

УДК 615.03

DOI: 10.26435/UC.V011(34).438

А.Н. Колесников¹, Е.И. Гридасова¹, М.Ю. Осканова², Л.Г. Кварацхелия¹¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия

ПРОБЛЕМЫ АНАЛЬГОСЕДАЦИИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Пациенты в критических состояниях значительно подвержены циркадным нарушениям за счет десинхронизации циклов сна и бодрствования, обусловленной общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или прогрессированием патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Нарушения циркадных процессов способствуют не только развитию делирия, но и могут приводить к прогрессированию дисфункции жизненно важных органов, изменениям метаболизма, иммунитета, генерализации воспалительной реакции, удлинению периода выздоровления.

Традиционно проблемы сна и обезболивания у критических больных решаются методом анальгоседации. Эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния пациентов, разноплановым воздействием на органные функции и иммунный статус пациентов. Основной нерешенной проблемой, которая проходит «красной нитью» через все исследования, является проблема – кому, когда, сколько и какой седативный и анальгетический препарат использовать.

Наиболее эффективными препаратами для лечения сильной боли являются опиоиды. Их анальгетический эффект реализуется путем активации опиоидных рецепторов головного и спинного мозга. В настоящее время различают четыре основные группы опиоидных рецепторов: μ - (мю), δ - (дельта), κ - (каппа) и опиоидные рецепторы (σ , ORL) рецепторы, каждая из которых подразделяется ещё на несколько подтипов. Большинство клинических эффектов опиоидов опосредовано μ -рецепторами: $\mu 1$ -рецепторы обуславливают состояние аналгезии, $\mu 2$ -рецепторы – депрессию дыхания [1], а δ -опиоидные пептиды, защищают от гипоксического повреждения головного мозга [2]. Ряд

исследований показал, что лечение опиоидами может сохранять целостность клеток после острой гипоксии в органах и тканях, включая: кишечник [3], скелетные мышцы [4], миокард [5, 6] и мозг [7, 8], в том числе улучшает неврологический исход и выживаемость после состояния острой гипоксии и травмы, повышение сохранности тканей и времени выживания органов перед их использованием в трансплантационной хирургии [9-11, 13, 14].

В то же время, опиоиды обладают множеством неблагоприятных эффектов – угнетение сознания, дыхания, перистальтики, кашля, иммунного ответа... Доказано, что фентанил, ремифентанил во время общей анестезии повышают выраженность и продолжительность последствий боли [15], оказывают кардиотоксическое действие [16], обладают гепатотоксическим и панкреатотоксическим эффектом, влияют на концентрацию стрессовых гормонов [17, 18]. Продолжаются дискуссии относительно церебрального воздействия опиоидов. Большая часть противоречий объясняется различием доз применяемых опиоидов, базовых величин внутричерепного давления и цереброваскулярного тонуса, а также подходов к системным гемодинамическим эффектам [19]. Влияние фентанила на нейроапоптоз мало исследовано, но по мнению ряда авторов, он является причиной развития послеоперационных когнитивных дисфункций [20].

Используйте меньше опиоидов! – это основной «посыл», который отражен в последних публикациях и рекомендациях по теме обезболивания в ОИТ [21]. В связи с этим, возникает необходимость использовать уменьшенные дозы наркотических анальгетиков, усиливая анальгетический эффект комбинацией нескольких пре-

© А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, М.Ю. Осканова, Л.Г. Кварацхелия, 2020

© Университетская Клиника, 2020

паратов по специально разработанным моделям [22]. Thiruvengkatarajan et al. провели опрос, в котором определили эффективность применения адьювантов в послеоперационном обезболивании пациентов [23]. Исследовались анальгетические эффекты парацетамола, парекоксиба, дексаметазона, кетамина, лидокаина, магния, альфа-2-агонистов, габапентиноидов и бета-блокаторов.

В ходе исследования было выявлено, что наиболее часто используемым средством является ацетаминофен (парацетамол). Это эффективный и безопасный анальгетик для лечения острой боли, обладающий опиоидсберегающим действием. Однако, Кокрановский обзор не смог выявить клинически значимого снижения опиоидно-индуцированных побочных эффектов, при применении комбинации парацетамол – опиоиды [24].

Парекоксиб (династат) – внутривенный селективный ингибитор ЦОГ-2, часто применяется в послеоперационном периоде. Однако, препарат имеет ряд побочных эффектов (цереброваскулярные нарушения, нарушение функции почек, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ), что ограничивает его применение.

Дексаметазон оказывал слабое, клинически незначимое, обезболивающее и опиоидсберегающее действие. Однако, дексаметазон эффективно снижал побочные эффекты опиоидов, в частности, тошноту и рвоту. Следовательно, оправдано его применение в сочетании с опиоидами, особенно при лечении болевого синдрома у онкологических больных [25].

В лечении послеоперационной боли хорошо зарекомендовал себя кетамин, обладающий как собственным анальгетическим эффектом, так и выраженным опиоидсберегающим действием [26]. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование рецепторов NMDA кетамином может снизить апоптоз нейронов и ослабить системный воспалительный ответ на повреждение ткани [27], а его симпатомиметический эффект может способствовать восстановлению системного артериального давления [28].

Перспективным в лечении послеоперационной боли является применение лидокаина, который при внутривенном введении обладает обезболивающим, противовоспалительным, противоопухолевым, антимикробным и иммуномодулирующим свойствами, при одновременном уменьшении побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота, илеус) [29]. Особенно эффективно применение лидокаина в периоперационном периоде в абдоминальной хирургии [30]. При этом, авторы исследования сообщают, что, несмотря на явные преимущества, применение

лидокаина ограничено недостаточным опытом, однако является перспективным и требует внедрения в повседневную практику. Применение лидокаина имеет ряд ограничений. Инфузию лидокаина следует дозировать на общую массу тела и уменьшать через 24 часа, чтобы избежать передозировки и токсичности. Для поддержания постоянной концентрации в плазме рекомендуется следующая доза: внутривенное введение болюса 1,0-1,5 мг/кг лидокаина с последующей непрерывной инфузией 50 мкг/кг/мин (3,0 мг/кг) в первый час, 25 мкг/кг/мин (1,5 мг/кг) в течение второго часа, 12 мкг/кг/мин (0,7 мг/кг) в течение следующих 22-х часов и, наконец, 10 мкг/кг/мин (0,6мг/кг) от 24 до 48 ч.

Ещё одним перспективным, но редко применяемым адьювантом для лечения послеоперационной боли является магний. Он улучшает анальгезию и обладает опиоидсберегающим эффектом при использовании в качестве дополнения к опиоидам [31, 32]. Несмотря на то, что в работах, изучающих роль магния в качестве интраоперационного дополнения, не было выявлено серьезных побочных эффектов, требуются дополнительные исследования.

Системные альфа-2-агонисты редко использовались для лечения послеоперационной боли, причем побочные эффекты были основным сдерживающим фактором при использовании клонидина. Есть свидетельства того, что их периоперационное использование может улучшить анальгезию, снизить потребление опиоидов и уменьшить тошноту, не влияя на время выздоровления [33, 34]. В исследованиях говорится о нечастом применении данной группы препаратов, однако, на практике это не совсем так. Перспективным является применение дексмедетомидина, всё более широко назначаемого в повседневной практике.

Дексмедетомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств, и прежде всего, седативным и анальгезирующим эффектами. Feng et al. в своем исследовании лечения послеоперационной боли с помощью комбинации дексмедетомидина и суфentanила показали, что у пациентов, получавших эту комбинацию, наблюдалось значительное уменьшение интенсивности боли, снижение потребления фentanила, более высокие показатели седации, уменьшение частоты тошноты и рвоты, по сравнению с пациентами, получавшими только суфentanил [35]. Следовательно, применение дексмедетомидина в комбинации с опиоидами имеет ряд преимуществ и может применяться в послеоперационном периоде для снижения по-

требления опиоидов и предотвращения осложнений.

В ряде исследований сообщается о применении габапентиноидов для послеоперационного обезболивания. До конца нет единого мнения, обладает ли данная группа препаратов опиод-сберегающим действием. Однако, известно, что габапентиноиды в сочетании с опиоидами имеют ряд побочных эффектов (головокружение, тошнота, рвота, угнетение сознания и дыхания), с чем, вероятнее всего, и связано их ограниченное применение [36, 37]. Учитывая это, вопрос о применении габапентиноидов в качестве адъювантов для лечения послеоперационной боли остается дискутабельным и требует дальнейших исследований.

Ещё одной, скорее экспериментальной, группой препаратов, являются бета-блокаторы, в частности препарат Эсмолол. Недавние систематические обзоры показали, что эсмолол сохраняет эффект опиоидов в дополнение к снижению интенсивности боли [38, 39]. Однако, данные о применении данного препарата достаточно неопределенные, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, вопрос о снижении дозы опиоидов в послеоперационном периоде представляет собой огромную проблему. Несмотря на имеющееся множество адъювантов опиоидов, применение некоторых препаратов на данный момент носит экспериментальный характер и имеет недоказанную эффективность, что требует дополнительных исследований. Безусловно, подбор препаратов для лечения боли должен учитывать все «за» и «против», и носить исключительно индивидуальный характер.

С целью седации больных в ОИТ, чаще всего, используют бензодиазепины, пропофол, дексмедетомидин.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, мидазолам) – группа психоактивных веществ со снотворным, седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Действие бензодиазепинов связано с воздействием на ГАМК – рецепторы. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге. Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока [40]. Применение бензодиазепинов связано с развитием послеоперационного делирия, бреда и когнитивных нарушений, независимо от препарата или дозы. Мидазолам, по сравнению с дексмедетомидином и пропофолом, более значительно ухудшает когнитивную функцию, особенно у пожилых пациентов [41,

42]. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС. В противоположность, Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но субтип умирающих нейронов не был идентифицирован [43].

Следует отметить, утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно, что несколько увеличивает риск гипоксии и гиперкапнии [44], угнетения сократительной способности миокарда, особенно на фоне тяжелой гиповолемии, а также в сочетании с опиоидами, вследствие угнетения симпатического тонуса и выброса катехоламинов [45]. Ряд авторов утверждает, что бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКГТГ, а также влияя на выработку цитокинов [46, 47]. В то же время, в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов [48].

Дексмедетомидин, высокоселективный агонист адренергических α_2 -рецепторов, используется для кратковременной седации у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и, все чаще, для интраоперационной седации. Существует мнение, что дексмедетомидин обладает противовоспалительным эффектом, наиболее выраженным у септических пациентов [49, 50]. Minna Kallioinen et al. обнаружили, что дексмедетомидин снижает концентрации IL-18, IL-2R α , SCF, SCGF и VEGF у здоровых добровольцев и послеоперационных больных [51, 52]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что дексмедетомидин ослабляет иммунный ответ и улучшает выживаемость при сепсисе, в том числе в сравнении с пропофолом. Эти свойства, скорее всего, обусловлены симпатолитической активностью дексмедетомидина, что продемонстрировано Hofer et al. и др. авторами [57-60] Также было установлено, что дексмедетомидин значительно снижал концентрацию эотаксина, который является мощным эозинофильным хемотактантом при аллергических заболеваниях, таких как астма [53] и воспалительных процессах [54], играет большую роль в обучении, памяти и процессах старения [55]. Это открытие может быть важным, учитывая, что дексмедетомидин снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции, в том числе – у пожилых пациентов [56].

Тем не менее, результаты противоречивы, и в недавно опубликованном исследовании Shehabi

et al., при изучении эффектов ранней седации дексмететомидином у критически больных пациентов на ИВЛ, было больше побочных эффектов и не было различий в 90-дневной смертности между группой с применением дексмететомидина и группой пациентов с другой седативной терапией [61].

В исследованиях на грызунах было показано, что дексмететомидин способствует метастазированию при раке молочной железы, легких и толстой кишки [62], отмечено, что интраоперационное применение дексмететомидина было связано с уменьшением общей выживаемости после операции по поводу рака легких [63]. Этот неблагоприятный эффект может быть связан с прямой стимуляцией раковых клеток дексмететомидином или индукцией иммуносупрессии. Для подтверждения этих результатов необходимы проспективные клинические исследования.

Гемодинамический эффект дексмететомидина включает более значительную брадикардию и менее выраженную гипотонию, в сравнении с пропофолом [64]. По мнению, Yuan Han et al., комбинация дексдор–пропофол значительно повышает АД на 5-10-й минуте введения, чего не наблюдалось в комбинации дексдор–севофлюран [65]. Кроме того, не было существенной разницы в длительности пребывания в ОИТ и пребывания в больнице или выживаемости среди пациентов обеих групп. Следовательно, учитывая полученные данные, подбор препаратов для седации пациентов в ОИТ должен быть выполнен с учетом их влияния на гемодинамику.

Riker и соавт. [66] показали, что у пациентов, получавших дексмететомидин в ОИТ, реже развивается делирий, чем у больных, получавших мидазолам. Снижение частоты и продолжительности послеоперационного делирия у пожилых пациентов после операции на сердце, в сравнении с седацией пропофолом также отмечено Djajani G. и соавт. [67].

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) – широко используемый внутривенный анестетик, действующий через систему ГАМК – эргического передатчика, имеет хороший фармакокинетический профиль, но в большинстве исследований отмечено удлинение времени до эктубации больного (Ely et al. 2001; Pandharipande et al. 2007). Синдром инфузии пропофола (PRIS), ограничивает использование пропофола как основного препарата для седации в ОИТ более 2 дней или в дозе больше чем 4мг/кг/ч (Bray, 1998).

Вопрос о влиянии пропофола на воспалительный ответ является дискуссионным, есть дан-

ные как о его противовоспалительном действии [68], так и провоспалительном [69, 70]. Смешанный про- и противовоспалительный ответ, который, по-видимому, вызывает пропофол, может быть полезным для больных раком. Li et al. в исследовании обнаружили, что пропофол (2-10 мкг/мл) значительно подавляет миграцию и инвазию раковых клеток MDA-MB-231 [71], положительно воздействует на активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов [72, 73].

Тем не менее, данные о фармакологической характеристике анестетиков в настоящее время весьма противоречивы [74, 75] и необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы установить влияние различных анестетиков на результаты лечения больных. В целом же, при оценке эффектов анестетиков актуальным является изучение воспалительного ответа и реакции иммунной системы, как возможного предиктора нейродегенеративных процессов.

Таким образом, поиск оптимальных методов анальгоседации больных в критических состояниях, остается одной из ключевых задач интенсивной терапии. Медикаментозная терапия, не всегда позволяет добиться адекватной седации, а в ряде случаев, например, при введении бензодиазепинов вызывает «парадоксальный» эффект (делирий) и/или имеет множественные побочные эффекты (генерализация воспалительного процесса, активизация метастазирования новообразований). В связи с этим, актуальным является разработка новых современных методик анальгоседации в ОИТ, определения оптимальных «временных окон» для медицинских вмешательств и манипуляций.

Одним из самых современных подходов является изучение взаимосвязи хронофизиологии и хронофармакологии, то есть учет циркадных ритмов и влияния препаратов на циркадные ритмы пациента. Лучшее понимание периодических и, следовательно, предсказуемых изменений эффектов препарата может быть достигнуто при рассмотрении дополнительных понятий, например – хронокинетика лекарственного средства, то есть дозирование в зависимости от времени и предсказуемого (ритмического) изменения в параметрах, используемых для характеристики фармакокинетики (или биодоступности) и фармакодинамики лекарственного средства. Оптимизация времени приема препаратов будет способствовать минимизации токсичности препаратов, снижению побочного действия и значительному клиническому эффекту в лечении пациентов [76, 77].

А.Н. Колесников¹, Е.И. Гридасова¹, М.Ю. Осканова², Л.Г. Кварацхелия¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк
²Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия

ПРОБЛЕМЫ АНАЛЬГОСЕДАЦИИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В статье рассмотрена проблема адекватной анальгоседации больных в критических состояниях, представлены различные фармакологические эффекты современных седативных и анальгетических препаратов, а также их адъювантов, назначаемых в интенсивной терапии.

Предложены современные подходы к анальгоседации больных с позиций хронофизиологии и хронофармакологии, то есть с учетом циркадных ритмов и

влияния препаратов на циркадные ритмы пациента. Высказано мнение, что оптимизация времени приема препаратов будет способствовать снижению токсичности и побочных эффектов препаратов, лучшему клиническому эффекту в лечении больных.

Ключевые слова: анальгоседация, фармакологические эффекты, циркадные ритмы, хронофармакология.

A.N. Kolesnikov¹, E.I. Gridasova¹, M.Yu. Oskanova², L.G. Kvaratskhelia¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk
²Republican Clinical Hospital of the Republic of Ingushetia, Nazran, Russia

PROBLEMS OF ANALGESIA AND WAYS TO OPTIMIZE IT IN CRITICALLY ILL PATIENTS

The article considers the problem of adequate analgesia of patients in critical conditions, presents various pharmacological effects of modern sedative and analgesic drugs, as well as their adjuvants prescribed in intensive care.

Modern approaches to the analgesia of patients from the perspective of chronophysiology and chronopharmacology, that is, taking into account the circadian rhythms

and the effect of drugs on the patient's circadian rhythms, are proposed. It was suggested that optimizing the time of taking the drugs will help to reduce the toxicity and side effects of the drugs, the best clinical effect in the treatment of patients.

Key words: analgesedation, pharmacological effects, circadian rhythms, chronopharmacology.

ЛИТЕРАТУРА

- Smith J. Total intravenous anesthesia. M.: Binom, 2006. 176 (in Russian).
- Borlongan C.V., Hayashi T., Oeltgen P.R., Su T.P., Wang Y. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke. BMC Biol. 2009; 7: 31.
- Wu Y.X., Hao Y.B., Dun Y., Yang S.P. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. Life Sci. 2001; 68: 1013-1019.
- Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M. et al. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285: H1435-1443.
- Romano M.A., Seymour E.M., Berry J.A., McNish R.A., Bolling S.F. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance. J Surg Res. 2004; 118: 32-37.
- Peart J.N., Gross G.J. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart. Basic Res Cardiol. 2004; 99: 29-37.
- Zhang J., Haddad G.G., Xia Y. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury. Brain Res. 2000; 885: 143-153.
- Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C1225-1234.
- Endoh H., Taga K., Yamakura T., Sato K., Watanabe I., Fukuda S., et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. Crit Care Med. 1999; 27: 1929-

REFERENCES

- Smith J. Total intravenous anesthesia. M.: Binom, 2006. 176 (in Russian).
- Borlongan C.V., Hayashi T., Oeltgen P.R., Su T.P., Wang Y. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke. BMC Biol. 2009; 7: 31.
- Wu Y.X., Hao Y.B., Dun Y., Yang S.P. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. Life Sci. 2001; 68: 1013-1019.
- Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M. et al. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285: H1435-1443.
- Romano M.A., Seymour E.M., Berry J.A., McNish R.A., Bolling S.F. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance. J Surg Res. 2004; 118: 32-37.
- Peart J.N., Gross G.J. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart. Basic Res Cardiol. 2004; 99: 29-37.
- Zhang J., Haddad G.G., Xia Y. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury. Brain Res. 2000; 885: 143-153.
- Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C1225-1234.
- Endoh H., Taga K., Yamakura T., Sato K., Watanabe I., Fukuda S., et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. Crit Care Med. 1999; 27: 1929-

- 1933.
10. Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 2001; 29: 623-627.
 11. Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Salley R.K., Su T.P. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala2, D-Leu5-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 964-967.
 12. Yamakura T., Sakimura K., Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1053-1063.
 13. Kuklin V. Survival rate in patients after sudden cardiac arrest at the University Hospital of Northern Norway treated with or without opioids: a retrospective evaluation. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2013; 7(3) : 310-314.
 14. Elmer J., Lynch M.J., Kristan J., Morgan P., Gerstel S.J., Callaway C.W. et al. Pittsburgh post-cardiac arrest service. Recreational drug overdose-related cardiac arrests: break on through to the other side. *Resuscitation.* 2015; 89: 177-181.
 15. Celerier E., Gonzalez J.R., Maldonado R. et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology.* 2006. 104(3): 546-555.
 16. Дарбинян Т.М., Баранова Л.М., Григорьянц Я.Г. и др. Нейровегетативное торможение как компонент общей анестезии. *Анест и реаниматол* 1983; 2: 3-9.
 17. Виноградов, В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 3 : 44-48.
 18. Гвак Г. В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии. Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: Тезисы докладов. Иркутск, 2004: 65-66.
 19. De-Yong Liang, Guochun Liao, Jianmei Wang et al. Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice. *Anesthesiology.* 2006; 104, 5: 1054-1062.
 20. J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L.S. Rasmussen. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110, 3: 548-555.
 21. *ICU Management & Practice*, T. 18, V. 4, 2018.
 22. Sleigh J.W. Mechanisms of General Anesthesia. *Review Course Lectures. LARS;* 2007: 85-89.
 23. Thiruvankatarajan et al. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 188.
 24. McNicol E.D., Ferguson M.C., Haroutounian S. et al. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD007126.
 25. Eastman P., Le B. Corticosteroids as co-analgesics with opioids for pain: a survey of Australian and New Zealand palliative care clinicians. *Intern Med J.* 2015; 45 (12): 1306-1310.
 26. Rakhman E, Shmain D, White I, et al. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin Ther.* 2011; 33: 863-738.
 27. Himmelseher S., Pfenninger E, Kochs E, Auchter M. S)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2000; 12: 84-94.
 28. Reid K.H., Paskitti M., Guo S.Z., Schmelzer T., Iyer V. Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 201-210.
 29. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 24: CD008307.
 - 1933.
 10. Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 2001; 29: 623-627.
 11. Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Salley R.K., Su T.P. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala2, D-Leu5-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 964-967.
 12. Yamakura T., Sakimura K., Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1053-1063.
 13. Kuklin V. Survival rate in patients after sudden cardiac arrest at the University Hospital of Northern Norway treated with or without opioids: a retrospective evaluation. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2013; 7(3) : 310-314.
 14. Elmer J., Lynch M.J., Kristan J., Morgan P., Gerstel S.J., Callaway C.W. et al. Pittsburgh post-cardiac arrest service. Recreational drug overdose-related cardiac arrests: break on through to the other side. *Resuscitation.* 2015; 89: 177-181.
 15. Celerier E., Gonzalez J.R., Maldonado R. et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology.* 2006. 104(3): 546-555.
 16. Darbinyan T.M., Baranova L.M., Grigoryants Ya.G. and others. Neurovegetative inhibition as a component of general anesthesia. *Anest and resuscitation* 1983; 2: 3-9 (in Russian).
 17. Vinogradov, V. L. Protocol of general anesthesia based on propofol during operations in severely burned III-IV class ASA. *Anesthesiology and resuscitation.* 2002; 3: 44-48 (in Russian).
 18. Gvak GV Stress-limiting systems and improving the quality and safety of antinociceptive protection in children with surgical aggression. Ninth Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators: Abstracts. Irkutsk, 2004: 65-66 (in Russian).
 19. De-Yong Liang, Guochun Liao, Jianmei Wang et al. Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice. *Anesthesiology.* 2006; 104, 5: 1054-1062.
 20. J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L.S. Rasmussen. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110, 3: 548-555.
 21. *ICU Management & Practice*, T. 18, V. 4, 2018.
 22. Sleigh J.W. Mechanisms of General Anesthesia. *Review Course Lectures. LARS;* 2007: 85-89.
 23. Thiruvankatarajan et al. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 188.
 24. McNicol E.D., Ferguson M.C., Haroutounian S. et al. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD007126.
 25. Eastman P., Le B. Corticosteroids as co-analgesics with opioids for pain: a survey of Australian and New Zealand palliative care clinicians. *Intern Med J.* 2015; 45 (12): 1306-1310.
 26. Rakhman E, Shmain D, White I, et al. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin Ther.* 2011; 33: 863-738.
 27. Himmelseher S., Pfenninger E, Kochs E, Auchter M. S)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2000; 12: 84-94.
 28. Reid K.H., Paskitti M., Guo S.Z., Schmelzer T., Iyer V. Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 201-210.
 29. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in

30. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55: 1183-1194.
31. Chug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
32. Murphy J.D., Paskaradevan J., Eisler L.L. et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol*. 2013; 22: 11-20.
33. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
34. Blandszun G., Lysakowski C., Elia N. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1312-1322.
35. Feng et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 81.
36. Fabritius M.L., Geisler A., Petersen P.L. et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 1188-1208.
37. Doleman B., Heinink T.P., Read D.J. et al. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1186-1204.
38. Watts R., Thiruvankatarajan V., Calvert M. et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33: 28-39.
39. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative Esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A Systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg*. 2018; 126: 1035-1049.
40. Cottrell J.E., Smith D.S. *Anesthesia and Neurosurgery 4th Ed*, 2001.
41. Wei-Xia Li, Ru-Yi Luo, Chao Chen, Xiang Li, Jing-Sheng Ao, Yue Liu, Yi-Qing Yin Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial *Chin Med J (Engl)* 2019; 132(4): 437-445.
42. Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J., Block T., Miller C., Reitz B.A. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217.
43. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 189-197.
44. Vutskits L., Gascon E., Tassonyi E., Kiss J.Z. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*. 2005; Vol. 102, 5: 970-976.
45. Glass P.S.A., Bloom M., Kearse I. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiol*. 1997; 86: 836-847.
46. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 146, 1: 189-197.
47. E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24: CD008307.
30. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55: 1183-1194.
31. Chug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
32. Murphy J.D., Paskaradevan J., Eisler L.L. et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol*. 2013; 22: 11-20.
33. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
34. Blandszun G., Lysakowski C., Elia N. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1312-1322.
35. Feng et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 81.
36. Fabritius M.L., Geisler A., Petersen P.L. et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 1188-1208.
37. Doleman B., Heinink T.P., Read D.J. et al. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1186-1204.
38. Watts R., Thiruvankatarajan V., Calvert M. et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33: 28-39.
39. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative Esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A Systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg*. 2018; 126: 1035-1049.
40. Cottrell J.E., Smith D.S. *Anesthesia and Neurosurgery 4th Ed*, 2001.
41. Wei-Xia Li, Ru-Yi Luo, Chao Chen, Xiang Li, Jing-Sheng Ao, Yue Liu, Yi-Qing Yin Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial *Chin Med J (Engl)* 2019; 132(4): 437-445.
42. Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J., Block T., Miller C., Reitz B.A. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217.
43. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 189-197.
44. Vutskits L., Gascon E., Tassonyi E., Kiss J.Z. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*. 2005; Vol. 102, 5: 970-976.
45. Glass P.S.A., Bloom M., Kearse I. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiol*. 1997; 86: 836-847.
46. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 146, 1: 189-197.
47. E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24: CD008307.

- vous system. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; .24: 213-224.
48. Verbny Y.I. Modulation of γ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam. *Anesthesiology*. 2005; 102, 5: 962-969.
 49. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
 50. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K. et al. 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.
 51. Chen K., Lu Z., Xin Y.C., Cai Y., Chen Y., Pan S.M. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD010269.
 52. Zhou H., Lu J., Shen Y., Kang S., Zong Y. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 160: 54-58.
 53. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 147-174.
 54. Cheng S.S., Lukacs N.W., Kunkel S.L. Eotaxin/CCL11 is a negative regulator of neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia. *Exp Mol Pathol.* 2002; 73: 1-8.
 55. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011; 477: 90-94.
 56. Chen W., Liu B., Zhang F., Xue P., Cui R., Lei W. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4601-4605.
 57. Xiang H., Hu B., Li Z., Li J. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation.* 2014; 37: 1763-1770.
 58. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E. et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009; 13: R11.
 59. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
 60. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
 61. Shehabi Y., Howe B.D., Bellomo R., Arabi Y.M., Bailey M., Bass F.E. et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019.
 62. Lavon H., Matzner P., Benbenishty A., Sorski L., Rossene E., Haldar R. et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 188-196.
 63. Cata J.P., Singh V., Lee B.M., Villarreal J., Mehran J.R., Yu J. et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017; 33: 317-323.
 64. West A. et al. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks. *Clinical Anesthesiology* MAY 23, 2016.
 65. Yuan Han et al. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anesthesiology.* 2018; 18: 12.
 66. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F. et al. SEDCOM (safety and efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam) study group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.
 - toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; .24: 213-224.
 48. Verbny Y.I. Modulation of γ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam. *Anesthesiology*. 2005; 102, 5: 962-969.
 49. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
 50. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K. et al. 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.
 51. Chen K., Lu Z., Xin Y.C., Cai Y., Chen Y., Pan S.M. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD010269.
 52. Zhou H., Lu J., Shen Y., Kang S., Zong Y. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 160: 54-58.
 53. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 147-174.
 54. Cheng S.S., Lukacs N.W., Kunkel S.L. Eotaxin/CCL11 is a negative regulator of neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia. *Exp Mol Pathol.* 2002; 73: 1-8.
 55. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011; 477: 90-94.
 56. Chen W., Liu B., Zhang F., Xue P., Cui R., Lei W. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4601-4605.
 57. Xiang H., Hu B., Li Z., Li J. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation.* 2014; 37: 1763-1770.
 58. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E. et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009; 13: R11.
 59. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
 60. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
 61. Shehabi Y., Howe B.D., Bellomo R., Arabi Y.M., Bailey M., Bass F.E. et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019.
 62. Lavon H., Matzner P., Benbenishty A., Sorski L., Rossene E., Haldar R. et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 188-196.
 63. Cata J.P., Singh V., Lee B.M., Villarreal J., Mehran J.R., Yu J. et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017; 33: 317-323.
 64. West A. et al. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks. *Clinical Anesthesiology* MAY 23, 2016.
 65. Yuan Han et al. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anesthesiology.* 2018; 18: 12.
 66. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F. et al. SEDCOM (safety and efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam) study group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.

67. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L., Carroll J., Styra R., Rao V. et al. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 362-368.
68. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
69. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
70. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W., Buchinger H., Wanner G.A., Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1218-1227.
71. Li Q., Zhang L., Han Y., Jiang Z., Wang Q.. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 cells. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66 (1): 52-56.
72. Ecimovic P., Murray D., Doran P., Buggy D.J. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene. *Anticancer Res.*2014; 34: 1321-1331.
73. Kushida A., Inada T., Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007; 29: 477-486.,.
74. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 135-150.
75. Li R., Liu H., Dilger J.P., Lin J. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18: 77.
76. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 339-361.
77. Reinberg A.E. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992; 32: 51-66.
- ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.
67. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L., Carroll J., Styra R., Rao V. et al. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 362-368.
68. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
69. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
70. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W., Buchinger H., Wanner G.A., Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1218-1227.
71. Li Q., Zhang L., Han Y., Jiang Z., Wang Q.. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 cells. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66 (1): 52-56.
72. Ecimovic P., Murray D., Doran P., Buggy D.J. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene. *Anticancer Res.*2014; 34: 1321-1331.
73. Kushida A., Inada T., Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007; 29: 477-486.,.
74. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 135-150.
75. Li R., Liu H., Dilger J.P., Lin J. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18: 77.
76. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 339-361.
77. Reinberg A.E. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992; 32: 51-66.