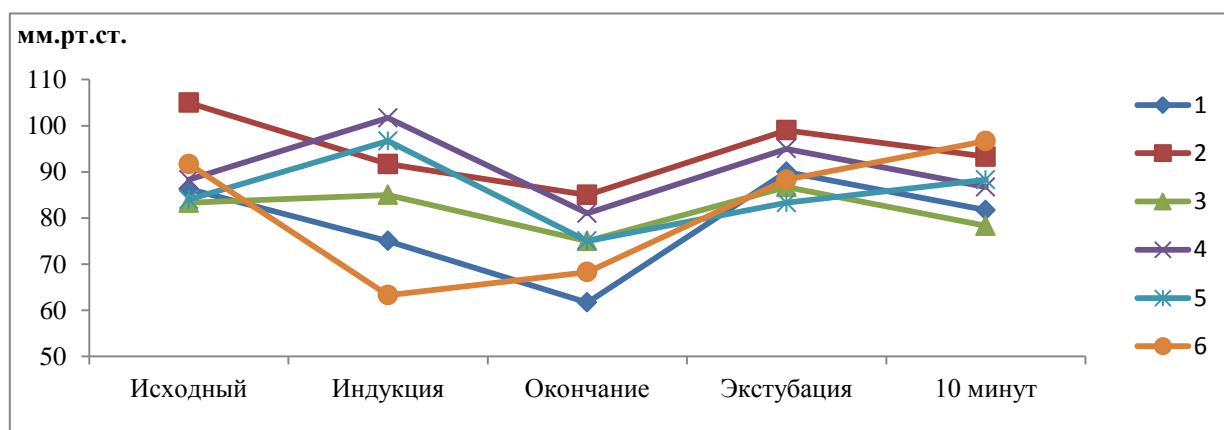


Рисунок 23. среднее АД у пациентов на всех этапах вмешательства.

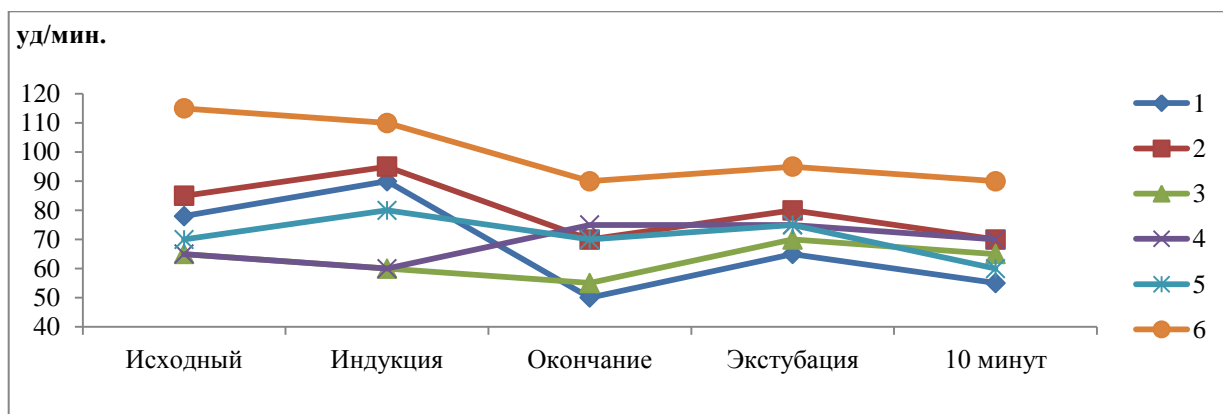


Рисунок 24. ЧСС у пациентов на всех этапах вмешательства.

Удельный расход фентанила составил $1,2 \pm 0,4$ мкг/кг/ч, время пробуждения – $14,8 \pm 4$ минут. Ни в одном случае экстубация не оказалась бурной и не сопровождалась кашлем, а качество пробуждения соответствовало диапазону от 0 до -1 по шкале RASS. В этих случаях дексмедетомидин нивелировал гемодинамический ответ на травматичные этапы, а его потенцирующее действие сократило потребность в гипнотиках. В условиях локорегионарной анестезии был сокращен расход фентанила, что вкупе с вышеописанными факторами способствовало раннему пробуждению без выраженной реакции на интубационную трубку, без десинхронизации с ИВЛ и максимально бережному восстановлению дыхательной функции пациента.

Отдельный интерес к применению дексмедетомидина в нейроанестезиологии представляет возможность его интраназального введения. Конечно, при этом в первую очередь речь идет о педиатрической практике, где вопрос премедикации стоит наиболее остро. В рамках нашего исследования возможностей применения дексмедетомидина как компонента анестезиологического обеспечения нами была набрана небольшая группа из 4х пациентов педиатрического профиля возрастом от 12 месяцев до 2 лет, с массой тела от 6 до 15 кг, которые подлежали условно «полуамбулаторным» нейрохирургическим вмешательствам. К ним отнесли стереотаксическое лечение на аппарате «гамма-нож», удаление подкожных образований области

черепе а также установка резервуаров Оммайя. Во всех 4х случаях пациенты имели повышенный риск проведения ИВЛ ввиду нахождения на продленной ИВЛ в анамнезе или технической невозможности обеспечить ИВЛ во время процедуры радиохирургии. В качестве очевидной иллюстрации рассмотрим особенности работы с пациентами детского возраста в радиохирургии.

Стереотаксические методы радиохирургии являются современным и прогрессивным направлением развития малоинвазивной нейрохирургии. Особенно наглядно эта концепция реализуется в бесконтактной хирургии на примере облучения с помощью аппарата «Гамма-нож». Отсутствует операционная рана, отсутствуют «ворота инфекции», нет болевой импульсации, за исключением этапа наложения рамы, пациент, как правило, не нуждается в наркозе, следовательно, сразу после процедуры может вернуться к привычной активности. Однако даже в радиохирургии среди пациентов существуют особые группы, с которыми невозможно договориться не двигаться во время процедуры. Конечно, речь в первую очередь идет о пациентах детского возраста, требующих помощи анестезиолога. Основная сложность анестезиологического обеспечения таких пациентов состоит в том, что лечение проводится в каньоне, находящемся ниже уровня земли, где рядом нормативных документов запрещено проведение медицинских газов, что не позволяет использовать кислородотерапию и полноценную анестезию с миоплегией и искусственной вентиляцией легких. Кроме того, в связи с интенсивной лучевой нагрузкой, присутствие анестезиолога, даже с применением средств защиты, не допускается. Соответственно, при осуществлении седации следует максимально избегать использования фармакологических средств, потенциально угнетающих дыхательную функцию. Говоря о степени выраженности гипнотического состояния, которое необходимо достичь и поддерживать у пациентов «проблемных» групп, граница седации и общей анестезии на самостоятельном дыхании весьма размыта. Хорошей иллюстрацией рассматриваемого подхода является следующий клинический случай.

Клинический пример №2. Летом 2018 года в нашу клинику был направлен в ускоренном порядке ребенок (возраст 12 месяцев, масса 8,7кг) для лечения на аппарате «Гамма-нож» с диагнозом - бинокулярная ретинобластома, энуклеация и протезирование левого глазного яблока, состояние после 6 курсов полихимиотерапии. Схема проведения лечения в этой ситуации разработана и достаточно стандартна. Она представляет собой на первом этапе установку стереотаксической рамы на голову пациенту, затем транспортировку его на МР-томографию, далее по данным визуализации составление программы облучения и, наконец, само облучение. Процедура для нашего центра достаточно рутинна и отработана, однако в данном клиническом наблюдении предполагался ряд особенностей, связанных с возрастом и размером ребенка. Как правило, с более взрослыми пациентами получается «договориться» и установка периферического венозного катетера проходит в палате в присутствии родителей, после чего, дальнейшая седация внутривенными препаратами не вызывает сложностей. В нашем случае, возраст ребенка исключал такой подход, а внутримышечная премедикация кетамином индуцировала бы гиперсаливацию. Это может спровоцировать кашель, потребовать санацию для обеспечения проходимости дыхательных путей, что нежелательно для достаточно длительной процедуры с ограниченным доступом к пациенту. Вместо этого в день операции пациент получил в качестве премедикации дексметомидин интраназально в дозе 4 мкг/кг с помощью специального устройства для интраназального введения. Спустя 30 минут развилось состояние анксиолизиса, ребенок уснул, мог лежать на кровати отдельно от мамы и не реагировал на манипуляции с ним. Это позволило спокойно доставить ребенка из клинического отделения в палату пробуждения отделения анестезиологии, где была произведена установка периферического венозного катетера, после чего, началась инфузия дексметомидина с нагрузочной скоростью $2,5 \text{ мкг/кг/ч}$ в течение 10 минут, с дальнейшей поддерживающей дозой 1 мкг/кг/ч . Следующим

этапом была произведена фиксация глазного яблока к конъюнктиве в четырех точках, и установка стереотаксической рамы под местной анестезией 0,75% раствором ропивакаина. Однако последняя процедура в связи с выраженной болезненностью, потребовала все же болюсного введения пропофола внутривенно однократно и в дозе только 4 мг\кг. Во время всех манипуляций ребенок находился на самостоятельном дыхании с инсуфляцией кислорода через носовую канюлю с потоком 0,7л\мин. Транспортировка пациента на магнитно-резонансную томографию, сама процедура сканирования и дальнейшее составление программы облучения заняли в общей сложности 260 минут, ребенок все это время находился в условиях седации и самостоятельного дыхания без инсуфляции кислорода. Поддерживающая доза дексметомидина при этом составляла 1 мкг\кг\ч, мониторинг на этих этапах обеспечивался транспортным портативным пульсоксиметром. При этом, частота сердечных сокращений находилась в интервале 90-110 уд\мин, сатурация 95-99%.

Следующий этап – транспортировка и непосредственно облучение заняли еще 90 минут, после чего лигатуры с глазного яблока и рама были сняты, а ребенок был отправлен в отделение. Спустя 90 минут после окончания внутривенной инфузии дексметомидина ребенок был уже активен, бодрствовал и принимал пищу. Резюмируя это клиническое наблюдение, можно сказать, что вся программа лечения была выполнена успешно и не сопровождалась осложнениями.

Особенности работы с пациентами педиатрического профиля сопровождают врача-анестезиолога с самых первых манипуляций с ребенком. Подвижность маленьких детей, резко негативная реакция на любое болезненное воздействие, вкупе с расположением вен в рыхлой подкожной жировой клетчатке, трудности визуализации вен – часто делают постановку периферического венозного катетера серьезной проблемой. Традиционно для решения этой задачи перед общей анестезией применяется премедикация кетаминном, обладающим сочетанием

анестетических и анальгетических свойств и отсутствием выраженного подавления дыхания. Однако препарат не лишен недостатков, к которым относят повышенную саливацию, подергивания, и ночные кошмары [84, 133]. Кроме того, сама по себе внутримышечная инъекция болезненна и неприятна ребенку, он все равно будет возбужден, беспокоен и ажитирован, даже сидя на руках у родителей в ожидании развития эффекта препарата. Логичным развитием поиска решения этой проблемы было использование неинвазивных методов седации. Так в работе Amber –Tomas et al. [196] проанализировано 1412 наблюдений, где фигурировали пациенты возрастом от 3 месяцев, которым предстояло непродолжительное малоинвазивное исследование, в том числе гастроскопия, компьютерная и МР-томография. По результатам этого исследования оказалось, что для обеспечения приемлемой седации допустимо использовать перорально мидазолам, интраназально кетамин, мидазолам, фентанил, а также дексмететомидин. Пероральный путь является достаточно перспективным, так как совершенно неинвазивен. Опыт нашей клиники в этом направлении говорит о том, что растворенная в сладком сиропе смесь кетамина и мидазолама ($3\text{мг}\backslash\text{кг}$, и $0,5\text{мг}\backslash\text{кг}$) приводит к успешному устранению тревожности и не сопровождается тошнотой и рвотой во время дальнейшей седации у подавляющего большинства детей [13].

На сегодняшний день оптимальным средством для управляемой седации в радиохирургии, по результатам исследований и накопленного клинического опыта по всему миру, является пропофол [109, 130]. Быстрое начало и окончание его действия без остаточной седации, исключительно высокая управляемость, выраженные гипнотические и амнетические свойства, делают его препаратом выбора для подобных процедур. Данные литературы и опыт нашей клиники говорят о том, что в дозировках $4\text{мг}\backslash\text{кг}$ и инфузии со скоростью $150\text{мкг}\backslash\text{кг}\backslash\text{мин}$ невелика вероятность развития респираторных осложнений, а снижении сатурации можно успешно корригировать инсуфляцией кислорода [4].

Как было упомянуто выше, установка «Гамма-Нож» располагается в подземном каньоне, где невозможно проведение линии медицинских газов, а кислород доступен только в виде концентратора. Кроме того, самой процедуре облучения предшествует довольно длительное МР-сканирование, нередко продолжительностью порядка 100 минут, где экстренный доступ к пациенту также ограничен, мониторинг минимальный, а потому вероятность развития катастрофы у пациента массой менее 10 кг очень велика. Несмотря на доказанную эффективность и относительную безопасность пропофола, остается реальный риск возникновения респираторных осложнений во время седации им, особенно у маленьких пациентов. В настоящее время серьезную конкуренцию пропофолу, как средству для седации и анестезии в нейрохирургии составляет препарат из группы центральных α_2 -адреномиметиков – дексмедетомидин [1].

Эти данные и побудили нас к попытке использования не вызывающего депрессии дыхания дексмедетомидина в качестве базового средства для анестезиологического обеспечения пациента в описанном наблюдении. Нам показалось привлекательной возможность именно интраназального введения этого препарата с целью премедикации ребенка, потому что это обеспечивает минимальную инвазивность и минимальное неудобство для пациента, кроме того, индуцированный таким образом эффект препарата ускоряет насыщение и облегчает в случае необходимости поддержание внутривенной седации. В качестве инструмента для введения препарата мы избрали специализированную систему для интраназального введения MAD NASAL[®] (mucosal atomization device) (Teleflex Medical, USA), позволяющую эффективно распылить на слизистую даже небольшой объем препарата. По данным литературы, такие устройства успешно применяются в зарубежных клиниках для интраназальной премедикации у детей [125]. По поводу дозировок дексмедетомидина для решения подобной задачи в мировой литературе нет однозначного ответа. Ряд авторов сообщает о достижении комфортного для пациента и врача анксиолитического эффекта в среднем через 30 минут после введения препарата в дозировках от 1 мкг\кг до 4 мкг\кг [32, 89, 125,

141, 150, 210]. В нашем клиническом наблюдении нами было использовано 4 мкг\кг\ч дексмететомидина, при этом через 15 минут родители ребенка отметили выраженную сонливость ребенка при отсутствии внешней стимуляции, а спустя 30 минут он уже мог лежать отдельно от мамы на кровати, не реагировал на переключивание и транспортировку из клинического отделения в палату пробуждения. Состояние ребенка можно было расценить как очень похожее на естественный сон, при котором предоставленный сам себе ребенок спокойно спал, а при постановке периферического венозного катетера не вырывался и не стремился устрониться. Некоторые авторы считают, что одной лишь интраназальной премедикации дексмететомидином в дозе 4 мкг\кг достаточно для выполнения МР-исследования, при этом, если длительность исследования превышала один час – дексмететомидин в дозе 2 мкг\кг повторно вводился интраназально или внутривенно болюсно [150].

Поддержание дальнейшего комфортного уровня седации ребенка осуществлялось с помощью внутривенной инфузии дексмететомидина со скоростью 1 мкг\кг\ч, которое следовало за насыщающей скоростью (в течение 10 минут) 2,5 мкг\кг\ч, что вполне соотносится с данными литературы [70, 131].

Тем не менее, седация, вызываемая дексмететомидином, не настолько глубокая, чтобы полностью исключить реакцию пациента на особо агрессивные и болезненные воздействия. Так, при установке расширителя на веки и наложении лигатур на склеры и конъюнктиву, несмотря на применение местной анестезии, нам пришлось ввести болюс пропофола 4мг\кг, что позволило хирургам спокойно работать, ребенок оставался неподвижным, и не произошло угнетения дыхания. Более высокие дозировки дексмететомидина не рекомендуются ввиду возможности развития побочного действия – брадикардии, порой приобретающий критический характер [20]. Однако в нашем наблюдении на всех этапах лечения частота сердечных сокращений не снижалась ниже 90 ударов в минуту.

К особенностям проведения седации дексмететомидином следует отнести тот факт, что препарат полностью не устраняет движения пациента, ребенок как и

во время естественного сна немного шевелит конечностями, периодически закидывает их друг на друга, и даже пытается перевернуться на бок. Однако это происходит совершенно небурно и нечасто, а в условиях жесткой фиксации головы никакого отпечатка на качество лечения не накладывает. Вероятно, ребенка следует дополнительно фиксировать наружно, чтобы исключить возможную травматизацию.

Инфузия препарата была прекращена с окончанием процедуры облучения. Снятие стереотаксической рамы и лигатур с конъюнктивы не вызвали проблем, и ребенок в слегка сонливом, но безопасном в плане дыхательной функции, состоянии был передан родителям, а спустя полтора часа уже был бодр, как на дооперационном уровне.

В случаях с имплантацией резервуара Оммайя и удалением эозинофильных гранулем области черепа нами применялась такая же тактика. Пациенты получали дексметомидин интраназально в дозе 4 мкг/кг, это позволяло произвести установку периферического венозного катетера, после чего начиналась инфузия препарата в нагрузочной дозе 2 мкг/кг/час с последующим переходом на поддерживающую 1 мкг/кг/час под контролем ЧСС. Дексметомидин вызывал глубокую седацию, позволяющую произвести локорегионарную анестезию и само вмешательство без гемодинамических реакций и движений маленького пациента. Отсутствие ИВЛ, использования опиоидов и общей анестезии делали возможной безопасную выписку таких пациентов домой в этот же день.

Выводы:

1. Дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг/ч в форме продолженной инфузии является эффективным и безопасным средством для контроля системной гемодинамики в интраоперационном периоде нейрохирургических операций и в период послеоперационного пробуждения.

2. Дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг/ч в форме короткой инфузии является эффективным средством для стабилизации гемодинамики в раннем послеоперационном периоде, особенно во время пробуждения и экстубации пациента.

3. Клонидин в дозе 1 мкг/кг/ч, как и эсмолол в дозе 1,5 мкг/кг/ч эффективны в стабилизации гемодинамики в период послеоперационного пробуждения и экстубации, однако по частоте развития гипертензии они уступают дексмедетомидину в дозе 0,5 мкг/кг/ч.

4. Альфа-2-адреноагонисты повышают качество послеоперационного пробуждения, особенно среди пациентов с сопутствующей соматической патологией.

5. При использовании дексмедетомидина в дозировке 0,5 мкг/кг/час не отмечается развития значимых осложнений, в том числе гемодинамически значимой брадикардии.

Практические рекомендации.

1. Дексмететомидин следует применять с целью стабилизации параметров гемодинамики на агрессивных этапах операций.

2. Для того, чтобы избежать интраоперационной гипотензии, вызванной введением дексмететомидина, следует использовать форму его короткой инфузии на финальных этапах, однако, для ускорения развития клинического эффекта инфузию стоит начинать с нагрузочной дозы, рекомендованной инструкцией.

3. Наиболее ярко преимущества использования дексмететомидина реализуются у пациентов с сопутствующей соматической патологией, у которых принципиально важно соблюдать стабильную гемодинамику и не допускать бурного пробуждения.

4. Перспективно использование дексмететомидина у пациентов педиатрического профиля, особенно учитывая возможность его интраназального введения.

5. В случаях, когда необходимо максимально раннее пробуждение пациента, разумнее применять бета-блокаторы, однако для наибольшей эффективности, их дозу следует титровать индивидуально.

Список литературы.

1. Арефьев А.М., Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексмедетомидин в нейроанестезиологии. // Анестезиология и реаниматология. 2017. № 3 (62). с. 213–219.
2. Бельшев С.Ю., Левит А.Л. Седация в интенсивной терапии. Обзор современного состояния проблемы. // Общая реаниматология. 2012. № 3 (8). с. 56–62.
3. Бершадский Ф.Ф. [и др.]. Влияние седации дексмедетомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы // Общая реаниматология. 2019. № 4 (15). с. 11–20.
4. Голанов А.В. [и др.]. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате КиберНож. / Голанов А.В., Куликов А.С., Сорокин В.С., Трунин Ю.Ю., Лубнин А.Ю., Москва: Издательство ИП «Т.А.Алексеева», 2017. с. 136-141.
5. Дыгало Н.Н. Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. / Дыгало Н.Н., Новосибирск: Изд-во НГУ, 2001. с. 79-83.
6. Козлов И.А. Агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации // Общая реаниматология. 2013. (2). с. 55–65.
7. Кондратьев А. Н. [и др.]. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. // Анестезиология и реаниматология. 2014. (1). с. 82–84.
8. Кондратьев А. Н. [и др.]. Альфа-2-адреноагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей / Кондратьев А. Н., Назаров Р. В., Румянцева М. В., Ценципер Л.М., Спб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2020. с 36.
9. Кондратьев А.Н. [и др.]. Принципы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у нейроонкологических пациентов. // Трансляционная медицина. 2015. № 3 (2). с. 113–120.

10. Куликов А.С. Анестезиологическое обеспечение краниотомии в сознании при удалении объемных образований, прилежащих к речевым зонам головного мозга. // Автореферат. 2013. с. 13-17.
11. Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Наш первый опыт применения дексмететомидина при проведении краниотомии в сознании // Вестник интенсивной терапии. 2012. (3). с. 68–70.
12. Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексмететомидин: Новые возможности в анестезиологии // Анестезиология и реаниматология. 2013. (1). с. 37–41.
13. Куликов А.С., Сорокин В.С., Лубнин А. Ю. Пероральная премедикация мидазоламом и кетамином у детей с нейрохирургическими заболеваниями. // Анестезиология и реаниматология. 2010. (1). с. 6–10.
14. Куликов А.С., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю. Седация дексмететомидином при проведении каротидной эндартерэктомии в сознании // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. № 4 (7). с. 30–34.
15. Лебединский К.М. Кровообращение и медицина / Лебединский К.М., Санкт-Петербург: ООО «Человек», 2012. с. 463-464.
16. Лихванцев В. В. Анестезия, Анальгезия, Ноцицепция - как совместить теорию и практику? (комментарий к статье А. Е. Карелова, К. М. Лебединского, В. И. Буравцова «Анестетик, анальгетик, гипнотик - важны ли термины?»). // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. № 5 (12). с. 11–14.
17. Мороз В.В., Васильев В.Ю., Кузовлев А.Н. Исторические аспекты анестезиологии-реаниматологии. Неингаляционная внутрисосудистая анестезия. // Общая реаниматология. 2007. № 2 (3). с. 69–74.
18. Улиткина, О.Н. Гребенчиков, О.А. Скрипкин, Ю.В. Бершадский Ф. Ф. Органопротекторные свойства дексмететомидина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 2 (15). с. 55–61.
19. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Подтипспецифические клинически важные эффекты альфа2адренорецепторов. // Успехи физиол. наук. 2002. (33). с. 30—40.

20. Шмигельский А.В. [и др.]. Интраоперационное развитие критической брадиаритмии на фоне применения дексмедетомидина // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015. № 4 (9). с. 54- 58.
21. Aantaa R [et.al.]. Dexmedetomidine, an α 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery // Anesthesiology. 1990. № 2 (73). p. 230–235.
22. Abdelmalak B., Makary L., Hoban J. Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway // Clin. Anesth. 2007. (19). p. 370—373.
23. Ahlquist R.P. A study of the adrenotropic receptors. // Am. J. Physiol. 1948. (153). p. 586—600.
24. Albert S.G, Ariyan S, Rather A The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. // Intensive Care Med. 2011. (37). p. 901–910.
25. Aldrete J.A. The post-anesthesia recovery score revisited. // Journal of Clinical Anesthesia. 1995. № 1 (7). p. 89–91.
26. Alkaya M.A. [et.al.]. Effects of Esmolol on the Prevention of Haemodynamic Responses to Tracheal Extubation after Craniotomy Operations. // Turk J Anaesthesiol Reanim. 2014. № 2 (42). p. 86–90.
27. Almeida A.N., Tavares C., Tibano A. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. // Arq Neuropsiquiatr. 2005. (63). p. 748–750.
28. Ard J., Doyle W., Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. // J Neurosurg Anesthesiol. 2003. № 3 (15). p. 263–266.
29. Aryan H.E., Box K.W., Ibrahim D. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. // Brain Inj. 2006. (20). p. 791—798.
30. Basali A. [et.al.]. Perioperative Hypertension and Intracranial Hemorrhage after Craniotomy. // Anesthesiology. 2000. № 1 (93). p. 48–54.
31. Batra A. [et.al.]. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Intracranial Surgery. // Surgery. Anesth Essays Res. 2017. № 2 (11). p. 309–313.
32. Behrle N. [et.al.]. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric

- Procedural Sedation. // *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017. № 1 (22). p. 4–8.
33. Bekker A. [et.al.]. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013. № 1 (25). p. 16–24.
 34. Bekker A., Sturaitis M. K. Dexmedetomidine for neurological surgery // *Neurosurgery.* 2005. № 1 Suppl (57). p. 1–10.
 35. Bekker A. Y. [et.al.]. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004. № 2 (16). p. 126–135.
 36. Bekker A.Y., Kaufman B., Samir H. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. // *Anesth. Analg.* 2001. (92). p. 1251–1253.
 37. Bell M.T., Agoston V.A., Freeman K.A. Interruption of spinal cord microglial signaling by alpha-2 agonist dexmedetomidine in a murine model of delayed paraplegia. // *J Vasc Surg.* 2014. (59). p. 1090–1097.
 38. Bell M.T., Puskas F., Bennett D.T. Dexmedetomidine, an alpha- 2a adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* . 2014. (147). p. 500–506.
 39. Berg C., Petersenn S., Lahner H. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. (95). p. 3648–3656.
 40. Bergese S.D., Candiotti K.A., Bokesch P.M. A Phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. // *Am. J. Ther.* 2010. (17). p. 586—595.
 41. Bharti D [et.al.]. Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine on Cardiovascular Stability in Laparoscopic Cholecystectomy. // *International Journal of Scientific Study.* 2016. № 1 (4). p. 84–95.
 42. Bloor B.C., Flacke W.E. Reduction in halothane anesthetic requirement by

- clonidine, an alphaadrenergic agonist. // *Anesth. Analg.* 1982. № 9 (61). p. 741–745.
43. Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. // *Anesthesiology*. 1992. (77). p. 1134—1142.
 44. Brown E.N, Lydic R, Schiff N.D General anesthesia, sleep, and coma // *N. Engl. J. Med.* 2010. (363). p. 2638—2650.
 45. Bruder N. [et.al.]. Cerebral hyperemia during recovery from general anesthesia in neurosurgical patients. // *Anesthesia Analgesia*. 2002. (94). p. 650–654.
 46. Bruder N., Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: A review. // *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999. (11). p. 282–293.
 47. Can M., Gul S., Bektas S. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury. // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009. (53). p. 1068–1072.
 48. Cao J [et.al.]. Analysis of Dexmedetomidine on the Quality of Awakening During Neurosurgery. // *Transl Neurosci*. 2019. (10). p. 152–156.
 49. Carollo D. S., Nossaman B. D., Ramadhyan U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications // *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008. № 4 (21). p. 457–461.
 50. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T Carotid endarterectomy-an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. // *Neurology*. 2005. № 6 (65). p. 794–801.
 51. Chesnut R.M, Marshall S.B, Piek J Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. // *Acta Neurochir*. 1993. (59). p. 121–125.
 52. Chopra P., Dixit M.B., Dang A. Dexmedetomidine provides optimum conditions during awake fiberoptic intubation in simulated cervical spine injury patients. // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016. (32). p. 54–58.
 53. Chrysostomou C., Sanchez-de-Toledo J., Wearden P. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and

- supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. (92). p. 964—972.
54. Chung Y.H., Park S., Kim W.H. Anesthetic management of awake craniotomy with laryngeal mask airway and dexmedetomidine in risky patients. // *Korean J Anesthesiol.* 2012. (63). p. 573–575.
55. Cottrell J.E., Young W.L. *Cottrell and Young's Neuroanesthesia* / Cottrell J.E., Young W.L., Philadelphia:, 2010. p. 341-350.
56. Cushing H. On the avoidance of shock in major amputations by cocainization of large nervetrunks preliminary to their division. // *Ann Surg.* 1902. (36). p. 321–345.
57. DeGrado J. R., Anger K. E., Szumita P. M. Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. // *J. Pain Res.* 2011. (4). p. 127–134.
58. Deogaonkar A., Deogaonkar M., Lee J.Y. Propofol-induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery. // *Anesthesiology.* 2006. (104). p. 1337–1339.
59. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. // *Br J Anaesth.* 2000. (85). p. 109–117.
60. Drummond J.C. [et.al.]. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. // *Anesthesiology.* 2008. (108). p. 225—232.
61. Duffau E. H. Brain mapping: from neural basis of cognition to surgical applications. // *Surg Neurol Int.* 2012. (3). p. 77.
62. Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery // *Cortex.* 2014. (58). p. 325–387.
63. Dunn L.K [et.al.]. *Principles and Pitfalls of Anesthesia for Transsphenoidal Surgery.* / Dunn L.K, Nemergut E.C, Laws Jr. E., Cohen-Gadol A., Schwartz T. [et.al.], Cham: Springer, 2017. p. 117.

64. Ebert T. J. [et.al.]. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans // *Anesthesiology*. 2000. № 2 (93). p. 382–394.
65. Ebert T., Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. // *Anesthesiology*. 2004. (101). p. 568—570.
66. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. // *Anesth Analg*. 2003. (96). p. 524—531.
67. Erickson K.M., Cole D.J. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy // *Anesthesiol. Clin*. 2007. (25). p. 535- 555.
68. Everett L.L., Rooyen I.F. van, Warner M.H. Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases. // *Paediatr Anaesth*. 2006. (16). p. 338–342.
69. Fahim P. H., Madkour M.A. The role of dexmedetomidine in fast-track extubation for closed congenital heart surgery in children: a randomized double-blinded placebo-controlled trial // *Egypt J Cardiothorac Anesth*. 2016. № 3 (10). p. 50–56.
70. Fahy C.J., Okumura M. Sedation for paediatric stereotactic radiosurgery: the dexmedetomidine experience. // *Anaesth Intensive Care*. 2004. № 6 (32). p. 809–811.
71. Farag E., Argalious M., Sessler D.I. Use of alpha(2)-agonists in neuroanesthesia: An overview // *Ochsner J*. 2011. (11). p. 57—69.
72. Fieschi C., Agnoli A., Battistini N. Derangement of regional blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. // *Neurology*. 1968. (18). p. 1166–1179.
73. Forster A., Horn K.V., Marshall L.F. Anesthetic effects on blood-brain barrier function during acute arterial hypertension. // *Anesthesiology*. 1978. (49). p. 26–30.
74. Frolich M.A., Arabshahi A., Katholi C. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. // *Clin. Anesth*. 2011. (23).

- p. 218—223.
75. Gala R.R. The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat // *Life Sci.* 1990. (46). p. 1407–1420.
 76. Garavaglia M.M., S. Das, Cusimano M.D. Anesthetic approach to high-risk patients and prolonged awake craniotomy using dexmedetomidine and scalp block. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014. (26). p. 226–233.
 77. Ge Y. [et.al.]. Beneficial effects of intravenous dexmedetomidine on cognitive function and cerebral injury following a carotid endarterectomy // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016. № 3 (11). p. 1128–1134.
 78. Ghazanwy M. [et.al.]. Awake craniotomy: A qualitative review and future challenges // *Saudi J Anaesth.* 2014. № 4 (8). p. 529–539.
 79. Goettel N., Bharadwaj S., Venkatraghavan L. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. // *Br J Anaesth.* 2016. (116). p. 811–821.
 80. Gopalakrishna K. N. [et.al.]. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing transsphenoidal resection of pituitary tumor // *Journal Neurosurgical Anaesthesiology.* 2015. (27). p. 209–215.
 81. Gopalakrishna K.N., Dash P.K., Chatterjee N. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing transsphenoidal resection of pituitary tumor. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015. (27). p. 209–215.
 82. Goyagi T., Tobe Y. Dexmedetomidine improves the histological and neurological outcomes 48 h after transient spinal ischemia in rats. // *Brain Res.* 2014. (1566). p. 24–30.
 83. Grant R., Gruenbaum S.E., Gerrard J. Anaesthesia for deep brain stimulation: a review. // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015. (28). p. 505–510.
 84. Green S.M. [et.al.]. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? // *Acad Emerg Med.* 1999. № 1 (6). p. 21–26.
 85. Grillo P., Bruder N., Auquier P. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. // *Anesth*

- Analg. 2003. (96). p. 1145–1149.
86. Group G.T.C. [et.al.]. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. // *Lancet*. 2008. (372). p. 2132–2142.
 87. Guen M. Le [et.al.]. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. // *Anesth Analg*. 2014. № 5 (118). p. 946–955.
 88. Guler G. [et.al.]. The effects of dexmedetomidine on the cardiovascular responses to tracheal extubation and quality of tracheal extubation in elderly patients undergoing cataract surgery. [Turkish] // *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi*. 2005. № 1 (33). p. 18–23.
 89. Gupta A., Dalvi N.P., Tendolkar B.A. Comparison between intranasal dexmedetomidine and intranasal midazolam as premedication for brain magnetic resonance imaging in pediatric patients: A prospective randomized double blind trial. // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017. № 2 (32). p. 236–240.
 90. Hammer G. B. [et.al.]. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children // *Anesth Analg*. 2008. № 1 (106). p. 79–83.
 91. Hatashita S., Hoff J.T., Ishii S. Focal brain edema associated with acute arterial hypertension. // *J Neurosurg*. 1986. (64). p. 643–649.
 92. Herrick I. A. [et.al.]. Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: patient-controlled administration versus neurolept analgesia // *Anesth Analg*. 1997. № 6 (84). p. 1285–1291.
 93. Hofer R.E., Sprung J., Sarr M.G. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. // *Can. J. Anaesth*. 2005. (52). p. 176–180.
 94. Honorato-Cia C., Martinez-Simon A., Alegre M. Factors associated with tremor changes during sedation with dexmedetomidine in Parkinson's disease surgery. // *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015. (93). p. 393–399.
 95. Hospira Inc. Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection. For intravenous use. — Prescribing information. 2011. p. 2.

96. Hsu Y.W. [et.al.]. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers // *Anesthesiology*. 2004. (101). p. 1066—1076.
97. Huang H.W., Yan L.M., Yang Y.L. Bi-frontal pneumocephalus is an independent risk factor for early postoperative agitation in adult patients admitted to intensive care unit after elective craniotomy for brain tumor: A prospective cohort study. // *PLoS One*. 2018. № 7 (13). p. 137–144.
98. Hussain S.Y., Karmarkar A., Jain D. Evaluation and Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine for Attenuation of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Intubation: A Randomized Controlled Study. // *Anesth Essays Res*. 2018. № 4 (12). p. 792–796.
99. Huupponen E. [et.al.]. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep // *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2008. (52). p. 289—294.
100. Ingersoll-Weng E., Manecke G.R., Thistlethwaite P.A. Dexmedetomidine and cardiac arrest. // *Anesthesiology*. 2004. (100). p. 738— 739.
101. Inoue A. [et.al.]. Importance of perioperative management for emergency carotid artery stenting within 24h after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: case report. // *Int J Surg Case Rep*. 2016. (26). p. 108–112.
102. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. // *J. A. M. A*. 2012. (307). p. 1151—1160.
103. Jan S., Ali Z., Nisar Y. A Comparison of Dexmedetomidine and Clonidine in Attenuating the Hemodynamic Responses at Various Surgical Stages in Patients Undergoing Elective Transnasal Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors. // *Anesth Essays Res*. 2017. № 4 (11). p. 1079–1083.
104. Jin S. [et.al.]. Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia. // *Medicine*. 2017. (96). p. 1–7.
105. Johansson B., Li C.L., Olsson Y. The effect of acute arterial hypertension on the

- blood-brain barrier to protein tracers. // *Acta Neuropathology*(Berlin). 1970. (16). p. 117.
106. Kadarapura N., Gopalakrishna P.K., Nilay C Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing transsphenoidal resection of pituitary tumor. // *Journal Neurosurgical Anaesthesiology*. 2015. (27). p. 209–215.
107. Kalfas I.H., Little J.R. Postoperative hemorrhage: A survey of 4992 intracranial procedures. // *Neurosurgery*. 1988. (23). p. 343–347.
108. Kallio A., Scheinin M, Koulu M Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. // *Clin. Pharmacol.* 1989. № 33 (46). p. 33–42.
109. Kamata K. [et.al.]. How to control propofol infusion in pediatric patients undergoing gamma knife radiosurgery. // *Acta Neurochir Suppl.* 2013. (116). p. 147–150.
110. Kamibayashi T., Maze M. Clinical uses of alpha2adrenergic agonists. // *Anesthesiology*. 2000. (93). p. 1345—1349.
111. Karhuvaara S. [et.al.]. No involvement of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of basal prolactin secretion in healthy men. // *Psychoneuroendocrinology*. 1990. (15). p. 125–129.
112. Keniya V.M, Ladi S., Naphade R. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement. // *Indian J Anaesth.* 2011. (55). p. 352–357.
113. Khatib R., Ebrahim Z., Rezai A. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2008. (20). p. 36–40.
114. Kim D.J., Kim S.H., So K.Y. Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. // *BMC Anesthesiol.* 2015. (15). p. 139.
115. Kim H.C., Min S.H., Byon K.T Randomized trial to compare the effect of a single dose of dexmedetomidine and continuous infusion of remifentanyl on airway reflex

- and hemodynamic response during emergence in patients undergoing cerebral aneurysm clipping. // *European journal of Anaesthesiology*. 2012. (29). p. 112–113.
116. Koroglu A. [et.al.]. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results // *Br J Anaesth*. 2005. № 6 (94). p. 821–824.
 117. Koroglu A. [et.al.]. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging // *Anesth Analg*. 2006. № 1 (103). p. 63–7, table of contents.
 118. Kulikov A., Rylova A., Lubnin A. Awake craniotomy under xenon anesthesia: first experience // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012. № 2 (24). p. 165–166.
 119. Kulka P.J., Tryba M., Zenz M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. // *Anesth Analg*. 1995. № 2 (80). p. 263–268.
 120. Kwon W.K., Kim J.H., Lee J.H. Microelectrode recording (MER) findings during sleep-awake anesthesia using dexmedetomidine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. // *Clin Neurol Neurosurg*. 2016. (143). p. 27–33.
 121. Lawrence C.J., Lange S. De Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose of isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. // *Anaesthesia*. 1997. № 8 (52). p. 736–744.
 122. Lazar R.M. [et.al.]. Midazolam challenge reinduces neurological deficits after transient ischemic attack. // *Stroke*. 2003. (34). p. 794–796.
 123. Lee H. H. [et.al.]. Usefulness of dexmedetomidine during intracerebral aneurysm coiling // *Journal Korean Neurosurg Soc*. 2014. (55). p. 185–189.
 124. Leriger M., Naguib A., Gallantowicz M. Dexmedetomidine controls junctional ectopic tachycardia during Tetralogy of Fall ot repair in an infant. // *Ann. Card. Anaesth*. 2012. (15). p. 224—228.
 125. Li B.L. [et.al.]. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. // *Anaesthesia*. 2016. (71). p.

- 522–528.
126. Lin N., Han R., Zhou J. Mild sedation exacerbates or unmasks focal neurologic dysfunction in neurosurgical patients with supratentorial brain mass lesions in a drug-specific manner. // *Anesthesiology*. 2016. (124). p. 598–607.
 127. Lin N., Vutskits L., Bebawy J.F. Perspectives on Dexmedetomidine Use for Neurosurgical Patients. // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019. № 4 (31). p. 366–377.
 128. Liu Y. [et.al.]. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery A Meta-analysis. // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018. № 2 (30). p. 146–155.
 129. Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. // *Eur. J. Pharmacol*. 2004. (52). p. 87—97.
 130. Mack P. F. [et.al.]. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004. № 1 (16). p. 20–25.
 131. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. // *Br J Anaesth*. 2015. № 2 (115). p. 171–182.
 132. Martin J., Heymann A., K. B. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care - short version. // *Ger. Med. Sci*. 2010. (8). p. 20.
 133. Mason K. P. [et.al.]. Evolution of a protocol for ketamine-induced sedation as an alternative to general anesthesia for interventional radiologic procedures in pediatric patients // *Radiology*. 2002. № 2 (225). p. 457–465.
 134. Mason K. P. [et.al.]. Hemodynamic effects of dexmedetomidine sedation for CT imaging studies // *Paediatr Anaesth*. 2008. № 5 (18). p. 393–402.
 135. Mason K.P., Zurakowski D., Zgleszewski S.E. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. // *Pediatr Anesth*. 2008. (18). p. 403– 411.
 136. Mayhan W.G. Disruption of blood-brain barrier during acute hypertension in adult and aged rats. // *Am J Physiology*. 1990. (258). p. 1735–1738.

137. Maze M., Angst M.S. Dexmedetomidine and opioid interactions: defining the role of dexmedetomidine for intensive care unit sedation. // *Anesthesiology*. 2004. (101). p. 1059—1061.
138. Maze M [et.al.]. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: In vivo and in vitro studies. // *Anesth Analg*. 1991. (73). p. 201–208.
139. McCutcheon C. A. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia // *Anesth Analg*. 2006. № 3 (102). p. 668–675.
140. Meng Q. [et.al.]. Dexmedetomidine reduces emergence agitation after tonsillectomy in children by sevoflurane anesthesia: A case-control study. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2012. № 7 (76). p. 1036–1041.
141. Miller J.W. [et.al.]. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study. // *Can J Anaesth*. 2016. № 7 (63). p. 834–841.
142. Miller R.D. [et.al.]. Miller, R.D. Miller's anesthesia - перевод с английского / Miller R.D., Eriksson L.I., Fleisher L.A., Wiener-Kronish J.P., Young W.L. [et.al.], Санкт-Петербург:, 2015. p. 313.
143. Mizobe T., Maze M. Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia // *Int Anesthesiol Clin*. 1995. № 1 (33). p. 81–102.
144. Moore T.A., Markert J.M., Knowlton R.C. Dexmedetomidine as rescue drug during awake craniotomy for cortical motor mapping and tumor resection. // *Anesth Analg*. 2006. (102). p. 1156–1558.
145. Morace R., Angelis M. De, Agliandolo E. Sedation with alpha-2 agonist dexmedetomidine during unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation: a preliminary report. // *World Neurosurg*. 2016. (89). p. 320–328.
146. Mosca S., Paolillo S., Colao A. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. // *Int J Cardiol*. 2012. № 167 (1). p. 1712–1718.

147. Mushtaq K. [et.al.]. A randomized controlled study to compare the effectiveness of intravenous dexmedetomidine with placebo to attenuate the hemodynamic and neuroendocrine responses to fixation of skull pin head holder for craniotomy // Northern Journal of ISA. 2016. (1). p. 16–23.
148. Nelson L.E. [et.al.]. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. // Anesthesiology. 2003. (98). p. 428—436.
149. Nguyen J, Nacpil N Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis // JBI Database System Rev Implement Rep. 2018. № 5 (16). p. 1220–1239.
150. Olgun G., Ali M.H. Use of Intranasal Dexmedetomidine as a Solo Sedative for MRI of Infants. // Hosp Pediatr. 2018. (23). p. 2017–2020.
151. Olsen, Karsten S., Pedersen et al. Vasoactive modulators during and after craniotomy: relation to postoperative hypertension. // Journal Neurosurgical Anaesthesiology. 2002. (14). p. 171–179.
152. Otter H. [et.al.]. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. // Neurocrit. Care. 2005. (2). p. 150—158.
153. Pandharipande P.P. [et.al.]. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. // JAMA. 2007. (298). p. 2644—2653.
154. Paris A., Tonner P.H. Dexmedetomidine in anaesthesia. // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2005. (18). p. 412—418.
155. Park H., Kim H.S., Kim J.W. Effects of preanesthetic single administration of dexmedetomidine on the remifentanyl and propofol requirement during laparoscopic cholecystectomy. // Anesthesia and Pain Medicine. 2019. № 1 (14). p. 29–34.
156. Payen J. F., Chanques G., Mantz J. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-

- based study. // *Anesthesiology*. 2007. № 4 (106). p. 687–695.
157. Peng K. [et.al.]. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for intracranial procedures: Meta-analysis of randomized controlled trials. // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014. (21). p. 1951–1958.
158. Pharma O. Дексдор: Инструкция по применению. 2019. p 1.
159. Prajwal Patel H.S., Shashank M.R., Shivaramu B.T. Attenuation of hemodynamic response to tracheal extubation: A comparative study between esmolol and labetalol. // *Anesthesia essays and researches*. 2018. № 1 (12). С. 180–185.
160. Prielipp R.C. [et.al.]. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. // *Anesth. Analg.* 2004. (95). p. 1052—1059.
161. Ramsay M.A., Luteran D.L. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. // *Anesthesiology*. 2004. (101). p. 787—790.
162. Raz A., Eimerl D., Zaidel A. Propofol decreases neuronal population spiking activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients. // *Anesth Analg.* 2010. (111). p. 1285–1289.
163. Reade M.C., Eastwood G.M., Bellomo R. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. // *JAMA*. 2016. № 14 (315). p. 1460–1468.
164. Renganathan T, Venkatesan G Comparative study to evaluate effect the dexmedetomidine in attenuating the haemodynamic and neuroendocrine responses to skull-pin head holder application during craniotomy // *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2017. № 31 (4). p. 1814–1819.
165. Rerkasem K., Bond R., Rothwell P. M. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. № 2. p. 126.
166. Riker R.R. [et.al.]. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM) // *JAMA*. 2009. (301). p. 489—499.
167. Rozet I. [et.al.]. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease // *Anesth Analg.* 2006. № 5 (103). p.

- 1224–1228.
168. Rozet I., Souter M., Domino K. Dexmedetomidine sedation for awake craniotomies // *Anesthesiology*. 2004. (101). p. 75.
 169. Ruokonen E. [et.al.]. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for longterm sedation during mechanical ventilation. // *Intensive Care Med*. 2009. (35). p. 282—290.
 170. S. Sen [et.al.]. The effect of dexmedetomidine infusion on propofol requirement for maintenance of optimum depth of anaesthesia during elective spine surgery. // *Indian J Anaesth*. 2013. № 4 (57). p. 358–363.
 171. Salimi A. [et.al.]. Dexmedetomidine could enhance surgical satisfaction in Trans-sphenoidal resection of pituitary adenoma. // *J Neurosurg Sci*. 2017. (61). p. 46–52.
 172. Sanders R.D., Xu J., Shu Y. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. // *Anesthesiology*. 2009. (110). p. 1077—1085.
 173. Sarpkaya A. [et.al.]. The Effects of perioperative use of Dexmedetomidine on hemodynamic parameters and surgical stress response in chronic hypertensive patients. // *European journal of Anaesthesiology*. 2010. (27). p. 86–87.
 174. Sassi M., Zekaj E., Grotta A. Safety in the use of dexmedetomidine (precdex) for deep brain stimulation surgery: our experience in 23 randomized patients. // *Neuromodulation*. 2013. (16). p. 401–406.
 175. Schubert A. Cerebral hyperemia, systemic hypertension, and perioperative intracranial morbidity: is there a smoking gun? // *Anesth Analg*. 2002. (94). p. 485–487.
 176. Sessler C. N., Gosnell M. S., Grap M. J. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. № 10 (166). p. 1338–1344.
 177. Sharma N., Mehta N. Therapeutic Efficacy of Two Different Doses of Dexmedetomidine on the Hemodynamic Response to Intubation, the Intubating

- Conditions, and the Effect on the Induction Dose of Propofol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. // *Anesth Essays Res.* 2018. № 2 (12). p. 566–571.
178. Sheshadri V., Chandramouli B.A. Pediatric awake craniotomy for seizure focus resection with dexmedetomidine sedation-a case report. // *J Clin Anesth.* 2016. (32). p. 199–202.
179. Shribman A.J., Smith G., Achola K.J. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. // *Br J Anaesth.* 1987. (59). p. 295–299.
180. Shukry M., Miller J.A. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures // *Ther Clin Risk Manag.* 2010. № 6 (15). p. 111–121.
181. Sidorowicz M. [et.al.]. Dexmedetomidine sedation for carotid endarterectomy // *Anestezjol Intens Ter.* 2009. № 2 (41). p. 78–83.
182. Silva Neto W.V. [et.al.]. Evaluation of hemodynamic variations during anesthetic induction in treated hypertensive patients. // *Rev Bras Anesthesiol.* 2008. (58). p. 330–341.
183. Skucas A.P., Artru A.A. Anesthetic complications of awake craniotomies for epilepsy surgery. // *Anesth Analg.* 2006. (102). p. 882–887.
184. Snidvongs K., Tingthanathikul W., Aeumjaturapat S. Dexmedetomidine improves the quality of the operative field for functional endoscopic sinus surgery: systematic review. // *J Laryngol Otol.* 2015. № 3 (129). p. 8–13.
185. Soliman R., Fouad E. The effects of dexmedetomidine and magnesium sulphate in adult patients undergoing endoscopic transnasal transsphenoidal resection of pituitary adenoma: A double-blind randomised study. // *Indian J Anaesth.* 2017. № 5 (61). p. 410–417.
186. Song J. [et.al.]. Preemptive scalp infiltration with 0.5% ropivacaine and 1% lidocaine reduces postoperative pain after craniotomy. // *Acta Neurochir.* 2015. № 6 (157). p. 993–998.

187. Song Y. [et.al.]. Dexmedetomidine versus midazolam and propofol for sedation in critically ill patients: Mining the Medical Information Mart for Intensive Care data. // *Ann Transl Med.* 2019. № 9 (7). p. 197.
188. Song Y. [et.al.]. Effect of Dexmedetomidine on Cerebral Vasospasm and Associated Biomarkers in a Rat Subarachnoid Hemorrhage Model. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019. № 3 (31). p. 342–349.
189. Soriano S.G., Eldredge E.A., Wang F.K The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children // *Paediatr. Anaesth.* 2000. (10). p. 29- 34.
190. Sturaitis M., Verhagen L., R. B. Deep Brain Stimulator Data Base // *Br J Anaesth.* 2001. (4). p. 118–130.
191. Suehiro S. [et.al.]. Two cases of cervical carotid artery stenosis with high risk post-operative hyperperfusion treated with dexmedetomidine after carotid endarterectomy. // *No Shinkei Geka.* 2010. (38). p. 731–738.
192. Talke P., Stapelfeldt C., Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007. (19). p. 195–199.
193. Tanabe K., Matsushima-Nishiwaki R., Kozawa O. Dexmedetomidine suppresses interleukin-1beta-induced interleukin-6 synthesis in rat glial cells. // *Int J Mol Med.* 2014. (34). p. 1032–1038.
194. Tanskanen P.E., Kytta J.V., Randell T.T. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: A double-blind, randomized and placebo-controlled study. // *Br J Anaesth.* 2006. (97). p. 658–665.
195. Thal G.D. [et.al.]. Exacerbation or unmasking of focal neurologic deficits by sedatives. // *Anesthesiology.* 1996. (85). p. 21–25.
196. Thomas A., Miller J.L., Couloures K. Non-Intravenous Sedatives and Analgesics for Procedural Sedation for Imaging Procedures in Pediatric Patients. // *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015. № 6 (20). p. 418–430.
197. Thongrong C. [et.al.]. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl to prevent

- haemodynamic response to skull pin application in neurosurgery: double blind randomized controlled trial // *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017. № 4 (49). p. 268–273.
198. Tripathi D.C. [et.al.]. Hemodynamic stress response during laparoscopic cholecystectomy: effect of two different doses of intravenous clonidine premedication. // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011. № 4 (27). p. 475–480.
199. Tung A. [et.al.]. Pharmacological methods for reducing coughing on emergence from elective surgery after general anesthesia with endotracheal intubation: protocol for a systematic review of common medications and network meta-analysis. // *Syst Rev.* 2019. № 1 (8). p. 93–99.
200. Turan G. Turan C., Dincer E., Yuksel G. O. A. Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic ana recovery responses during extubation for intracranial surgery. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008. (25). p. 816–820.
201. Urban M.K., Wukovits B., Flynn E. Dexmedetomidine versus propofol for sedation of ventilated spinal patients // *Anesthesiology.* 2004. (101). p. 77–81.
202. Uyar A.S [et.al.]. Dexmedetomidine attenuates the hemodynamic and neuroendocrinal responses to skull-pin head-holder application during craniotomy // *J. Neuro-surg. Anesthesiol.* 2008. (20). p. 1740179.
203. Venn R.M [et.al.]. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit // *Br. J. Anaesth.* 2001. (86). p. 650–656.
204. Venn R M., Hell J., Grounds R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. // *Critical care.* 2000. № 5 (4). p. 302–308.
205. Virtanen R. [et.al.]. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2 adrenoceptor agonist. // *Eur. J. Pharmacol.* 1988. (150). p. 9–14.
206. Walker M.D., Marler J.R., Goldstein M. Endarterectomy for asymptomatic carotid

- artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *JAMA*. 1995. № 18 (273). p. 1421–1428.
207. Wang S.C. [et.al.]. Use of esmolol to prevent hemodynamic changes during intubation in general anesthesia. // *Acta Anesthesiology Sin.* 1994. № 3 (32). p. 141–146.
208. Wang X.W. [et.al.]. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015. № 8 (42). p. 828–836.
209. Wijeyesundera D.N, Naik J.S, Beattie W.S Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications:: A meta-analysis. // *The American Journal of Medicine.* 2003. № 9 (114). p. 742–752.
210. Yuen V.M. [et.al.]. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. // *Anaesthesia.* 2010. № 9 (65). p. 922–929.
211. Zornow M.H., Scheller M.S., Sheehan P.B. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. // *Anesth. Analg.* 1992. (75). p. 232—237.