

Оценка эффективности и безопасности использования дексмедетомидина для седации при операциях, выполняемых в условиях нейроаксиальных блокад

С. С. Тимошин^{1,2}, Н. Н. Пулина², Е. А. Гребенчиков^{1,3}, С. Ю. Бельшев², А. В. Матвеева², М. А. Сосновская²

¹ФГБНУ «ФНКЦ РИР» «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского»

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Estimation of efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for sedation during neuraxial anesthesia

S. S. Timoshin, N. N. Pulina, E. A. Grebenchikov, S. Yu. Belyshev, A. V. Matveeva, M. A. Sosnovskaya

Research Institute of General Reanimatology n.a. V. A. Negovsky, City Clinical Hospital n.a. V. V. Veresaeve, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. V. F. Vladimirsky; Moscow, Russia

Резюме

Нейроаксиальные блокады широко распространены в анестезиологической практике РФ. Применение нейроаксиальных блокад часто требует проведения периоперационной седации. Основным препаратом для седации в настоящее время является пропофол. Использование пропофола сопряжено с развитием ряда нежелательных явлений. С 2016 года в анестезиологической практике РФ разрешено применение дексмедетомидина. С целью сравнения эффективности и безопасности периоперационной седации дексмедетомидином при проведении нейроаксиальных блокад проведено рандомизированное проспективное исследование. Обследован 71 пациент, которым проводились плановые оперативные вмешательства в условиях спинальной анестезии с периоперационной седацией пропофолом и дексмедетомидином.

Ключевые слова: дексмедетомидин, седация, пропофол, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия.

Summary

Neuraxial anesthesia is widely spread in the anesthetic practice of the Russian Federation. The use of neuraxial blockades frequently requires perioperative sedation. The most administered anesthetic drug for this is propofol. The use of propofol is associated with the development of a number of undesirable events. Since 2016 the use of dexmedetomidine in the anesthetic practice of the Russian Federation has been authorized. To compare the efficacy and safety of perioperative sedation with dexmedetomidine during the neuraxial anesthesia, a randomized prospective study was conducted. A total of 71 patients underwent routine surgery under spinal anesthesia with perioperative sedation with intravenous propofol and dexmedetomidine.

Key words: dexmedetomidine, sedation, propofol, spinal anesthesia, epidural anesthesia.

Введение

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику УЗИ-визуализации с распространением регионарных блокад, пропаганду отказа от методов нейроаксиальной анестезии [1], спинальная и эпидуральная анестезии (ЭА) остаются широко распространенными методиками в брюшнополостной хирургии и травматологии. По данным зарубежных опросов, ЭА посчитали обязательным компонентом анестезии 98,6% британских анестезиологов при плановой лапаротомии и 68,9% при экстренной [2]. По результатам национального опроса в Великобритании, проведенного среди анестезиологов 218 клиник, при выборе оптимального метода анестезии при операциях по поводу перелома шейки бедра 75,8% опрошенных отдали предпочтение регионарной анестезии и в 95,5% из них предпочли спинальную анестезию [3].

В РФ в течение последних 10 лет, по данным профессора Овечкина А. М., основная часть выполняемых регионарных анестезий приходится на спинальную и в меньшей части на эпидуральную анестезию [4]

Нейроаксиальная анестезия не только является эффективным методом защиты пациента от операционной травмы, но и имеет в определенных условиях ряд преимуществ перед общей анестезией [5]. Спинальная и эпидуральная анестезии позволяют сохранить и рефлексы с верхних дыхательных путей, а отсутствие необходимости в тотальной миоплегии и введении наркотических анальгетиков решает проблему остаточной кураризации и угнетения дыхания [6], что позволяет сократить время пребывания пациента в операционной, сэкономить на фармакологической коррекции восстановления нейромышечной

передачи, провести оперативное лечение пациентам с высоким риском общей анестезии [4, 5].

Однако не всегда применение регионарной методики оправдано в качестве моноанестезии. Неустойчивость психики и наличие противопоказаний для общей анестезии, необходимость создания психо-эмоционального комфорта во время оперативного вмешательства требуют отключения сознания пациента путем применения седативных препаратов [7]. При этом вводимые препараты не должны нивелировать преимуществ регионарной анестезии, потенцировать свойственные нейроаксиальным блокадам гемодинамические нарушения и не вызывать таких негативных реакций, как головокружение, ажитация, тошнота и рвота. То есть седация при нейроаксиальной анестезии призвана улучшить ее качество и уровень комфорта пациента [8].

Наиболее распространенные методики седации при операциях, выполняемых в условиях регионарной анестезии, включают в себя разнообразные схемы применения пропофола, бензодеазепинов, барбитуратов. Однако, как известно, их действие опосредовано ГАМК-ергической передачей в головном мозге и, помимо высокого уровня седации, вызывает дозозависимое подавление дыхания [9], что сводит к минимуму плюсы регионарной методики и может быть критичным у пациентов с патологией бронхо-легочной системы.

Из вышеперечисленных препаратов в настоящее время отечественным анестезиологам доступны барбитураты и пропофол, который применяется в подавляющем большинстве случаев интраоперационной седации. Основным его преимуществом является фармакокинетический профиль, что проявляется в быстрой индукции, легком изменении уровня седации и быстром восстановлении когнитивных функций [10, 11]. При этом частота нежелательных гемодинамических реакций (гипотензия, брадикардия) при седации пропофолом повышается при использовании его во время спинальной анестезии [12]. Тем не менее пациенты, получавшие пропофол, в три раза чаще имели гипотензивные эпизоды, которые ограничивали роль пропофола в качестве седативного средства, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [13]. Также в 6% случаев его применение может сопровождаться тяжелыми нежелательными реакциями, к числу которых относится «синдром инфузии пропофола» (propofol infusion syndrome, PRIS) [14, 15]. Принимая во внимание вышесказанное, логичным является поиск препарата, позволяющего безопасно и эффективно обеспечить седацию пациента, при этом сохраняя все преимущества регионарной методики.

На наш взгляд, весьма перспективным может оказаться применение с этой целью дексмедетомидина. Практически сразу после синтеза дексмедетомидина в 1986 году он стал изучаться как седативный препарат, компонент общей анестезии [16].

Впервые идея применения дексмедетомидина в отечественной

анестезиологии была предложена в 1998 году Лихванцевым В.В. [17]. Широко доступен отечественным специалистам дексмедетомидин стал с 2012 года, однако использование его ограничивалось условиями ОРИТ. В практику российских анестезиологов препарат официально вошел только в 2016 году [18].

Дексмедетомидин, препарат группы агонистов α_2 -адренорецепторов, не обладающий подтиповой селективностью к А-, В-, С-подтипам адренорецепторов. Также он не обладает сродством к β_1 - и β_2 -адренергическим, H_1 - и H_2 -гистаминовым, 5-HT₁- и 5-HT₂-серотониновым, мускариновым, дофаминовым, триптаминам, ГАМК-ергическим, опиатным и бензодиазепиновым рецепторам [19]. В основе его седативного эффекта лежит активация α_2 -адренорецепторов в голубом пятне ствола головного мозга [20]. Седация, вызываемая дексмедетомидином, напоминает вторую стадию естественного сна без медленных движений глазных яблок (NREM сон). Дексмедетомидин обладает легким анальгетическим [21], симпатолитическим эффектом, уменьшает выброс норадреналина в периферических синапсах симпатической нервной системы, вызывает умеренную депрессию сердечно-сосудистой системы. Современные исследования показали, что применение дексмедетомидина даже в высоких дозах не вызывает депрессию дыхания. При увеличении дозировки происходит учащение дыхания, при этом другие параметры внешнего дыхания остаются неизменными. Дексмедетомидин сохраняет феномен «гиперкапнического пробуждения», остаточные эффекты на дыхание при прекращении введения отсутствуют [22]. По последним данным, выявлено, что дексмедетомидин обладает также кардиопротективным действием [23].

Препарат хорошо зарекомендовал себя при использовании в условиях ОРИТ для лечения делирия, седации пациентов кардио- и нейрохирургического профилей, нуждающихся в респираторной поддержке [24, 25, 26, 27].

Наличие качественного седативного эффекта при интактной дыхательной функции, данные о снижении частоты послеоперационной

дрожи [28, 29] могут позволить широко использовать дексмедетомидин в анестезиологической практике в качестве альтернативы имеющихся седативных препаратов или как дополнительный компонент общей анестезии [30, 31, 32].

Дексмедетомидин зарекомендовал себя прекрасным препаратом в зарубежной практике анестезии последних полутора десятилетий [31], но очень мало исследований было проведено с дексмедетомидином в качестве седативного средства при выполнении субарахноидального блока.

Исследование эффектов дексмедетомидина при нейроаксиальных блоках неоднозначны и в первую очередь направлены на его способность удлинять моторный и сенсорный блоки [33, 34] или же на снижение потребности в опиоидах в послеоперационном периоде на фоне эпидуральной анестезии [35]. Так, Р. Кумари с соавт. в своем исследовании, посвященном оценке влияния седации дексмедетомидином при проведении спинальных анестезий в сравнении с плацебо, указывает, что использование дексмедетомидина вызывало развитие гипотензии, что в 33,3% случаев требовало инотропной поддержки болюсами мепфентермина (5 мг внутривенно) против 10% в контрольной группе. Объем инфузии в группе дексмедетомидина ($2922 \pm 516,2$ мл), был значительно больше по сравнению с контрольной группой (2240 ± 280 мл) [36].

Этот вывод противоречит исследованию М. Текин и др. [37], которые не сообщили о значительной разнице между группами в числе пациентов, которые получали эфедрин для лечения гипотонии.

Однако во всех этих исследованиях отсутствуют результаты сравнения седации наиболее распространенными препаратами, такими как пропофол и дексмедетомидин.

Цель исследования

Ограниченное количество литературных данных побудило нас произвести исследование оценки эффективности и безопасности и качества седации дексмедетомидином в сравнении с пропофолом при проведении спинальных анестезий.

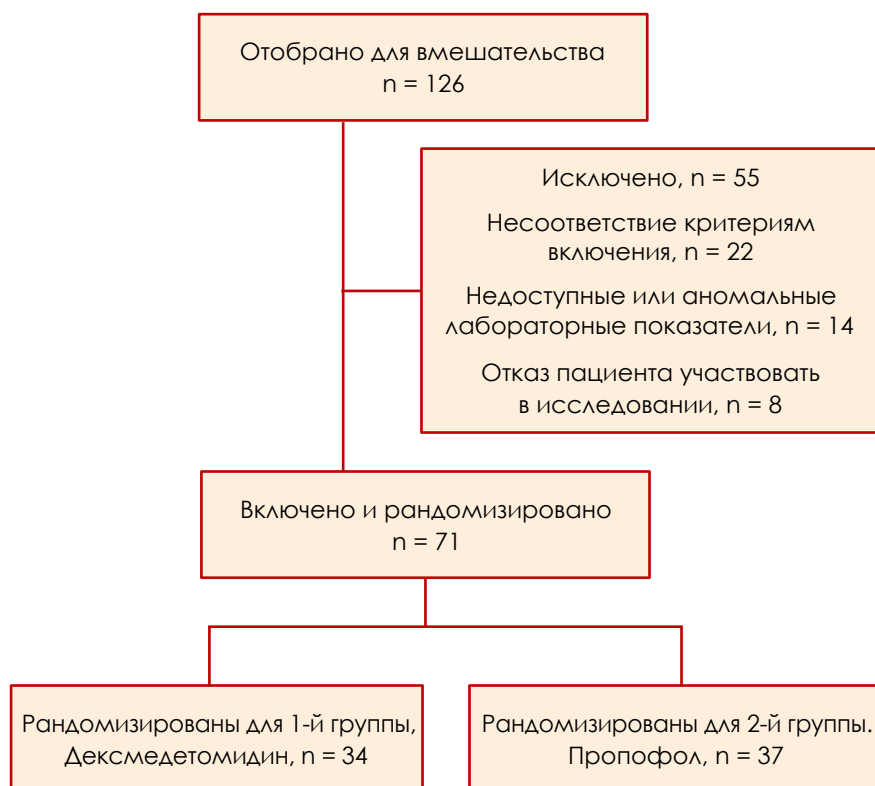


Рисунок 1. Схема рандомизации больных в группы. Consort — диаграмма.

Нами было проведено исследование с использованием дексмететомидина в качестве седативного препарата у пациентов, оперированных в условиях нейроаксиальной анестезии (спинальная анестезия). Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения дексмететомидина для седации, а также улучшение качества анестезиологического пособия путем использования более эффективного препарата.

Материалы и методы исследования

Рандомизированное проспективное исследование было выполнено в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева» Департамента здравоохранения Москвы в 2016–2017 годах.

Для достижения цели решались следующие задачи: оценка частоты гемодинамических нарушений, случаев депрессии дыхания, эпизодов тошноты, рвоты, случаев головокружения и ажитации, а также скорость пробуждения и восстановления когнитивных функций при применении дексмететомидина и пропофола для седации пациентов в условиях регионарной

анестезии. Проводилось сравнение статистической значимости различий в исследуемых показателях.

В исследовании принимали участие пациенты, которым проводились операции грыжесечения (паховая грыжа, пупочная грыжа) и флебэктомии в условиях спинальной анестезии.

Критерии включения в исследование:

1. пациенты, которым в плановом порядке проводилась одна из следующих операций: грыжесечение паховой грыжи, грыжесечение пупочной грыжи, флебэктомия;
2. метод анестезиологического пособия — спинальная анестезия;
3. физический статус ASA I — III;
4. пациенты, компенсированные по сопутствующей патологии;
5. информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

1. субкомпенсация, декомпенсация сопутствующей патологии;
2. физический статус ASA IV;
3. пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения давностью до шести месяцев от даты настоящего оперативного вмешательства.

Пациенты в соответствии с критериями включения и исключения были рандомизированы в одну из двух исследуемых групп в зависимости от методики седации методом конвертов (рис. 1).

Группа 1 «Дексмететомидин» (n = 34) — внутривенная непрерывная инфузия дексмететомидина (начальная скорость внутривенной инфузии 0,7 мкг/кг/ч с последующей коррекцией в пределах 0,3–0,9 мкг/кг/ч), группа 2 «Пропофол» (n = 37) — контролируемая седация пропофолом (быстрая индукция в дозе 1,0–1,5 мкг/кг, затем поддержание 1–4 мкг/кг/час). Целевой уровень седации: RASS –2 — –3. Инфузия дексмететомидина начиналась после катетеризации периферической вены, пропофол — после проведения спинальной пункции и интратекального введения местного анестетика.

Предоперационно оценивался уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений. Интраоперационный мониторинг проводился на мониторе Carescape B 850с. (GE, США): ЭКГ (с подсчетом ЧСС и мониторингом сегмента ST), пульсоксиметрия, неинвазивное определение артериального давления, термометрия, изменение FiO_2 , частоты дыхания, Et_{CO_2} , контроль уровня седации (RASS — шкала ажитации седации Ричмонд). Проводился внутренний аудит критических инцидентов. Сравнение выбранных вариантов седации по критериям безопасности течения периоперационного периода проводили исходя из концепции критического инцидента (Виноградов В. Л., 2002).

Выделяли следующие группы критических инцидентов:

- расстройства системы дыхания;
- расстройства системы кровообращения.

Выделяли следующие варианты расстройства дыхания:

- умеренная гипоксемия — снижение SpO_2 до 91 % — 93 % при подаче кислорода через носовые катетеры с потоком 5 л/мин. как правило, не требовало вмешательства

ства медицинского персонала или достаточно было просто окликнуть больного;

- выраженная гипоксемия — снижение ниже SpO_2 91 %. как вариант — западение корня языка; не требовало вспомогательной вентиляции;
- выраженная гипоксемия со снижением SpO_2 ниже 91 %, для терапии которой потребовалась вспомогательная вентиляция.

Выделяли следующие варианты расстройств кровообращения:

- гипотензия как следствие гиповолемии (если сердечная недостаточность исключалась). Данное осложнение считали возникшим при снижении среднего АД на 20 % ниже обычных значений при трехкратном измерении в течение 10 мин.;
- нарушения ритма, если они возникли в периоперационном периоде и не носили опасного для жизни характера (нормосистолитическая форма мерцательной аритмии, экстрасистолия).

Послеоперационно регистрировались случаи головокружения, ажитации, тошноты и рвоты, скорость восстановления когнитивных функций и перевода пациента из операционной (шкала Aldrette) [38]

При оценке статистической значимости различий между сравниваемыми группами рассчитывался коэффициент соответствия (χ^2). Расчетное значение χ^2 сравнивалось с табличным значением при числе степеней свободы $n^* = 1$.

Результаты исследования

Обе группы были сопоставимы по половозрастной характеристике и наличию сопутствующей артериальной гипертензии (табл. 1).

При достижении уровня седации RASS –2 — –3 учет частоты таких гемодинамических нарушений как гипотензия (снижения АД > 20 % от исходного), брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин.) выявил некоторое преимущество седации на основе дексмететомидина. (табл. 2). Частота эпизодов гипотензии в группе дексмететомидина была достоверно ниже, чем в группе пропофола. Гипотензия в обеих

	Дексмететомидин	Пропофол	р
Возраст	57,7 ± 2,3 лет	58,6 ± 2,2 года	р > 0,05
Пол (Мужчины)	47,1 %	48,6 %	р > 0,05
Артериальная гипертензия	79,4 %	70,2 %	р > 0,05
ЧСС (по ЭКГ в операционной до седации)	74 ± 5,8 уд/мин	72 ± 4,9 уд/мин	р > 0,05

Таблица 2

	Дексмететомидин	Пропофол	р
Гипотензия	32,3 % 11 человек	62,2 % 23 человека	р < 0,05
Брадикардия	20,6 % 7 человек	18,9 % 7 человек	р > 0,05
Расстройства дыхания:	0	54 % 20 человек	р < 0,05
- умеренная гипоксемия — снижение SpO_2 до 91 % — 93 %		8,1 % 3 человека	р < 0,05
- выраженная гипоксемия — снижение ниже SpO_2 91 %.		45,9 % 17 человек	р < 0,05

Таблица 3

	Дексмететомидин	Пропофол	р
Ажитация	5,8 % 2 человека	21,6 % 8 человек	<0,05
Головокружение	5,8 % 2 человека	51,3 % 19 человек	<0,05
Тошнота, рвота	5,8 % 2 человека	5,8 % 2 человека	>0,05

группах была кратковременной и корригировалась инфузионной терапией. Частота развития брадикардии сопоставима в обеих группах и не имела статистически значимых различий. В двух случаях в группе дексмететомидина купирование брадикардии потребовало внутривенного введения атропина в дозе 0,1 мг/кг.

Таким образом, количество нежелательных явлений при проведении седации дексмететомидином в общем соответствовало данным, полученным другими авторами [36]. Но в сравнении с использованием пропофола для седации в нашем исследовании выявлены явные преимущества дексмететомидина.

В группе дексмететомидина эпизодов угнетения дыхания (SpO_2 < 93 %) не наблюдалось против достоверно высокой частоты подобных нарушений в группе пропофола — 20 человек (54,1 %); $p < 0,002$. В 45,9 % случаев угнетение дыхания (снижение SpO_2 ниже 91 %), которое не потребовало вспомогательной вентиляции легких.

Комфорт анестезиологического обеспечения оценивался по таким параметрам, как отсутствие гемодинамических нарушений в виде гипотензии и брадикардии, депрессии дыхания со снижением SpO_2 < 91 % при достигнутом уровне седации (RASS –2 — –3) эпизодов ажитации, головокружения после пробуждения, наличие тошноты или рвоты после пробуждения (табл. 3).

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, седация дексмететомидином является более комфортной с достоверно меньшим количеством нежелательных реакций.

Скорость восстановления пациентов после седации оценивалась по шкале Aldrette [38]. Анализ проводился на момент окончания операции. В группе дексмететомидина все пациенты имели 9–10 баллов и могли быть переведены в профильное отделение. В группе пропофола на момент окончания операции пациенты имели от 7 до 8 баллов, уровень в 9 баллов достигался через $10,6 \pm 3,2$ мин.

Заключение

Широкое применение дексмедетомидина в качестве препарата для седации в ОРИТ с 2012 года убедительно доказало его эффективность. Однако исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность в условиях проведения нейроаксиальных блокад, крайне мало не только в отечественных публикациях, где препарат официально разрешен только в 2016 году но и в зарубежных. Исходя из полученных в исследовании данных, можно сделать вывод о том, что дексмедетомидин показал себя как эффективный и более безопасный препарат для седации при проведении нейроаксиальных блокад, чем пропофол. Высокое качество седации, безопасность и более раннее восстановление сознания позволяют использовать дексмедетомидин в качестве седативного препарата при нейроаксиальных методах анестезии.

Выводы

1. Седация дексмедетомидином при проведении спинальной анестезии вызывает развитие гипотензии на 29,9% реже, чем седация на основе пропофола.
2. Целевой уровень седации RASS –2 — –3 дексмедетомидином при проведении спинальной анестезии не вызывает расстройств дыхания. Целевой уровень седации RASS –2 — –3 пропофолом вызывает расстройства дыхания в виде умеренной гипоксемии (снижение SpO₂ до 91–93%) у 8,1% пациентов и выраженной гипоксемии (снижение SpO₂ ниже 91%, не требовавшего вспомогательной вентиляции) у 45,9% пациентов.
3. Седация дексмедетомидином при проведении спинальной анестезии после пробуждения вызывает эпизоды ажитации на 15,8% реже, а головокружения на 45,5% реже чем седация на основе пропофола.

Список литературы

1. Narinder Rawal, Epidural Technique for Post-Operative Pain. Gold Standard No More?, Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2012; 37: 310–317
2. Popping D., Zahn P., Van Aken H. Br. J. Anaesth. 2008, 101: 832–840.
3. Sandby-Thomas M., Sullivan G., Hall J. A national survey into the peri-operative anaesthetic management of patients presenting for surgical correction of a fractured neck of femur. Anaesthesia. 2008; 63: 250–258.
4. А.М. Овечкин, Влияние регионарной анестезии и анальгезии на результаты хирургического лечения. Регионарная анестезия и лечение острой боли. Том IX № 12015:45–54.
5. А.М. Овечкин, Клиническая эффективность эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения доказательной медицины. Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сборник. Москва-Тверь 2004 г., стр. 16–23
6. Управление нейромышечным блоком в анестезиологии: клинические рекомендации ФАР; под ред. Е.С. Горобца, В.М. Мизикова, Э.М. Николаенко. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с 19–23.
7. D. Höhener, S. Blumenthal, A. Borgeat, Sedation and regional anaesthesia in the adult patient, Br J Anaesth (2008) 100 (1): 8–16.
8. De Andres J., Valia J. C., Gil A., Bolinches R. Predictors of patient satisfaction with regional anaesthesia. Reg. Anesth. 1995. — Vol. 20. — p. 498–505
9. De Andres J, Bolinches R. Comparative study of propofol and midazolam for sedation in regional anaesthesia Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1993, vol.40
10. Rodrigo MR, Jonsson E., Conscious sedation with propofol. Br Dent J. 1989 Feb 11;166(3):75–80
11. Wilson E I, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. Br J Anaesth. 1990 Jan;64(1):48–52.
12. Lauwers MH1, Vanlersberghe C, Camu F. Comparison of remifentanyl and propofol infusions for sedation during regional anaesthesia. Reg Anesth Pain Med. 1998 Jan-Feb;23(1):64–70
13. Mannion S. Sedation, spinal anaesthesia and older patients. J Postgrad Med. 2007;53:155.
14. Mike LA. Propofol-related infusion syndrome. Practical gastroenterology Jan 2010: 16–24.
15. Постников С.С., Костылева М.Н., Брюсов Г.П. Случай «синдрома инфузии пропофола» у ребенка 10 лет. Безопасность и риск фармакотерапии № 42016: 5–9
16. Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K., Doze V.A., Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anaesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. Anesthesiology. 1988; 69 (6): 818–823
17. Практическое руководство по анестезиологии. Под редакцией профессора В.В. Лихванцева. Медицинское информационное агентство Москва 1998 с.135.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дексдор «Орион Корпорейшен Орион Фарма», Финляндия. Изменение № 5. Регистрационное удостоверение ЛП –0001597. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.09.2016). Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>
19. Anthony T Gerlach and Joseph F Das-ta, Annals of Pharmacotherapy, March 2007,41(2):245–52
20. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Särkelä M, Saastamoinen A, et al. (2008) Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. Acta Anaesthesiol Scand 52: 289–94
21. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M (1996) Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. Anesthesiology 84: 873–81
22. Venn RM1, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care Crit Care. 2000;4(5):302–8.
23. Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. Под редакцией И.А. Козлова и А.Г. Яворовского. «РИА «ФармЭтика», Москва, 2017. С. 115
24. Никола В.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Левит А.А. Эффективность и безопасность применения дексмедетомидина для седации больных при проведении продленной ив в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Результаты российского многоцентрового исследования). Анестезиология и реаниматология. 2015; 60 (5): 47–53.
25. Short J Use of dexmedetomidine for primary sedation in a general intensive care unit. Crit Care Nurse. 2010 Feb;30(1):29–38
26. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации. Анестезиология и реаниматология. 2015. — n 2. — с.55–59
27. Козлов И.А. Агонист α2-адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации. Общая реаниматология. 2013;9(2):55
28. Coskuner I, Tekin M, Kati I, Yagmur C, Elcicek K. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. Eur J Anaesthesiol. 2007 Jun;24(6):535–40
29. Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of α2-Adrenergic Agonists. Anesthesiology. 2000;93:1345–9.
30. А.С. Куликов, А.Ю. Лубнин. Дексмедетомидин: новые возможности в анестезиологии. Анестезиология и реаниматология. № 1, 2013: 37–40
31. SJ Bajwa and A Kulshrestha Dexmedetomidine: An Adjuvant Making Large Inroads into Clinical Practice Ann Med Health Sci Res. 2013 Oct-Dec; 3(4): 475–483.
32. Баландин В.В., Горобец Е.С. Безопиоидная анестезия, анальгезия и седация в хирургии опухолей головы и шеи. Анестезиология и реаниматология. 2015; 60(6): 39–42.
33. Al-Mustafa M.M., Badran I.Z., Abu-Ali H.M. et. al. Intravenous dexmedetomidine prolongs bupivacaine spinal analgesia. Middle East J Anesthesiol. 2009 jun; 20(2): 225–31
34. Kaya F.N., Yavascaoglu B., Turker G., Yildirim A., Gurber A., Mogol E.B., Ozcan B. Intravenous dexmedetomidine, but not midazolam, prolongs bupivacaine spinal anesthesia. Can J Anaesth. 2010 Jan; 57(1): 39–45.
35. Akin S., Aribogan A., Arslan G. Dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after abdominal surgery in elderly intensive care patients: A prospective, double-blind, clinical trial Current Therapeutic Research 2008 Volume 69, Issue 1, p. 16–28.
36. Rekha Kumari, Anil Kumar, Sushil Kumar, Rakesh Singh. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct to subarachnoid block: A simple effective method of better perioperative efficacy. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017 Apr-Jun; 33(2): 203–208.
37. Tekin M, Kati I, Tomak Y, Kisli E. Effect of dexmedetomidine IV on the duration of spinal anesthesia with prilocaine: A double-blind, prospective study in adult surgical patients. Curr Ther Res. 2007;68:313–24.
38. Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство под редакцией члена-корреспондента РАМН профессора Б.Р. Гельфанда. Литера Москва 2006 с. 251.

