

Дексмететомидин у детей: Современные знания и возможности применения в будущем

Keira P. Mason, MD,* и Jerrold Lerman, MD, FRCPC, FANZCA†

В отношении применения дексмететомидина у детей, в том числе грудного возраста, было опубликовано более 200 исследований и сообщений. Мы выполнили обзор англоязычной литературы в целях обобщения современных сведений о применении данного препарата у детей для практикующего анестезиолога. Дексмететомидин является эффективным седативным препаратом для детей, в том числе грудного возраста, который практически не вызывает угнетения дыхательной системы, в то же время поддерживая проходимость дыхательных путей. Однако дексмететомидин оказывает угнетающее действие на сердечно-сосудистую систему. В частности, отмечается развитие брадикардии, артериальной гипотензии и артериальной гипертензии в различной степени в зависимости от возраста ребенка. Гипертензия преобладает при применении высоких доз дексмететомидина у грудных детей. В соответствии с его двухчасовым периодом полувыведения, пробуждение после введения дексмететомидина может быть длительным по сравнению с другими седативными препаратами. Дексмететомидин обеспечивает и усиливает анальгезию и уменьшает выраженность мышечной дрожи, а также психомоторного возбуждения в послеоперационном периоде. Профиль безопасности дексмететомидина свидетельствует о том, что он может эффективно и безопасно применяться у детей, при условии проведения надлежащего мониторинга и медицинского вмешательства для коррекции сердечно-сосудистых эффектов. (Anesth Analg 2011;113:1129-42)

От *Department of Anesthesiology, Perioperative и Pain Medicine, Children's Hospital Boston, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; и †Women and Children's Hospital of Buffalo, SUNY в Buffalo и University of Rochester, Rochester, NY

Принята к публикации 16 июня 2011 г.

Финансирование: Отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Копии публикации не могут быть получены от авторов.

Адрес для направления корреспонденции: Keira P. Mason, MD, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115. Адрес электронной почты keira.mason@childrens.harvard.edu.

Copyright © 2011 International Anesthesia Research Society

DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822b8629

Дексмететомидин, агонист α_2 -адренорецепторов, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в 1999 году к применению для седации взрослых интубированных пациентов в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), и в 2008 году – к применению для седации при хирургических вмешательствах или медицинских процедурах у взрослых неинтубированных пациентов за пределами ОРИТ.¹ Однако, разработка дексмететомидина для применения у детей была медленной и нецеленаправленной. В настоящее время дексмететомидин не одобрен к применению у детей ни в одной стране. Дексмететомидин применяли как препарат, используемый вне утвержденных показаний, в виде дополнения к анестезии (общей и региональной) в операционных и за их пределами для проведения хирургических и медицинских процедур у детей и для седации в педиатрическом ОРИТ. Наиболее широкой областью его применения у детей была процедурная седация в лучевой диагностике. За прошедшее десятилетие наблюдалось расширение клинического применения дексмететомидина с появлением сообщений об использовании для премедикации перед

проведением анестезии, в качестве дополнительного препарата в интраоперационном и послеоперационном периодах, для снижения выраженности осложнений периода пробуждения после анестезии, включая делирий, мышечную дрожь и боль в периоперационном периоде, а также для седации, аналгезии, контроля гемодинамики и поддержания проходимости дыхательных путей в ОРИТ.²⁻³⁰ В некоторых из этих областей применения роль дексмететомидина была четко определена, в то время как в других его роль остается неясной.

Несмотря на богатый опыт клинического применения, фармакокинетический и фармакодинамический профили дексмететомидина у детей изучены не полностью. Наши возможности в плане расширения области клинического применения дексмететомидина у детей, включая детей грудного возраста, ограничены недостаточным количеством всесторонних обзоров его фармакологических свойств и клинического применения у детей. Цель данного обзора заключалась в отражении текущего состояния знаний о дексмететомидине и его применении у детей, а также в обобщении данных в отношении области педиатрического применения дексмететомидина для практикующих клиницистов с тем, чтобы сфокусировать внимание на будущих направлениях разработки этого препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Количество исследований, в которых изучалась фармакокинетика дексмететомидина у детей, ограничено. Все исследования предусматривали кратковременное воздействие дексмететомидина. При внутривенном введении (в/в) у детей 93% дексмететомидина связывается с белками плазмы.³¹ У здоровых детей период полураспределения в быстрой фазе перераспределения (α) составляет ~ 7 минут, клиренс ~ 15 мл/кг/мин и терминальный (β) период полувыведения ~ 2 часа.³¹⁻³³ Дексмететомидин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 85% препарата подвергается глюкуронированию под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ) и 15% окисляется цитохромом P450 2A6.^{1,34-36} Очень малая часть дексмететомидина в неизменном виде выделяется с мочой и калом.

При использовании других способов введения, помимо внутривенного, биодоступность дексмететомидина располагается в следующем порядке: орогастральный – 16%, интраназальный (IN) – 65%, буккальный – 82% и внутримышечный (в/м) 104%.^{37, 38}

При популяционном фармакокинетическом анализе объединенных данных четырех фармакокинетических исследований, с использованием моделей аллометрического масштабирования и модели для оценки влияния созревания на фармакокинетику, были получены возраст-зависимые кинетические показатели.³⁹⁻⁴¹ Оценка популяционных параметров (межсубъектная вариабельность) с помощью двухкомпарментной модели дала среднее значение клиренса 702 мл/мин/70 кг, в диапазоне от 300 мл/мин на 70 кг у доношенных новорожденных до ~ 600 мл/мин на 70 кг или 84,5% от значений «зрелого» клиренса к 1-му году жизни.³⁹ (рис. 1). Этот «профиль созревания» очень похож на профили, ранее выявленные у парацетамола и морфина, препаратов, которые также метаболизируются преимущественно путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой (UGT1A6 и UGT2B7).^{41,42} Активность цитохрома P450 2A6, который вносит лишь незначительный вклад в метаболизм дексмететомидина, приближается к таковой у взрослых к ~ 1-му году жизни.^{35,43,44}

Фармакокинетика дексмететомидина в субпопуляциях пациентов детского возраста также были изучена, хотя лишь в ограниченной степени. В ближайшем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств фармакокинетические показатели у

грудных детей и детей младшего возраста (от 1 до 24 месяцев) были аналогичны таковым у здоровых детей. Клиренс возрастает пропорционально возрасту, хотя он отстает от значений клиренса у детей, не имеющих заболеваний сердца на 27%.³⁹ Масса тела и физиология единственного желудочка непосредственно коррелируют с клиренсом.⁴⁵ Уменьшение клиренса дексмететомидина в этой популяции может объясняться истощением субстрата для конъюгации с глюкуроновой кислотой и снижением печеночного кровотока.⁴⁶ При однократном болюсном введении у грудных детей после кардиохирургической операции, период достижения полуравновесия ($T_{1/2ke0}$) составлял 9,66 (165%) минут.⁴⁷ Эти показатели не были связаны с возрастом ребенка.

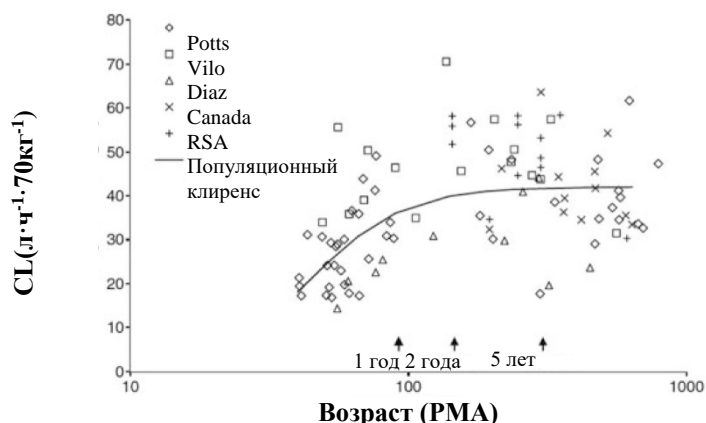


Рисунок 1. Индивидуальные прогнозируемые значения клиренса дексмететомидина, полученные в апостериорном анализе с использованием нелинейной модели смешанных эффектов, стандартизированные на человека с массой тела 70 кг с помощью модели аллометрического масштабирования с экспонентой 3/4 ($CL, л \cdot ч^{-1} \cdot 70 кг^{-1}$), нанесены на график в зависимости от постменструального возраста (PMA) в логарифмической шкале. Сплошная линия отражает нелинейную зависимость между клиренсом и возрастом. Было получено разрешение от Potts³⁹ на публикацию данных

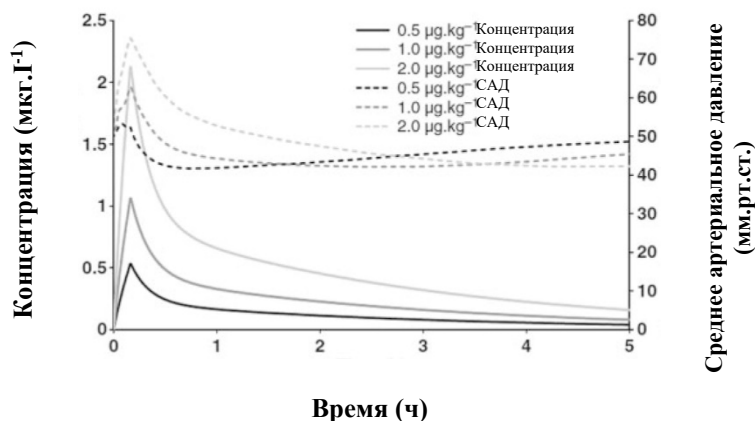


Рисунок 2. Кривые концентрация-эффект и эффект-время, смоделированные для типичного ребенка в возрасте 1 года (10 кг) после медленного болюсного введения дексмететомидина в дозах 0,5, 1 и 2 мкг \cdot кг⁻¹. Сплошные линии отображают концентрации дексмететомидина, а пунктирные линии - среднее артериальное давление (САД). Фармакокинетические и фармакодинамические параметры, использованные для моделирования, были получены в этом исследовании. На рисунке показано, что дозы, при которых достигаются плазменные концентрации $> 0,5$ мкг/л, связаны с повышением САД относительно исходного уровня. Плазменные концентрации > 1 мкг/л связаны с повышением САД более чем на 20% от исходного уровня. Было получено разрешение от Potts⁴⁷ на публикацию данных.

Концентрация (мкг/л)

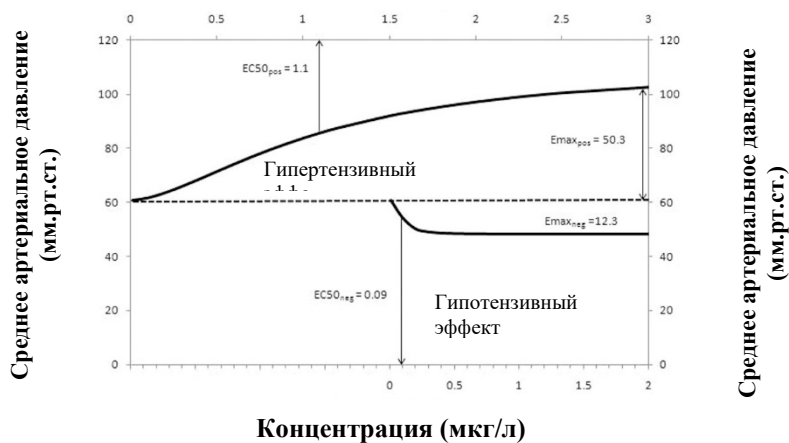


Рисунок 3. Средний возраст детей в этой когорте составлял 2,67 лет (диапазон от 4 дней до 14 лет). Оценки параметров были получены для определения взаимосвязи концентрация-эффект в «эффекторной камере» с использованием комбинированной модели Emax. Комплексный эффект комбинированной модели Emax на САД представлен на рисунке, который иллюстрирует суммарный гипер- и гипотензивный эффект дексмететомидина. Сплошная стрелка указывает на концентрацию, при которой возникает гипертензивный эффект; пунктирная стрелка указывает на концентрацию, при которой происходит повышение САД на 20% от исходного уровня. Воспроизводится с разрешения Potts с соавт.⁴⁷

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Сердечно-сосудистые

Сердечно-сосудистые эффекты дексмететомидина опосредуются адренорецепторами в центральной и периферической нервной системе. У детей высокие дозы дексмететомидина вызывают периферическую вазоконстрикцию, что может привести к преходящей системной гипертензии, тогда как низкие дозы оказывают центральное симпатолитическое действие, что может привести к системной гипотензии (рис. 2 и 3).^{31,47} Выраженность гипотензии после введения дексмететомидина снижается, если инфузию дексмететомидина начинают без введения начальной нагрузочной дозы, или если нагрузочную дозу вводят медленно (например, в течение 10 минут). В таких случаях систолическое артериальное давление снижалось до 30% от исходного уровня,³¹ хотя также возникала гипертензия.³¹ Похожие проблемы в отношении развития гипотензии после введения дексмететомидина наблюдались у взрослых пациентов в ОРИТ. В небольшом ретроспективном когортном исследовании, осторожное титрование дозы дексмететомидина (коррекция скорости введения допускалась не чаще, чем через 30 минут после предшествующей коррекции, и для коррекции дозы было необходимо, чтобы гемодинамические показатели превышали предустановленные пороговые значения) и пропуск начальной нагрузочной дозы позволили снизить частоту развития гипотензии в 4 раза, хотя частота развития брадикардии не изменилась.⁴⁸ У здоровых детей степень тяжести гипотензии изменяется прямо пропорционально дозе дексмететомидина. При введении дексмететомидина в качестве единственного седативного препарата в нагрузочной дозе от 0,5 до 1 мкг/кг в течение ~ 10 минут систолическое артериальное давление снижается по мере увеличения дозы, при этом максимальное снижение на 30% от исходного уровня достигается при дозе 1 мкг/кг.³¹ При введении небольшой нагрузочной дозы дексмететомидина 0,5 мкг/кг в течение 5 минут на фоне ингаляции севофлурана или десфлурана в дозе равной 1 минимальной альвеолярной концентрации, систолическое артериальное давление снижается только на 10%.⁴⁹

При в/в введении кетамина (2 мг/кг) и дексмететомидина (1 мкг/кг) в течение нескольких минут с последующей в/в инфузией дексмететомидина систолическое артериальное давление существенно не изменяется относительно исходного уровня. Более высокие дозы

дексмететомидина, 2-3 мкг/кг/ч, вызывают более выраженное снижение систолического артериального давления (частота развития гипотензии составляет 24%) по мере увеличения дозы, особенно у грудных детей первого полугодия жизни.^{51,52}

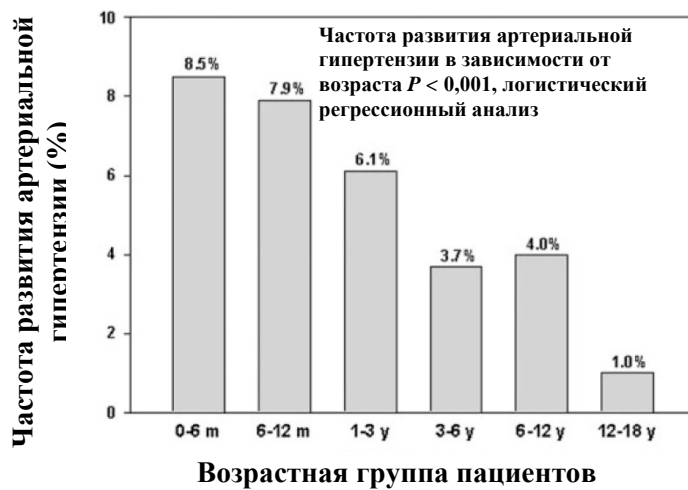


Рисунок 4. Три тысячи пятьсот двадцать два ребенка получили дексмететомидин в соответствии с протоколом: первоначальное введение болюсной дозы дексмететомидина 3 мкг/кг в течение 10 минут с последующей непрерывной инфузией со скоростью 2 мкг/кг/ч для поддержания глубины седации, соответствующей оценке 4 балла по шкале седации Рамсея (RSS). Если в любой момент во время седации у ребенка не удавалось достичь или поддерживать RSS 4, допускалось повторение этой болюсной дозы до 2 раз. Наиболее часто артериальная гипертензия возникала у детей в возрасте младше 1 года, которые получили более одной болюсной дозы ($P < 0,001$). Было получено разрешение от Mason⁵³ на публикацию данных.

Существует ограниченное число сообщений о дексмететомидин-индуцированной артериальной гипертензии у детей. По данным ретроспективного обзора применения дексмететомидина в качестве единственного седативного препарата для проведения рентгенологических процедур, гипертензия чаще возникала после внутривенного введения ≥ 2 болюсных доз дексмететомидина 3 мкг/кг (в течение 10 минут), чем после одной болюсной дозы, а также у детей младшего возраста (< 1 года) по сравнению со старшими детьми.⁵³ Частота развития гипертензии при введении этих доз была наиболее высокой у грудных детей (< 6 месяцев) и составляла 8,5%, и снижалась по мере увеличения возраста (рис. 4). Зарегистрированные эпизоды гипертензии были преходящими, разрешение происходило спонтанно в течение 30 минут. Тем не менее, положительная взаимосвязь между дозой дексмететомидина и частотой развития либо степенью тяжести гипертензии у детей отмечалась не постоянно.⁵³

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у детей также снижалась до 30% от значений в состоянии бодрствования после введения дексмететомидина в начальной нагрузочной дозе 0,5 до 1 мкг/кг/ч. в течение 10 минут.^{31,52} При проведении непрерывной инфузии со скоростью 0,5 мкг/кг/ч после аналогичной нагрузочной дозы, ЧСС снижалась первоначально 30% во время анестезии севофлураном и на 15% – десфлураном, а затем стабилизировалась, в редких случаях отмечалось дальнейшее снижение ЧСС с развитием брадикардии.⁴⁹ Выраженность этих эффектов в отношении ЧСС не ослаблялась при премедикации у детей путем внутривенного введения гликопирролата (5 мкг/кг).⁴⁹ Интересно, что ЧСС не снижалась после нагрузочной дозы комбинации кетамина (2 мг/кг) и дексмететомидина (1 мкг/кг), с последующей инфузией дексмететомидина (2 мкг/кг и затем 1 мкг/кг).⁵⁰ Поддержание стабильной ЧСС в последнем случае может быть объяснено уравниванием симпатических эффектов кетамина и дексмететомидина.⁵⁰ Более высокие дозы дексмететомидина (2-3 мкг/кг/ч. с последующей непрерывной инфузией 2 мкг/кг/ч.) приводили к развитию брадикардии в 16% случаев, при этом ЧСС снижалась до 30 ударов в

минуту (уд/мин), и брадикардия в пропорционально большей степени возникала у детей младшего возраста, чем у более старших детей.⁵² В этом исследовании исходные значения ЧСС, соответствующие возрасту, были основаны на опубликованных «значениях частоты сердечных сокращений в состоянии бодрствования с поправкой на возраст»,⁵⁴ и брадикардия определялась как снижение ЧСС более чем на 20% ниже минимальной ЧСС, скорректированной на возраст.⁵² У тех детей, у которых развилась брадикардия, систолическое артериальное давление поддерживалось в пределах нормальных значений. Исходя из полученных результатов, авторы не придерживались мнения, что низкая ЧСС представляет существенную угрозу для детей и, соответственно, не проводили ее коррекции.

Купирование дексмететомидин-индуцированной брадикардии путем введения гликопирролата привело к возникновению неожиданной реакции, помимо увеличения ЧСС. Данные, представленные в единичном сообщении, свидетельствуют о том, что гликопирролат (5 мкг/кг при внутривенном введении) вызывает мощную, хотя и преходящую, артериальную гипертензию в случае, если он вводится с целью купирования дексмететомидин-индуцированной брадикардии.⁵⁵ Механизм гипертензивной реакции на гликопирролат остается неясным. Другие методы купирования дексмететомидин-индуцированной брадикардии не изучались. Однако, если брадикардия возникает на фоне выраженной артериальной гипотензии, рекомендуется агрессивное вмешательство для предотвращения ишемического повреждения органов-мишеней. Такое вмешательство должно включать прекращение инфузии (но не ограничиваться им), стимуляцию ребенка с использованием вербальных и тактильных стимулов и, возможно, введение β -агонистов и/или инотропных препаратов. Современные данные указывают на то, что следует проявлять осторожность при введении антихолинергических препаратов с целью купирования изолированной дексмететомидин-индуцированной брадикардии у детей.

У детей с врожденными пороками сердца, а также у детей, поступивших в ОРИТ сразу после операции на сердце, введение дексмететомидина в начальной нагрузочной дозе 1 мкг/кг внутривенно в течение 10 минут с последующей инфузией 1 мкг/кг/ч, привело к снижению ЧСС приблизительно на 18%.⁵⁶ Несмотря на низкую ЧСС, сохранялся нормальный синусовый ритм, и интервалы ЭКГ оставались неизменными (при этом интервалы QTc также не изменились).⁵⁶ Однако, сообщалось о развитии брадикардии (до ЧСС в диапазоне 40-50 ударов в минуту) после введения седативной дозы дексмететомидина грудному ребенку, получавшему дигоксин после операции коррекции атриовентрикулярного (АВ) канала.⁵⁷ Считается, что механизмом развития брадикардии является прямое угнетающее действие на синусовый и/или АВ узел.⁵⁸ В ретроспективном обзоре 14 детей, которым проводили седацию дексмететомидином (0,3 до 0,4 мкг/кг/ч) после операции Фонтена, у 6 из 9 детей запускалась электрокардиостимуляция (при установленном пороге срабатывания кардиостимулятора на ЧСС < 90 в минуту), которая в ряде случаев продолжалась в течение 90 минут после прекращения инфузии дексмететомидина.⁵⁹ У 28% детей, у которых применяли седацию дексмететомидином для проведения электрофизиологических исследований по поводу предсердных и узловых тахикардий, возникли осложнения: у одного развилась преходящая полная АВ блокада сердца, у 4 – артериальная гипотензия, ответившая на внутривенное введение инфузионных растворов и кальция,⁶⁰ и у 9 детей для оптимизации показателей гемодинамики потребовалась АВ электрокардиостимуляция.⁶⁰ Брадикардия по-прежнему остается актуальной проблемой, связанной с применением этого препарата, особенно у детей младшего возраста, у которых сердечный выброс зависит от адекватной ЧСС. Необходимо проводить постоянный контроль ЧСС во время седации дексмететомидином у грудных детей первого полугодия жизни и у детей, принимающих β -блокаторы и другие препараты, которые снижают ЧСС, и у детей с врожденными пороками сердца, а также при нарушении сердечной проводимости.

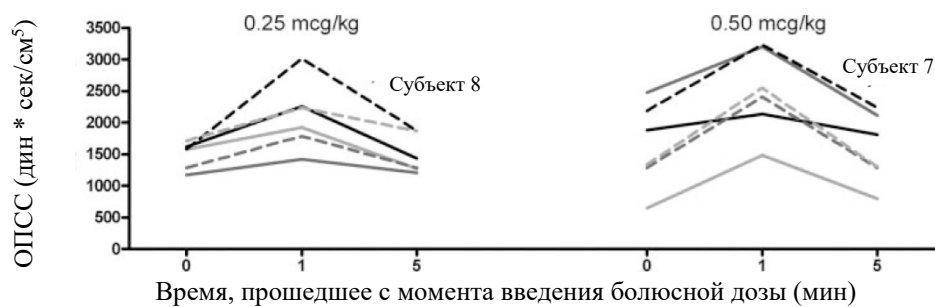


Рисунок 5. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в зависимости от времени для 2 доз дексметомидина. ОПСС увеличилось на 1-й минуте, но вернулось к исходному уровню через 5 минут. Было получено разрешение от Jooste⁶⁸ на публикацию данных.

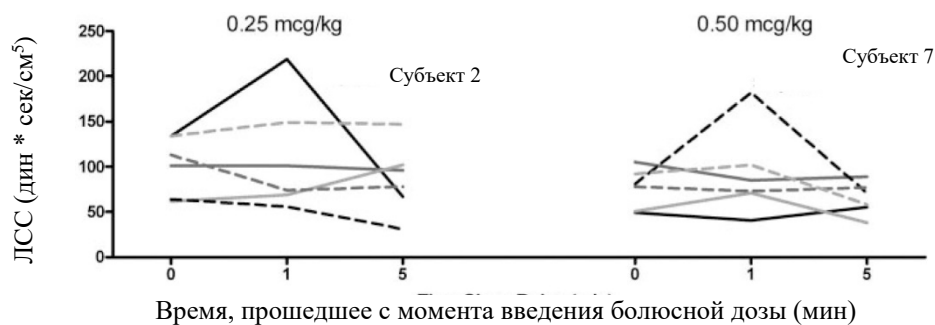


Рисунок 6. Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) в зависимости от времени для 2 доз дексметомидина. ЛСС не изменялось с течением времени при обеих дозах, за исключением одного ребенка в каждой группе. Было получено разрешение от Jooste⁶⁸ на публикацию данных.

В дополнение к хронотропному эффекту, дексметомидин может напрямую влиять на пути проведения импульса через синоатриальный и АВ узлы. У детей с наличием суправентрикулярных дополнительных проводящих путей, которым была выполнена абляция путей при седации дексметомидином, подавлялось проведение импульса через синусовый и АВ узлы, о чем свидетельствовало увеличение длительности синусового цикла, увеличение времени восстановления синусового узла и удлинение интервала PR.⁵⁸ Дексметомидин с переменным успехом применяли для купирования узловой эктопической тахикардии и реципрокной суправентрикулярной тахикардии в небольшой группе детей.⁶⁰ Эти данные указывают на то, что дексметомидин может влиять на сердечную проводимость у детей, особенно с наличием кардиологического заболевания, и что следует осуществлять тщательный мониторинг состояния этих детей.

Возникновение брадикардии также было описано после умеренной гипотермии у двух детей, которым проводили седацию с применением инфузии дексметомидина (инфузия 0,7 и 1 мг/кг/ч) и ремифентанила после закрытой черепно-мозговой травмы.⁶¹ Явления брадикардии (со снижением ЧСС до 35 уд/мин) разрешились спонтанно при прекращении инфузии дексметомидина.

Сообщалось об остановке сердца во время седации дексметомидином у взрослых пациентов,⁶²⁻⁶⁷ тем не менее аналогичные сообщения, касающиеся детей, поступали исключительно редко. Брадикардия и 10-секундная асистолия во время седации с применением опиоидного препарата и дексметомидина была зарегистрирована у 18-летнего пациента после трансплантации обоих легких.⁶⁷ Нормальный синусовый ритм восстановился после прекращения введения дексметомидина.

Влияние дексметомидина на давление в легочной артерии у детей не полностью изучено.

При проведении анестезии изофлураном для рутинного обследования после пересадки сердца, быстрая в/в инфузия дексмететомидина в дозе 0,25 или 0,5 мкг/кг привела к кратковременному повышению как системного, так и легочного давления, при этом первое повысилось в большей степени, чем последнее. Показатели давления вернулись к нормальным значениям в течение 5 минут после прекращения инфузии дексмететомидина (рис. 5 и 6).⁶⁸ При введении дексмететомидина после кардиохирургической операции, он оказывал незначительное влияние на давление в легочной артерии, и желудочковая функция оставалась неизменной.⁶⁹

Дыхательная функция

Одним из основных преимуществ дексмететомидина по сравнению с другими седативными препаратами является то, что он обеспечивает поддержание спонтанной вентиляции и проходимости дыхательных путей в условиях повышения уровня седации. Частота дыхания и насыщение гемоглобина кислородом не изменяются после инфузии дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг в течение 10 минут.³¹ При проведении медленной в/в инфузии дексмететомидина (0,5 мкг/кг) у детей в условиях анестезии севофлураном или десфлураном, значения P_{CO_2} в конце выдоха при спонтанном дыхании сохранялись на исходном уровне.⁴⁹ В ретроспективном обзоре детей, у которых применялась седация дексмететомидином или режим седации на основе пропофола, мидазолама, пентазоцина и бупренорфина после операции Фонтена, парциальное давление диоксида углерода оставалось неизменным после введения дексмететомидина по сравнению с этим режимом седации.⁵⁹

Седация дексмететомидином обеспечивает сохранение проходимости верхних дыхательных путей у детей. В исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенном у здоровых детей при спонтанном дыхании во время седации дексмететомидином (1 или 3 мкг/кг/ч) было показано, что площади поперечного сечения носоглотки и позадиязычного пространства лишь незначительно уменьшились по сравнению с исходным уровнем, и показатели дыхательной функции оставались неизменными.⁷⁰ В ретроспективном обзоре у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, которые получали седацию дексмететомидином во время МРТ, для поддержания проходимости дыхательных путей во время седации дексмететомидином реже требовалось использование воздуховода, чем во время седации пропофолом.⁷¹

Центральная и периферическая нервная система

Церебральные гемодинамические и метаболические эффекты

У взрослых пациентов дексмететомидин снижает церебральный кровоток пропорционально снижению церебрального метаболизма, что позволяет предположить, что доставка и потребность головного мозга в кислороде сопоставимы во время седации дексмететомидином.⁷²⁻⁷⁴ Инфузия дексмететомидина не оказывала влияния на внутричерепное давление или давление спинномозговой жидкости в поясничной цистерне, или церебральное перфузионное давление у взрослых, в том числе у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (с оценками по шкале комы Глазго ≤ 8 баллов).^{75,76} Аналогичной информации в отношении детей не поступало.

При нейроаксиальном введении дексмететомидин проявляет некоторое анальгетическое и антиноцицептивное действие у животных, взрослых и детей.⁷⁷⁻⁸¹ У кроликов при эпидуральном введении дексмететомидина наблюдались признаки нейротоксичности с поражением белого вещества,⁸² хотя это не было подтверждено на других моделях.

Возможность нейротоксического действия также вызывает опасения при интраназальном введении препаратов. Этот способ введения обеспечивает непосредственный доступ препарата к ткани головного мозга через решетчатую пластинку в верхней стенке полости носа. До тех пор, пока не будет внесена ясность в противоречивую информацию, касающуюся нейротоксичности, следует проявлять осторожность при использовании нейрораксиального и интраназального способов введения дексмететомидина.

Существуют свидетельства того, что дексмететомидин может оказывать нейропротекторное действие при ишемии головного мозга у животных.^{77,83-85} Необходимы дальнейшие исследования с участием детей для подтверждения этого результата у человека.

Влияние на апоптоз и ишемию головного мозга

Дексмететомидин снижает выраженность изофлуран-индуцированного апоптоза у новорожденных крыс посредством блокирования активации каспазы-3, белка семейства В-клеточной лимфомы-2 и экспрессии фосфорилированных внеклеточных киназ, регулирующих передачу сигнала,^{86, 87} хотя он не обеспечивает полной защиты от изофлуран-индуцированного нейронального повреждения. Клиническое значение и применимость результатов исследований на животных для развивающегося человеческого плода, новорожденного и ребенка еще нуждаются в прояснении.

Влияние на неврологическую активность: Моторные и сенсорные вызванные потенциалы

В исследованиях было документально подтверждено, что дексмететомидин сохраняет соматосенсорные и моторные вызванные потенциалы, что позволяет использовать его в качестве дополнительного седативного препарата при хирургических операциях, требующих мониторинга этих показателей.^{8,12,88,89} При применении в комбинации с опиоидами, пропофолом или с обоими препаратами, дексмететомидин облегчает проведение нейрофизиологического мониторинга при хирургическом лечении сколиоза, а также при имплантации электродов для стимуляции глубоких структур головного мозга у детей.^{8,14}

Седативное действие и влияние на ЭЭГ

Дексмететомидин обеспечивает седацию посредством селективного связывания с α_2 -адренорецепторами в голубом пятне в центральной нервной системе. Седация, опосредованная воздействием на голубое пятно, очень похожа на естественный сон, о чем свидетельствуют исследования на крысах.⁹⁰ Паттерн электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у детей во время седации дексмететомидином напоминал таковой в естественной фазе медленного сна.^{91,92} Следовательно, применение этого препарата представляется особенно целесообразным для ЭЭГ исследований у детей с эпилепсией. Считается, что плазменные концентрации дексмететомидина, обеспечивающие достижение седации у взрослых, $> 0,6$ мкг/л, также распространяются на детей.^{39,93}

Прочие эффекты

Вегетативная нервная система

Предварительные данные свидетельствуют о том, что активность автономной нервной системы у взрослых при седации дексмететомидином подавляется в той же степени, что и при применении пропофола при одинаковой глубине анестезии.⁹⁴ В одном проспективном исследовании с участием взрослых пациентов был сделан вывод, что дексмететомидин

снижает активность вегетативной нервной системы в такой же степени, как и фентанил, что было отражено в изменении тонуса вегетативной нервной системы при исследовании энтропии и спектральном анализе колебаний ЧСС.⁹⁵ Сопоставимые данные у детей отсутствуют.

Влияние на терморегуляцию

Дексмететомидин нарушает терморегуляцию посредством подавления мышечной дрожи, вазоконстрикции и несократительного термогенеза. Дексмететомидин уменьшает выраженность мышечной дрожи у детей. Считается, что этот эффект опосредован дозозависимым снижением терморегуляторной вазоконстрикции и порога мышечной дрожи.⁹⁶ В ходе открытого проспективного исследования с участием 24 детей старше 7 лет, у которых отмечалось развитие мышечной дрожи после общей анестезии, в/в введение дексмететомидина в дозе 0,5 мкг/кг привело к прекращению дрожи у всех детей в течение 5 минут, без развития повторных эпизодов.⁹⁷ Однако, грудные дети в большей мере зависят от несократительного термогенеза, чем от мышечной дрожи и вазоконстрикции.⁹⁸⁻¹⁰¹ В дополнение к вышеописанному влиянию дексмететомидина на вазоконстрикцию и мышечную дрожь, активация α_2 -адренергических рецепторов в гипоталамусе приводит к снижению метаболической теплопродукции, опосредованной центральной нервной системой. Кроме того, дексмететомидин подавляет липолиз через α_2 -постсинаптические рецепторы, тем самым препятствуя несократительному термогенезу у грудных детей, что создает потенциал для развития гипотермии. Поэтому не вызывает удивления сообщение о развитии у новорожденного на 2-й день после рождения устойчивой к атропину брадикардии (75 уд/мин) и гипотермии (33°C в подмышечной впадине) в послеоперационном периоде при седации дексмететомидином и эпидуральной аналгезии без обеспечения согревания с помощью внешних устройств. Уменьшение скорости инфузии дексмететомидина с 1 до 0,2 мкг/кг/ч и использование внешнего источника тепла (такого как обогреватель лучистым теплом) привело к восстановлению температуры тела младенца до 37,6°C в течение 3 часов, без каких либо последствий.¹⁰² Представляется разумным рекомендовать использование внешних устройств для согревания у всех детей, которым проводится седация дексмететомидином, особенно у новорожденных и грудных детей.

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В предоперационном периоде

Дексмететомидин применялся в качестве премедикации у детей для анксиолиза и анальгезии, а также для поддержания стабильности гемодинамики во время индукции анестезии. При орогастральном способе введения, дексмететомидин в дозе 2,6 мкг/кг обеспечивал наступление седации у 80% детей в течение 20-30 минут.³ Трансмукозное пероральное введение дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг за 45 минут до операции позволило достичь сопоставимого анксиолиза и аналогичного ответа на разлучение с родителями, как при пероральном приеме клонидина в дозе 4 мкг/кг за 90 минут до операции, и перорального мидазолама, 0,5 мг/кг за 30 минут до операции.⁵ Время до пробуждения и время до выписки из стационара были схожи во всех трех группах.⁵ Среднее артериальное давление, ЧСС и оценки послеоперационной боли при применении дексмететомидина и клонидина снижались аналогичным образом.⁵ Более высокие дозы дексмететомидина при трансмукозном пероральном введении, 3-4 мкг/кг за 1 час до начала операции, обеспечивали такую же эффективную седацию и сопоставимый ответ на разлучение с родителями, как суппозитории с диазепамом (0,7 мг/кг), хотя дексмететомидин позволял добиться более высокого уровня седации (более высокий балл по шкале седации Рамсея) по сравнению с диазепамом.¹⁰³

Интраназальный дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг обеспечивал наступление седации у 50-60% детей в течение 1 часа.¹⁰⁴ Интраназальный дексмететомидин 0,5 и 1 мкг/кг за 1 час до операции позволял достичь более высокой степени анксиолизиса на момент разлучения с родителями, чем мидазолам в дозе 0,5 мг/кг за 30 минут до операции.⁷ Кроме того, дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг вызывает более глубокую седацию при индукции анестезии, чем пероральный мидазолам.⁷ Премедикация дексмететомидином в дозе 1 мкг/кг снижает ЧСС на 10%, и в дозе 0,5 мг/кг – на 16% от исходного уровня в течение 60 минут. Интраназальное введение дексмететомидина 2 мкг/кг детям с ожоговыми травмами за 30 до 45 минут до разлучения с родителями позволяло добиться сопоставимого качества анксиолизиса при разлучении, индукции и посленаркозного пробуждения по сравнению с пероральным мидазоламом (0,5 мг/кг).⁶ Премедикация дексмететомидином с большей вероятностью обеспечивала эффективный сон перед поступлением в операционную для индукции анестезии.⁶ Достижение максимальной степени седации при премедикации дексмететомидином происходило медленно, через 1 час после введения, что ~ 5 раз дольше, чем период времени 10-15 минут, необходимый для мидазолама при пероральном приеме в дозах от 0,75 до 1 мг/кг.

Применение в интраоперационном периоде

Поддержание стабильной активности дыхательного центра во время седации является ключевым преимуществом дексмететомидина, которое отличает его от других седативных препаратов. Это качество делает его приемлемым препаратом для применения у детей с трудными дыхательными путями^{11, 16} и у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне. В сообщениях о клинических случаях было описано, что инфузия дексмететомидина со скоростью 2,5 мкг/кг/час в комбинации с пропофолом (200-250 мкг/кг/мин), с дополнительным болюсным введением дексмететомидина (0,25 до 1 мкг/кг) для снижения реактивности трахеи создает превосходные условия для успешной ларингоскопии, жесткой бронхоскопии и экстубации трахеи.¹⁵ Хотя сообщения о клинических случаях у детей свидетельствуют о преимуществах применения дексмететомидина при бронхоскопии, недавно проведенные крупные рандомизированные исследования у взрослых не выявили значимых различий в частоте нежелательных явлений, степени удовлетворенности пациента или анестезиолога легкостью и опытом выполнения фиброоптической интубации при применении дексмететомидина по сравнению с мидазоламом.¹⁰⁵

В единичных сообщениях, а также в двух рандомизированных исследованиях с участием взрослых сообщалось о проведении седации дексмететомидином при выполнении интубации с помощью фиброоптической бронхоскопии.^{105,106} В обоих исследованиях некоторым пациентам дополнительно вводили мидазолам (суммарная доза 1 мг) для достижения достаточного уровня седации для успешного выполнения фиброоптической интубации трахеи. Этот метод имеет непосредственное применение у подростков и детей со зрелостью физиологических механизмов при наличии нестабильности шейных позвонков или с трудными дыхательными путями, которые отказываются от общей анестезии, либо не должны подвергаться анестезии в связи преобладающим состоянием. Однако, в проспективных исследованиях у детей не сообщалось о применении дексмететомидина для обеспечения контроля проходимости дыхательных путей.

У детей с наличием объемных образований переднего средостения, в/в введение дексмететомидина в дозе 2 мкг/кг с последующей инфузией 2 мкг/кг/ч, с дополнительным введением кетамина и низких доз пропофола и мидазолама, способствовало сохранению спонтанного дыхания и позволяло выполнить малые вмешательства в отсутствие отрицательного влияния на дыхательную функцию или сердечный выброс.¹³

Краниотомия в сознании

Дексмететомидин применялся для проведения краниотомии в сознании, тем самым заменив ранее использовавшуюся схему с комбинацией дроперидола и фентанила. Внутривенная инфузия дексмететомидина в дозах 0,1- 0,3 мкг/кг/ч обеспечивает условия для удаления ларингеальной маски, спонтанной вентиляции и получения надежных ответов на команды при функциональном картировании.⁹ Дексмететомидин применялся у подростков и взрослых при краниотомии в сознании для облегчения картирования коры в целях идентификации речевых и двигательных зон.^{10,17,21} Дексмететомидин не изменяет эпилептиформную активность у детей с эпилепсией, что делает его эффективным седативным препаратом для выявления и резекции участков коры головного мозга, отвечающих за развитие судорог.^{20,91}

Сердечно-сосудистая хирургия

У детей (от 1 до 6 лет), подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам, внутривенное введение дексмететомидина в дозе 0,5 мкг/кг с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/ч, ослабляло гемодинамические и нейроэндокринные (адреналин, норадреналин, глюкоза крови, кортизол в плазме) реакции во время выполнения разреза, во время стернотомии и в период после искусственного кровообращения.¹⁹ Эти результаты согласуются с данными, полученными у взрослых пациентов, у которых введение однократной дозы дексмететомидина 2 мкг/кг перед операцией снижало потребность в изофлуране, выраженность гемодинамических реакций на интубацию и экстубацию, а также уровень нейроэндокринных маркеров (норадреналина и адреналина в плазме).¹⁸

Притупление физиологических реакций и контролируемая гипотензия

Дексмететомидин ослабляет гемодинамические реакции на стимуляцию и снижает артериальное давление, ЧСС и внутриглазное давление у взрослых при введении перед выполнением болезненной процедуры или вмешательства.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Например, дексмететомидин применяли для индукции гипотензии у взрослых пациентов с целью уменьшения хирургического кровотечения.^{110,111} На сегодняшний день не было описано случаев использования индуцированной гипотензии у детей для уменьшения кровотечения, за исключением одного сообщения о подростке, который получал дексмететомидин в дозе 0,2 до 0,7 мкг/кг/ч для поддержания среднего артериального давления в пределах от 55 до 65 мм.рт.ст. во время операции переднего спондилодеза.¹¹² До тех пор, пока воздействие дексмететомидина на сердечную функцию, церебральный кровоток и церебральное перфузионное давление у детей не будет полностью выяснено, это показание к применению дексмететомидина следует рассматривать с осторожностью.

Регионарная анестезия

Эффекты дексмететомидина при нейроаксиальном введении были изучены у детей, хотя и в ограниченной степени. Существует достаточное количество публикаций, чтобы устранить какие-либо опасения в отношении нейротоксичности клонидина, но то же самое не обязательно относится к дексмететомидину. По этой причине авторы предостерегают от использования нейроаксиального способа введения дексмететомидина у детей, пока не будут получены дополнительные данные, позволяющие прояснить все потенциальные нейротоксические эффекты.

При применении дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг в комбинации с бупивакайном в дозе 2,5 мг/кг для каудальной анальгезии у детей, дексмететомидин снижал потребность в севофлуране, частоту развития посленаркозного возбуждения и потребность в

дополнительных анальгетиках в послеоперационном периоде по сравнению с применением одного бупивакаина. Показатели гемодинамики в интраоперационном периоде были схожи в обеих группах лечения.⁷⁸

Дексмететомидин и клонидин, по-видимому, обладают одинаковой эффективностью при эпидуральном введении. В двойном слепом исследовании у детей, подвергавшихся хирургическому вмешательству на органах нижнего этажа брюшной полости, при применении эпидуральной анальгезии бупивакаином (2,5 мг/кг) в комбинации с 2 мкг/кг клонидина либо дексмететомидина, отмечались аналогичные показатели в отношении уровня анальгезии, продолжительности действия и частоты гемодинамических осложнений.⁷⁹ Возможность наличия у дексмететомидина нейротоксического действия еще не опровергнута, о чем уже предупреждалось выше.

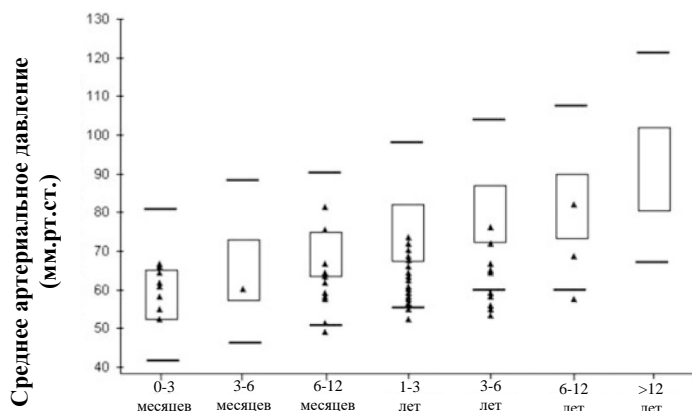


Рисунок 7. Среднее артериальное давление (САД) у всех 65 детей в когорте. Прямоугольники представляют нормальный диапазон с поправкой на возраст, а горизонтальные линии обозначают значения, на 20% выше и ниже наибольших и наименьших нормальных значений САД с поправкой на возраст, соответственно (6 магнитно-резонансная томография, 3 компьютерная томография). Было получено разрешение от Mason¹²² на публикацию данных.

Применение в послеоперационном периоде

Профилактическое применение дексмететомидина снижает частоту развития послеоперационного делирия у детей после анестезии севофлураном.^{22-25,29,113} Внутривенное введение дексмететомидина в дозах до 0,5 мкг/кг в конце операции уменьшает частоту развития послеоперационного делирия от половины до одной трети от частоты, наблюдаемой у пациентов контрольной группы, с 47% до ~17%.^{22,24,113} Дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг в/в снижал частоту развития послеоперационного делирия до 4,8%, на 90% от аналогичного показателя в контрольной группе.²⁵ Инфузия дексмететомидина в дозе 0,2 мкг/кг/ч. снижала частоту делирия на 50%, с 61% до 26%.²⁹

Опиоид-сберегающие эффекты дексмететомидина у детей изучены недостаточно. Дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг и морфин в/в в дозе 100 мкг/кг проявляли сравнимые морфин-сберегающие эффекты после тонзиллэктомии и аденоидэктомии.²⁶ Дексмететомидин в дозе 2 или 4 мкг/кг, увеличивает интервал между введениями морфина, а также суммарную послеоперационную дозу морфина по сравнению с в/в фентанилом в дозе 1 или 2 мкг/кг.³⁰ У детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, которым была выполнена тонзиллэктомия и аденоидэктомия, интраоперационное введение дексмететомидина привело к снижению оценок по шкале боли в послеоперационном периоде, количества резервных доз морфина и частоты развития выраженного посленаркозного возбуждения по сравнению с фентанилом.²⁷

Передозировка

Были зарегистрированы два случая передозировки дексмедетомидина у детей, один случай десятикратного превышения терапевтической дозы - в/в инфузия в дозе 10 мкг/кг в течение 10 минут, и второй случай 60-кратного превышения при инфузии в дозе 60 мкг/кг/ч. Ни в одном из случаев не было отмечено развития нестабильности показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, хотя пробуждение было отсрочено в обоих случаях (в течение 2 часов).^{114,115}

Седация за пределами операционной

Самый обширный опыт применения дексмедетомидина в качестве седативного препарата для детей за пределами операционной связан с его применением в МРТ. Хотя в первоначальных сообщениях было показано, что дексмедетомидин при введении в нагрузочной дозе 1 мкг/кг в/в в течение 10 минут, с последующей инфузией со скоростью 0,5 мкг/кг/ч. обеспечивал эффективную седацию для МРТ, эту информацию подтвердить не удалось. Современные данные свидетельствуют о том, что для достижения седации у более чем 90% детей при применении дексмедетомидина, необходимо одновременное введение дополнительных седативных препаратов (например, внутривенное введение мидазолама) либо болюсное введение дексмедетомидина, либо скорость инфузии дексмедетомидина должна быть выше по сравнению с указанной ранее.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Для обеспечения эффективной седации дексмедетомидином у большинства детей, которым требовалось выполнение МРТ, использовалось два подхода. При первом подходе однократную внутривенную дозу мидазолама вводили одновременно с нагрузочной дозой дексмедетомидина (1 мкг/кг) с последующей непрерывной инфузией дексмедетомидина со скоростью 0,5 мкг/кг/ч. Магнитно-резонансную томографию удалось успешно выполнить у ста процентов из 20 детей, хотя раннее пробуждение после введения дексмедетомидина было замедлено по сравнению с пропофолом.¹¹⁹ При втором подходе эффективный седативный эффект был достигнут с использованием болюсного и инфузионного введения дексмедетомидина в более высоких дозах, с повторением болюсного введения в случае необходимости. Если при применении дексмедетомидина не удавалось достичь адекватного уровня седации, дополнительно вводили низкие дозы адъювантных седативных препаратов (пентобарбитала).^{51-53,70,71,120} Введение начальной нагрузочной дозы дексмедетомидина 2-3 мкг/кг в/в может быть повторено дважды с последующей инфузией со скоростью до 2 мкг/кг/ч.^{52,120} Эти дозы вводились медсестрой, сертифицированной для проведения компьютерного томографического (КТ) и МРТ исследований, под контролем анестезиолога.

Большинству детей, которые нуждаются в проведении МРТ и КТ исследований, требуется глубокая седация или общая анестезия, и многие дети имеют нейроркогнитивные нарушения. Режим дозирования дексмедетомидина у детей с аутизмом, которые преимущественно проходили МРТ исследование, представлял собой введение нагрузочной дозы 1,4 мкг/кг в/в с последующей инфузией со скоростью 1,1 мкг/кг/ч.¹²¹ Однако в этом исследовании 90% детей дополнительно получали мидазолам для завершения исследования; 60% получили мидазолам внутривенно в дозе 0,08 мг/кг, и 40% получили мидазолам перорально в дозе 0,45 мг/кг. Также для седации при МРТ и КТ исследованиях дексмедетомидин вводили внутримышечно (в дозах от 2,4 до 2,9 мкг/кг) с достижением успеха в 100% случаев, при этом время до пробуждения составило приблизительно 20 минут, и гипотензия возникла у 14% пациентов.¹²² Не было отмечено случаев развития гипертензии или брадикардии (рис. 7 и 8).¹²²

У детей с синдромом апноэ во сне, подтвержденном полисомнографией, введение нагрузочной дозы дексмедетомидина 2 мкг/кг в/в с последующей инфузией со скоростью 2 мкг/кг/ч. обеспечивало адекватный уровень седации для проведения МРТ.⁷¹ В этом ретроспективном исследовании при применении дексмедетомидина реже требовалось использование воздуховода по сравнению с пропофолом.

Дексмедетомидин применяли с использованием орального трансмукозного (буккального) способа введения для седации при рентгенологических исследованиях. У младенцев и детей в возрасте от 4 месяцев до 19 лет, трансмукозное введение дексмедетомидина в дозе 2-3 мкг/кг обеспечило наступление адекватной седации лишь у 60% детей в течение 28 минут, и было недостаточно эффективным для седации у 35%, несмотря на повторное введение дозы.¹²³

При внутривенном введении дексмедетомидина удалось достичь целевого уровня седации у более чем 95% детей, проходивших КТ, после болюсной дозы 2 мкг/кг и инфузии 1 мкг/кг/ч., с повторными болюсами и дополнительным введением низких доз пентобарбитала при необходимости.^{51,120,124} При применении этих доз было описано развитие брадикардии, гипотензии и синусовых аритмий, хотя они не потребовали коррекции.^{51-53,70,91,120}

При пероральном и парентеральном введении, дексмедетомидин представляется приемлемым препаратом для седации во время ЭЭГ в связи с его действием на α_2 -рецепторы в голубом пятне.^{91,125} Паттерн ЭЭГ во время седации дексмедетомидином напоминает таковой во 2-й фазе естественного медленного сна.⁹¹ В ретроспективном сравнении внутривенного введения дексмедетомидина (болюсная доза ≤ 2 мкг/кг, инфузия ≤ 2 мкг/кг/ч.) и пропофола при магнитоэнцефалографии у детей, дексмедетомидин не препятствовал обнаружению ЭЭГ активности.¹²⁶

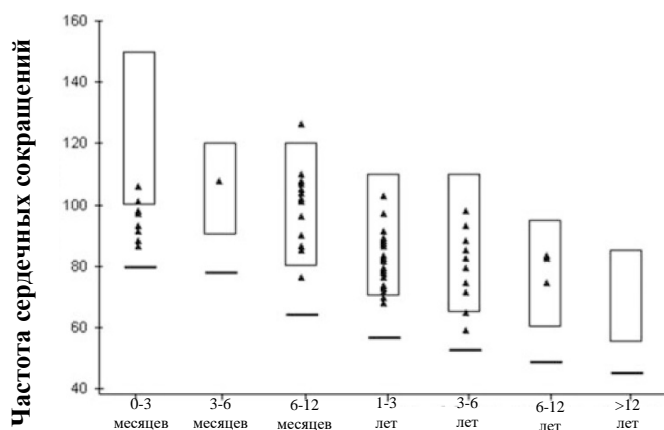


Рисунок 8. Шестьдесят пять последовательных детей (21 проходили магнитно-резонансную томографию [МРТ] и 44 проходили компьютерную томографию [КТ]) получали дексмедетомидин внутримышечно. Дети, которым проводили седацию для МРТ, получили более высокую суммарную дозу дексмедетомидина, в среднем 2,9 мкг/кг (диапазон 1,6-4), по сравнению с детьми в группе КТ, в среднем 2,4 мкг/кг (диапазон 1-6) ($P \leq 0,01$). Прямоугольники представляют нормальный диапазон значений частоты сердечных сокращений с поправкой на возраст, а горизонтальные линии обозначают значения, на 20% ниже наименьшего значения нормальной частоты сердечных сокращений с поправкой на возраст. Было получено разрешение от Mason¹²² на публикацию данных.

Было описано применение дексмедетомидина для седации при проведении интервенционных процедур, включая катетеризацию центральных вен, бронхоскопию, установку плевральных дренажных трубок и литотрипсию. Дексмедетомидин обеспечивает эффективную седацию после введения болюсной дозы 1,5 мкг/кг (в диапазоне доз от 1 до 3 мкг/кг) при сохранении спонтанного дыхания. Следует отметить, что у 50% детей потребовалось дополнительное

введение кетамина (0,7 мг/кг).¹²⁷ У детей, которым планировалось выполнение литотрипсии, дексмедетомидин в дозе 1 мкг/кг в/в в комбинации с кетамином 1 мг/кг обеспечивал сохранение стабильной гемодинамики, достижение эффективной седации и способствовал более быстрому пробуждению по сравнению с седацией мидазоламом в комбинации с кетамином.¹²⁸ Комбинация кетамина и дексмедетомидина может быть ключевой для поддержания активности дыхательного центра, а также сохранения стабильной гемодинамики у детей, в том числе грудного возраста.

При использовании дексмедетомидина в качестве единственного седативного препарата при катетеризации сердца у детей, частота успеха не соответствовала ожиданиям.^{50,129,130} При введении нагрузочной дозы дексмедетомидина 1 мкг/кг в/в с последующей инфузией со скоростью 1-2 мкг/кг/ч., большинству детей потребовалось дополнительное введение кетамина или пропофола (1 мг/кг) для поддержания адекватного уровня седации и миорелаксации.^{50,130} Все диагностические катетеризации сердца были выполнены успешно при применении схемы седации дексмедетомидином и кетамином в сравнении с пропофолом и кетамином. Несмотря на то, что показатели дыхательной функции в 2-х группах были похожи, у пациентов, получавших дексмедетомидин, наблюдалось снижение ЧСС, более высокая потребность в дополнительном введении кетамина и удлинение времени до пробуждения (49,54 против 23,16 минут).¹²⁹

Дексмедетомидин может иметь клиническое применение в детской стоматологии, хотя опыт его применения у детей младшего возраста ограничен. В серии случаев, дети, которым требовалась умеренная седация в стоматологической клинике, получали дексмедетомидин в дозе 2 мкг/кг интраназально с последующим интраназальным введением суфентанила в дозе 1 мкг/кг через 30 минут.¹³¹ Среднее время до наступления седации при применении этой схемы составило ~ 45 минут, и время до пробуждения было 52 минут. Хотя качество седации было лучше, чем после перорального приема мидазолама, наступление седации и пробуждение после седации при применении интраназальных препаратов происходило медленнее, чем после перорального мидазолама.

Комбинация дексмедетомидина с дополнительным анестетиком/аналгетиком, таким как пропофол или фентанил, обеспечивает превосходную седацию для эндоскопического исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослых. Однако дексмедетомидин оказался менее эффективным по сравнению с комбинацией пропофол/фентанил для седации при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. При применении дексмедетомидина отмечалась сравнительно меньшая степень анальгезии и более выраженное возбуждение.¹³² Остается неясным, обеспечивает ли добавление дексмедетомидина к пропофолу какие-либо преимущества у детей при проведении эндоскопических процедур. У взрослых пациентов дексмедетомидин и пропофол снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера схожим образом без изменения гастроэзофагеального градиента давления.¹³³ У детей введение дексмедетомидина в болюсной дозе 1 мкг/кг с инфузией 0,5 мкг/кг/ч. не приводит к снижению плазменной концентрации пропофола, необходимой для достижения целевого клинического эффекта у детей, проходящих эзофагогастродуоденоскопию.¹³⁴ Требуется проведение дополнительных исследований, чтобы определить, вызывают ли более высокие плазменные концентрации дексмедетомидина сдвиг кривой «доза-эффект» пропофола, и обеспечивают ли преимущество у детей при выполнении вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Значение и польза применения дексмедетомидина в качестве дополнения или замены пропофола для вмешательств на желудочно-кишечном тракте у детей не установлены.

Отделение реанимации и интенсивной терапии

Дексмететомидин являлся эффективным седативным препаратом у детей, в том числе грудного возраста, в педиатрическом ОРИТ по данным многочисленных сообщений, включая проспективные исследования продолжительностью до 3 дней.¹³⁵⁻¹³⁸ В этих исследованиях применение дексмететомидина позволило снизить дозы бензодиазепинов и опиоидов, хотя брадикардия и гипотензия были отмечены у 27% детей. Интересно, что во время введения дексмететомидина не наблюдалось значительного снижения ЧСС, и только у одного ребенка возникла брадикардия. Этот эпизод брадикардии разрешился после прекращения введения дексмететомидина.¹³⁹ После кардиохирургических и торакальных вмешательств, седация дексмететомидином привела к развитию гипотензии только у 15% детей.¹³⁹ Эти эпизоды были успешно купированы путем снижения скорости или прекращения инфузии дексмететомидина. Тот факт, что у пациентов младшего возраста существует потребность в более высоких дозах препаратов при внутривенном и ингаляционном введении¹⁴¹ согласуется с потребностью в дозах бензодиазепинов и опиоидов во время седации дексмететомидином у детей младше 1 года по сравнению с детьми более старшего возраста.¹³⁹ В ретроспективном исследовании, выполненном в педиатрическом ОРИТ, показатели артериального давления и ЧСС сохранялись на исходном уровне при инфузии дексмететомидина в течение периода до 15 дней.¹⁴² Из 29 детей, участвовавших в этом исследовании, одна треть получила начальную нагрузочную дозу, тогда как оставшиеся две трети получали только непрерывную инфузию. Эти данные позволяют предположить, что дексмететомидин может применяться у тех детей, у которых существует опасность развития гипотензии и брадикардии, при условии коррекции режима дозирования с учетом состояния сердечно-сосудистой системы ребенка.

Дексмететомидин и синдром отмены

Внутривенное и подкожное введение дексмететомидина применялось для коррекции, предотвращения или облегчения симптомов абстиненции при отмене бензодиазепинов или опиоидов у детей.¹⁴³⁻¹⁴⁵ У взрослых благоприятное влияние дексмететомидина, как представляется, характеризуется тенденцией к достижению эффекта плато.¹⁴⁶ Присутствие аналогичного эффекта плато у детей не было установлено.

«Рикошетная» гипертензия после прекращения длительного лечения дексмететомидином у детей наблюдалась не постоянно, хотя было зарегистрировано развитие «рикошетной» гипертензии и тахикардии после прекращения 7-дневной седации дексмететомидином у ребенка после операции Фонтена.¹⁴⁷ В другой ситуации, когда дексмететомидин вводили на протяжении до 50 дней в качестве дополнения к терапии бензодиазепинами и опиоидами у детей с ожогами и в течение двух месяцев ребенку после трансплантации печени, появления признаков тахифилаксии не отмечено, а его отмена не сопровождалась «рикошетной» гипертензией.^{148,149} В отсутствие надлежащим образом спроектированных исследований сложно определить, является ли «рикошетная» гипертензия существенным риском после длительной инфузии дексмететомидина у детей.

Синдром циклической рвоты

Синдром циклической рвоты является хроническим рецидивирующим заболеванием неизвестной этиологии, которое обычно не отвечает на лечение. В частном сообщении, описывающем трех детей с синдромом циклической рвоты, которую не удалось купировать при лечении хлорпромазином, дифенгидрамином и лоразепамом в условиях стационара, введение болюсной дозы дексмететомидина 0,25 или 0,5 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 0,25 мкг/кг/ч привело к разрешению циклической рвоты в течение до 18 часов.¹⁵⁰

Паллиативная помощь

До настоящего времени отсутствовала значительная динамика в отношении использования анальгетических свойств дексмететомидина. Интерес специалистов паллиативной помощи, возникший в последнее время, свидетельствует о том, что дексмететомидин может обеспечить переход к отлучению или снижению зависимости пациентов от опиоидов, а также применяться в терапии на терминальной стадии заболевания.^{151,152} Это применение дексмететомидина использовалось только у взрослых пациентов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В БУДУЩЕМ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

На основании проведенного обзора мы рекомендуем проявлять осторожность в отношении будущего применения дексмететомидина в анестезии и седации у детей. Хотя дексмететомидин доступен для применения у детей по незарегистрированным показаниям, мы полагаем, что 3 ключевых вопроса будут ограничивать область использования и применение этого препарата у детей: (1) отсутствуют строго определенные показания к его применению у детей; (2) наблюдается недостаток исследований фармакологии, фармакодинамики и физиологических эффектов дексмететомидина у детей, особенно в областях применения за пределами отделения интенсивной терапии и реанимации; и (3) профиль дексмететомидина в отношении гемодинамических, анальгетических эффектов и пробуждения может затруднить его применение у грудных детей первого полугодия жизни и при выполнении амбулаторных вмешательств. Мы считаем, что отсутствие внимания и ясности в определении этих вопросов способствовало бездействию, которое затормозило внесение дексмететомидина в больничные формуляры, что, в свою очередь ограничивает наш доступ к этому препарату.

Дексмететомидин не имеет больших перспектив для применения в качестве премедикации. Медленное и непредсказуемое наступление и поддержание анксиолитического действия, независимо от пути введения, наряду с длительным периодом окончания действия делают его непригодным для замены перорального мидазолама. Дексмететомидин представляется наиболее многообещающим в качестве седативного препарата: он сохраняет спонтанное дыхание и обеспечивает стабильную оксигенацию и вентиляцию на глубине седации, соответствующей диапазону от умеренной до глубокой седации. Эффекты дексмететомидина в отношении сохранения дыхательной функции могут быть наиболее эффективно использованы при его применении в ОРИТ в качестве единственного седативного препарата. В этой связи он может быть особенно применим для использования специалистами, которые не являются анестезиологами, после соответствующего образования и подготовки в выявлении и коррекции гемодинамических осложнений. Представляется целесообразным дальнейшее изучение его роли у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, которые подвергаются риску развития осложнений, связанных с применением пропофола, ингаляционной анестезии или опиоидов.

Дексмететомидин не обеспечивает надежного уровня амнезии, что исключает возможность его использования в качестве основного или единственного анестетика или седативного препарата во время хирургических и болезненных процедур, которые требуют амнезии. Влияние дексмететомидина на память и амнезию в педиатрической популяции не определено. До тех пор, пока не появится уверенность в том, что дексмететомидин приводит к развитию антеградной амнезии, следует рассматривать дополнительное применение бензодиазепинов при необходимости обеспечения амнезии. Хотя использование комбинации препаратов позволяет достичь синергизма в отношении анальгезии и седации, это может усугубить побочные эффекты дексмететомидина. Физиологические реакции на подобные комбинации препаратов должны быть тщательно определены.

Дексмететомидин не способен обеспечить полноценную анестезию или анальгезию. Он имеет очень реалистичные и практические перспективы в качестве дополнения к тотальной внутривенной анестезии. В частности, дексмететомидин может играть существенную роль во время нейрохирургических операций и вмешательств на позвоночнике с проведением мониторинга вызванных потенциалов.

Риск индукции апоптоза у детей младшего возраста остается предметом интереса для детских анестезиологов. Среди анестетиков, причастных к индукции апоптоза у детенышей грызунов, только дексмететомидин и, возможно, ксенон были признаны «безопасными».^{86,153} Если в исследованиях апоптоза с участием человека будет обоснован риск нейрокогнитивной дисфункции после анестезии у детей младшего возраста, дексмететомидин может играть ключевую роль в обеспечении безопасной анестезии в этой возрастной группе.

Роль дексмететомидина в педиатрическом ОРИТ и у пациентов в критическом состоянии еще предстоит определить. Недавние исследования у взрослых пациентов показали, что дексмететомидин уменьшает потребность в вазопрессорах и опиоидах после кардиохирургических вмешательств, а также после обширных вмешательств на органах брюшной полости.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Хотя дексмететомидин снижал потребность в опиоидах в послеоперационном периоде в течение периода до 7 дней, нет никаких доказательств того, что этот анальгетический эффект является дозозависимым.¹⁵⁸ Было получено несколько многообещающих сообщений, касающихся взрослых пациентов, о том, что дексмететомидин может снизить частоту развития делирия в ОРИТ, сократить продолжительность интубации по сравнению с бензодиазепинами и улучшить показатели 28-дневной смертности у интубированных пациентов с сепсисом.^{155,159-161} Необходимо проведение аналогичных исследований у детей для определения возможности достижения таких же преимуществ.

Мы предполагаем лишь ограниченную роль дексмететомидина в рутинной педиатрической анестезии, поскольку его доза ограничена длительным периодом полувыведения и частотой развития побочных эффектов со стороны системы кровообращения. Частота развития и степень тяжести эффектов со стороны системы кровообращения у грудных детей повышается с увеличением количества болюсных доз. Роль внутривенного введения инфузионных растворов в ослаблении или предотвращении гемодинамических эффектов по-прежнему нуждается в прояснении. В случае, если предварительное болюсное введение сбалансированного солевого раствора позволит уменьшить выраженность гемодинамических изменений, появится возможность для более широкого применения дексмететомидина у детей. В эпоху амбулаторной хирургии значение седативных препаратов с периодом полувыведения от 2 до 3 часов является по определению весьма ограниченным. Применение низких доз и кратковременное воздействие могут снизить риск замедленного пробуждения и задержки перевода из палаты пробуждения и выписки из стационара. Дексмететомидин может быть оптимальным седативным препаратом для применения в целевых популяциях, которые включают пациентов с морбидным ожирением, трудными дыхательными путями и синдромом обструктивного апноэ во сне.

Ряд недостатков в разработке дексмететомидина сдерживает определение его роли в педиатрической анестезии. Отсутствует структурированный режим дозирования дексмететомидина у детей, в том числе грудного возраста. Используемый в настоящее время режим дозирования является эмпирическим, и по большей части опирается на исследования с участием взрослых пациентов. В Соединенных Штатах не были представлены показания к применению дексмететомидина у детей. Будущее применение дексмететомидина у детей может включать седацию для имитации естественного сна для проведения исследований сна

и диагностической ЭЭГ. Наиболее значительную роль дексмететомидин будет играть в ОРИТ, если он сможет продемонстрировать очевидные преимущества в отношении заболеваемости и смертности среди детей, в том числе грудного возраста. Основную озабоченность вызывает то, что дексмететомидин не был тщательно и методично изучен с точки зрения его фармакологических и физиологических эффектов у детей, включая детей грудного возраста. Он остается орфанным препаратом у детей, и если не будут выполнены крупные, рандомизированные, проспективные исследования, существует возможность того, что никогда не удастся установить оптимальные показания к его применению у детей.

ПУБЛИКУЕМЫЕ СВЕДЕНИЯ

Имя: Keira P. Mason, MD.

Вклад: Автор оказал помощь в подготовке рукописи.

Заверение: Keira P. Mason одобрила окончательный вариант рукописи.

Имя: Jerrold Lerman, MD, FRCPC, FANZCA.

Вклад: Автор оказал помощь в подготовке рукописи.

Заверение: Jerrold Lerman одобрил окончательный вариант рукописи.

Эта рукопись была обработана: Peter J. Davis, MD.

СПИСОК БЛАГОДАРНОСТЕЙ

Авторы выражают искреннюю благодарность Drs. Brian Anderson и Robert Veselis за их бесценный опыт и правку текста. Большая признательность и благодарность выражается также Drs. Edward Michna и Steve Green за их поддержку и содействие и Ms. Amanda Buckley за неоценимую помощь в подготовке этой рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Precedex (dexmedetomidine) package insert. Lake Forest, IL: Precedex (dexmedetomidine) package insert. Lake Forest, IL:Hospira, Inc., 2008
2. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001;56:408–13
3. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth* 2005;15:932–8
4. Sakurai Y, Obata T, Odaka A, Terui K, Tamura M, Miyao H. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth* 2010;24:49–53
5. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simoes CM, Auler JO Jr. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:667–74
6. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, Aarsland A, McRae L, Benham T. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res* 2009;30:599–605
7. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008;106:1715–21
8. Ansel DJ, Aherne A, Soto RG, Carrion W, Hoegerl C, Nori P, Seidman PA. Successful intraoperative spinal cord monitoring during scoliosis surgery using a total intravenous anesthetic regimen including dexmedetomidine. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:56–61
9. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:263–6
10. Ard JL Jr, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005;63:114–6
11. Irvani M, Wald SH. Dexmedetomidine and ketamine for fiberoptic intubation in a child with severe mandibular hypoplasia. *J Clin Anesth* 2008;20:455–7
12. Mahmoud M, Sadhasivam S, Sestokas AK, Samuels P, McAuliffe J. Loss of transcranial electric motor evoked potentials during pediatric spine surgery with dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2007;106:393–6
13. Mahmoud M, Tyler T, Sadhasivam S. Dexmedetomidine and ketamine for large anterior mediastinal mass biopsy. *Paediatr Anaesth* 2008;18:1011–3
14. Sung W, Lotto M, Niezgodka J, Schubert A. Dexmedetomidine for deep brain stimulator placement in a child with primary generalized dystonia: case report and literature review. *J Clin Anesth* 2009;21:213–6
15. Seybold JL, Ramamurthi RJ, Hammer GB. The use of dexmedetomidine during laryngoscopy, bronchoscopy, and tracheal extubation following tracheal reconstruction. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1212–4
16. Stricker P, Fiadjoe JE, McGinnis S. Intubation of an infant with Pierre Robin sequence under dexmedetomidine sedation using the Shikani Optical Stylet. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:866–7
17. Everett LL, van Rooyen IF, Warner MH, Shurtleff HA, Saneto RP, Ojemann JG. Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases. *Paediatr Anaesth* 2006;16:338–42
18. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative haemodynamic stability. *Anaesthesia* 1997;52:736–44
19. Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:52–6
20. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L, Lam AM. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:38–44
21. Turgut N, Turkmen A, Ali A, Altan A. Remifentanyl-propofol vs dexmedetomidine-propofol–anesthesia for supratentorial craniotomy. *Middle East J Anesthesiol* 2009;20:63–70
22. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, Ulger MH, Ersoy MO. The effects of dexmedetomidine and fentanyl on emergence characteristics after adenoidectomy in children. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:571–6
23. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005;15:762–6
24. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004;98:60–3
25. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth* 2006;16:748–53

26. Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW, McGilberry M, Wyatt MM, Larrier DR, Friedman EM, Watcha MF. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg* 2010;111:490–5
27. Patel A, Davidson M, Tran MC, Quraishi H, Schoenberg C, Sant M, Lin A, Sun X. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg* 2010;111:1004–10
28. Salgado PF, Sabbag AT, Silva PC, Brienze SL, Dalto HP, Modolo NS, Braz JR, Nascimento P Jr. [Synergistic effect between dexmedetomidine and 0.75% ropivacaine in epidural anesthesia.] *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:110–5
29. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyan U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth* 2005;15:1098–104
30. Pestieau SR, Quezado ZM, Johnson YJ, Anderson JL, Cheng YI, McCarter RJ, Choi S, Finkel JC. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 2011;58:540–50
31. Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Schily M, Lerman J. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 2006;105:1098–110
32. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care patients: preliminary study. *Pediatric Critical Care Med* 2007;8:419–24
33. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008;100:697–700
34. Jordan VSB, Tung A. Dexmedetomidine: clinical update. *Seminars in anesthesia. Perioperative Med and Pain* 2002;21:265–74
35. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative–analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13–21
36. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263–8
37. Anttila M, Penttila J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:691–3
38. Iiro T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:825–31
39. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care—a pooled analysis. *Paediatr Anaesth* 2009;19:1119–29
40. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32
41. Anderson BJ, Holford NH. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:25–36
42. Sumpter A, Anderson BJ. Pediatric pharmacology in the first year of life. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:469–75
43. Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997;61:2567–74
44. Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, Hume R. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol Pharmacol* 1988;34:729–35
45. Su F, Nicolson SC, Gastonguay MR, Barrett JS, Adamson PC, Kang DS, Godinez RI, Zuppa AF. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in infants after open heart surgery. *Anesth Analg* 2010;110:1383–92
46. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg* 1998;86:958–63
47. Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2010;20:425–33
48. Gerlach AT, Dasta JF, Steinberg S, Martin LC, Cook CH. A new dosing protocol reduces dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill surgical patients. *J Crit Care* 2009;24:568–74
49. Deutsch E, Tobias JD. Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidine administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane. *Paediatr Anaesth* 2007;17:438–44
50. Mester R, Easley RB, Brady KM, Chilson K, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. *Am J Ther* 2008;15:24–30
51. Mason KP, Zgleszewski SE, Prescilla R, Fontaine PJ, Zurakowski D. Hemodynamic effects of dexmedetomidine sedation for CT imaging studies. *Paediatr Anaesth* 2008;18:393–402
52. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, Robson CD, Carrier M, Hickey PR, Dinardo JA. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2008;18:403–11
53. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Pediatr Anesth* 2010;20:516–23
54. Mathers LH, Frankel LR. Pediatric emergencies and resuscitation. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:387–404
55. Mason KP, Zgleszewski S, Forman RE, Stark C, DiNardo JA. An exaggerated hypertensive response to glycopyrrolate therapy for bradycardia associated with high-dose dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2009;108:906–8
56. Chrysostomou C, Komarlu R, Lichtenstein S, Shiderly D, Arora G, Orr R, Wearden PD, Morell VO, Munoz R, Jooste EH. Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2010;36:836–42
57. Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:203–5
58. Hammer GB, Drover DR, Cao H, Jackson E, Williams GD, Ramamoorthy C, Van Hare GF, Niksch A, Dubin AM. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008;106:79–83
59. Tokuhira N, Atagi K, Shimaoka H, Ujiro A, Otsuka Y, Ramsay M. Dexmedetomidine sedation for pediatric post-Fontan procedure patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:207–12
60. Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, Berry D, Morell VO, Munoz R. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107:1514–22
61. Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008;23:403–8
62. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr., Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004;100:738–9
63. Shah AN, Koneru J, Nicoara A, Goldfeder LB, Thomas K, Ehlert FA. Dexmedetomidine related cardiac arrest in a patient with permanent pacemaker; a cautionary tale. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1158–60
64. Videira RL, Ferreira RM. Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004;101:1479
65. Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock. *Anesth Analg* 2008;106:1784–6
66. Gerlach AT, Murphy CV. Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009;29:1492

67. Zhang X, Schmidt U, Wain JC, Bigatello L. Bradycardia leading to asystole during dexmedetomidine infusion in an 18-year-old double-lung transplant recipient. *J Clin Anesth* 2010;22:45–9
68. Jooste EH, Muhly WT, Ibinson JW, Suresh T, Damian D, Phadke A, Callahan P, Miller S, Feingold B, Lichtenstein SE, Cain JG, Chrysostomou C, Davis PJ. Acute hemodynamic changes after rapid intravenous bolus dosing of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patients undergoing routine cardiac catheterization. *Anesth Analg* 2010;111:1490–6
69. Lazol JP, Lichtenstein SE, Jooste EH, Shiderly D, Kudchadker NA, Tatum GH, Orr RA, Wearden PD, Morell VO, Munoz RA, Chrysostomou C. Effect of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure after congenital cardiac surgery: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:589–92
70. Mahmoud M, Radhakrishnan R, Gunter J, Sadhasivam S, Schapiro A, McAuliffe J, Kurth D, Wang Y, Nick TG, Donnelly LF. Effect of increasing depth of dexmedetomidine anesthesia on upper airway morphology in children. *Paediatr Anaesth* 2010;20:506–15
71. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivam S. A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth Analg* 2009;109:745–53
72. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002;95:1052–9
73. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:350–3
74. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, Cheng CR, Atwater BI, Minokadeh A, Pasco LC, Patel PM. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008;108:225–32
75. Grille P, Biestro A, Farina G, Miraballes R. [Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head injured patients.] *Neurocirugia (Astur)* 2005;16:411–8
76. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997;85:358–64
77. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009;111:1111–9
78. Saadawy I, Boker A, Elshahawy MA, Almazroo A, Melibary S, Abdellatif AA, Afifi W. Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:251–6
79. El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2009;103:268–74
80. Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2007;68:1308–18
81. Elhakim M, Abdelhamid D, Abdelfattach H, Magdy H, Elsayed A, Elshafei M. Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:703–9
82. Konakci S, Adanir T, Yilmaz G, Rezanko T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:403–9
83. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* 2008;109:502–11
84. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993;79:306–12
85. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkonen J, Riekkinen P, Sr., Sivenius J. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997;87:371–7
86. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, Sun P, Hossain M, Ma D, Maze M. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009;110:1077–85
87. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:710–6
88. Bala E, Sessler DI, Nair DR, McLain R, Dalton JE, Farag E. Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery. *Anesthesiology* 2008;109:417–25
89. Tobias JD, Goble TJ, Bates G, Anderson JT, Hoernschemeyer DG. Effects of dexmedetomidine on intraoperative motor and somatosensory evoked potential monitoring during spinal surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth* 2008;18:1082–8
90. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428–36
91. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Pediatr Anesth* 2009;19:1175–83
92. Aksu R, Kumandas S, Akin A, Bicer C, Gumus H, Guler G, Per H, Bayram A, Boyaci A. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatr Anaesth* 2011;21:373–8
93. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1066–76
94. Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. A comparison of propofol and dexmedetomidine for intravenous sedation: a randomized, crossover study of the effects on the central and autonomic nervous systems. *Anesth Analg* 2010;110:415–8
95. Feld J, Hoffman WE, Paisansathan C, Park H, Ananda RC. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007;19:30–6
96. Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997;87:835–41
97. Blaine Easley R, Brady KM, Tobias JD. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:341–6
98. Dawkins MJ, Scopes JW. Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human new-born infant. *Nature* 1965;206:201–2
99. Sinclair JC. Thermal control in premature infants. *Annu Rev Med* 1972;23:129–48
100. Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Wimmer JE Jr. Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J Perinatol* 2009;29:814–21
101. Perlstein PH. Thermoregulation. *Pediatr Ann* 1995;24:531–7
102. Finkel JC, Quezado ZM. Hypothermia-induced bradycardia in a neonate receiving dexmedetomidine. *J Clin Anesth* 2007;19:290–2
103. Sakurai Y, Obata T, Odaka A, Terui K, Tamura M, Miyao H. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth* 2010;24:49–53
104. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yao TJ, Wong GL, Yuen MK. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia* 2010;65:922–9

105. Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, Zura A, Wisemandle W, Bekker AY. 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;17:586–95
106. Bergese SD, Patrick Bender S, McSweeney TD, Fernandez S, Dzwonczyk R, Sage K. A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. *J Clin Anesth* 2010;22:35–40
107. Yavascaoglu B, Kaya FN, Baykara M, Bozkurt M, Korkmaz S. A comparison of esmolol and dexmedetomidine for attenuation of intraocular pressure and haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:517–9
108. Begec Z, Toprak HI, Demirbilek S, Erdil F, Onal D, Ersoy MO. Dexmedetomidine blunts acute hyperdynamic responses to electroconvulsive therapy without altering seizure duration. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:302–6
109. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992;68:570–5
110. Farah GJ, de Moraes M, Filho LI, Pavan AJ, Camarini ET, Previdelli IT, Coelho L. Induced hypotension in orthognathic surgery: a comparative study of 2 pharmacological protocols. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2261–9
111. Ayoglu H, Yapakci O, Ugur MB, Uzun L, Altunkaya H, Ozer Y, Uyanik R, Cinar F, Ozkocak I. Effectiveness of dexmedetomidine in reducing bleeding during septoplasty and tympanoplasty operations. *J Clin Anesth* 2008;20:437–41
112. Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002;12:171–5
113. Sato M, Shirakami G, Tazuke-Nishimura M, Matsuura S, Tanimoto K, Fukuda K. Effect of single-dose dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles after sevoflurane anesthesia in pediatric ambulatory surgery. *J Anesth* 2010;24:675–82
114. Rosen DA, Daume JT. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Anesth Analg* 2006;103:68–9
115. Max BA, Mason KP. Extended infusion of dexmedetomidine to an infant at sixty times the intended rate. *Int J Pediatr Epub* 2010 Sep 8
116. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005;94:821–4
117. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2006;103:63–7
118. Heard CM, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases. *Paediatr Anaesth* 2007;17:888–92
119. Heard C, Burrows F, Johnson K, Joshi P, Houck J, Lerman J. A comparison of dexmedetomidine-midazolam with propofol for maintenance of anesthesia in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2008;107:1832–9
120. Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, D'Angelo P, Macpherson S, Fontaine PJ, Connor L, Zurakowski D. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Anesth Analg* 2006;103:57–62
121. Lubisch N, Roskos R, Berkenbosch JW. Dexmedetomidine for procedural sedation in children with autism and other behavior disorders. *Pediatr Neurol* 2009;41:88–94
122. Mason KP, Lubisch N, Robinson F, Roskos R. Intramuscular dexmedetomidine sedation for pediatric MRI and CT imaging. *Am J Roentgenol* (in press)
123. Lami RO, Pereira AC. Transmucosal dexmedetomidine for computed tomography sedation. *Paediatr Anaesth* 2008;18:349–78
124. Mason KP, Prescilla R, Fontaine PJ, Zurakowski D. Pediatric CT sedation: comparison of dexmedetomidine and pentobarbital. *Am J Roentgenol* 2011;196:W194–8
125. Ray T, Tobias JD. Dexmedetomidine for sedation during electroencephalographic analysis in children with autism, pervasive developmental disorders, and seizure disorders. *J Clin Anesth* 2008;20:364–8
126. Konig MW, Mahmoud MA, Fujiwara H, Hemasilpin N, Lee KH, Rose DF. Influence of anesthetic management on quality of magnetoencephalography scan data in pediatric patients: a case series. *Paediatr Anaesth* 2009;19:507–12
127. Barton KP, Munoz R, Morell VO, Chrysostomou C. Dexmedetomidine as the primary sedative during invasive procedures in infants and toddlers with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:612–5
128. Koruk S, Mizrak A, Gul R, Kilic E, Yendi F, Oner U. Dexmedetomidine-ketamine and midazolam-ketamine combinations for sedation in pediatric patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized prospective study. *J Anesth* 2010;24:858–63
129. Tosun Z, Akin A, Guler G, Esmaoglu A, Boyaci A. Dexmedetomidine-ketamine and propofol-ketamine combinations for anesthesia in spontaneously breathing pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:515–9
130. Munro HM, Tirota CF, Felix DE, Lagueruela RG, Madril DR, Zahn EM, Nykanen DG. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:109–12
131. Hitt J, Corcoran T, Michenzie K, Creighton P, Heard C. An evaluation of intra-nasal sufentanil and dexmedetomidine for pediatric dental sedation. *Anesthesiology Abstracts* 2009: A636
132. Muller S, Borowics SM, Fortis EA, Stefani LC, Soares G, Maguini I, Breyer HP, Hidalgo MP, Caumo W. Clinical efficacy of dexmedetomidine alone is less than propofol for conscious sedation during ERCP. *Gastrointest Endosc* 2008;67:651–9
133. Turan A, Wo J, Kasuya Y, Govinda R, Akca O, Dalton JE, Sessler DI, Rauch S. Effects of dexmedetomidine and propofol on lower esophageal sphincter and gastroesophageal pressure gradient in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2010;112:19–24
134. Hammer GB, Sam WJ, Chen MI, Golianu B, Drover DR. Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and dexmedetomidine during esophagogastroduodenoscopy in children. *Paediatr Anaesth* 2009;19:138–44
135. Bejian S, Valasek C, Nigro JJ, Cleveland DC, Willis BC. Prolonged use of dexmedetomidine in the paediatric cardiothoracic intensive care unit. *Cardiol Young* 2009;19:98–104
136. Czaja AS, Zimmerman JJ. The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:381–6
137. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:419–24
138. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004;97:451–5
139. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, Suchoza E, Janosky J, Davis PJ, Munoz R. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:126–31
140. Cameron CB, Robinson S, Gregory GA. The minimum anesthetic concentration of isoflurane in children. *Anesth Analg* 1984;63:418–20
141. Kain ZN, MacLaren J, McClain BC, Saadat H, Wang SM, Mayes LC, Anderson GM. Effects of age and emotionality on the effectiveness of midazolam administered preoperatively to children. *Anesthesiology* 2007;107:545–52

142. Reiter PD, Pietras M, Dobyens EL. Prolonged dexmedetomidine infusions in critically ill infants and children. *Indian Pediatr* 2009;46:767-73
143. Baddigam K, Russo P, Russo J, Tobias JD. Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. *J Intensive Care Med* 2005;20:118-23
144. Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg* 2004;98:1658-9
145. Tobias JD. Subcutaneous dexmedetomidine infusions to treat or prevent drug withdrawal in infants and children. *J Opioid Manag* 2008;4:187-91
146. Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003;29:201-7
147. Weber MD, Thammasitboon S, Rosen DA. Acute discontinuation syndrome from dexmedetomidine after protracted use in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth* 2008;18:87-8
148. Walker J, Maccallum M, Fischer C, Kopcha R, Saylor R, McCall J. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2006;27:206-10
149. Enomoto Y, Kudo T, Saito T, Hori T, Kaneko M, Matsui A, Mizutani T. Prolonged use of dexmedetomidine in an infant with respiratory failure following living donor liver transplantation. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1285-8
150. Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am J Ther* 2003;10:303-7
151. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, Bobb B, Smith TJ. Dexmedetomidine: exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24:384-6
152. Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne PJ, Smith TJ. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med* 2011;14:371-3
153. Cattano D, Williamson P, Fukui K, Avidan M, Evers AS, Olney JW, Young C. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth* 2008;55:429-36
154. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth* 2006;53:646-52
155. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMPared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84
156. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18:24-8
157. Herr DL, Sum-Ping ST, Engl M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-84
158. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, Skrivanek G, Macaluso A, Shah M, Provost DA. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg* 2008;106:1741-8
159. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99
160. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38
161. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 2010;14:R30