

덱스메데토미딘의 임상적인 사용

윤지영, 김철홍

부산대학교 치의학전문대학원 치과마취통증학교실, 치의학연구소

Dexmedetomidine: Clinical use

Ji Young Yoon, Cheul Hong Kim

Department of Dental Anesthesia and Pain Medicine, School of Dentistry, Pusan National University, Dental Research Institute

Dexmedetomidine is a potent alpha-2-adrenergic agonist, more selective than clonidine, with widespread actions on the mammalian brain. A large body of recent work supports its analgesia and sympatholytic properties. Dexmedetomidine is a useful medication with many clinical applications. The medication has shown efficacy in decreasing the need for opioids, benzodiazepines, propofol, and other sedative medications. Dexmedetomidine has been used effectively for sedation during invasive procedures and in the ICU. Short-term sedation has been shown to be safe in studies, although hypotension and bradycardia are the most significant side effects. Dexmedetomidine is emerging as an effective therapeutic agent in the management of a wide range of clinical conditions with an efficacious, safe profile.

Key Words: Bradycardia; Dexmedetomidine; Hypotension; Sedation

서론

Dexmedetomidin은 최근 국내 마취과 영역에 소개된 새로운 진정제로서 gamma-aminobutyric acid(GABA)에 주로 작용하는 기존의 진정제 (Benzodiazepine, Propofol)와는 다른 작용기전을 가지고 있다. 이 약제는 알파2 아드레날린 수용체 작용제로 진정 및 진통효과를 보이며[1,2], 호흡억제의 부작용이 거의 없는 특징을 가진다. 또한 교감신경을 억제하는 특성이 있어 다른 마취제 및 진통제의 요구량을 감소시키고 수술 중 혈액학적 안정성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 이러한 임상적 특성으로 인해 이 약제는 미국 FDA로부터 1999년에 인가를 받았으며, 우리나라에서는 2010년 6월에 식품의약품안전처로부터 허가를 받고 사용되고 있다.

치과영역에서 진정/진통은 치과진정요법의 근간을 이루고 있다. Dexmedetomidine은 진정과 진통작용을 모두 가지고 있어 치과진정요법을 시행하기에 가장 적합한 약제로 생각된다. 이에 이 글에서 dexmedetomidine의 약리학적 특징과 임상에서 활용되고 있는 상황들을 문헌고찰을 통해 알

아보고자 한다.

Dexmedetomidine의 약리학적 특징

Dexmedetomidine은 매우 선택적인 알파2 아드레날린 수용체 작용제로 기존에 고혈압의 치료에 사용되어 온 알파2 작용제인 clonidine과 비교하면, dexmedetomidine의 알파2 : 알파1 아드레날린수용체 결합비율은 대략 1600 : 1로 알파2 수용체에 대한 선택성이 clonidine에 비해 7-8배가량 높다 [3]. Dexmedetomidine은 주로 진정제 및 항불안제로 사용된다. Dexmedetomidine의 반감기는 2시간 정도이고 dexmedetomidine의 알파 수용체에 대한 반감기는 약 6분이다. 이러한 dexmedetomidine의 짧은 반감기는 약물을 임상적

Received: 2013. 12. 18 • Revised: 2014. 1. 2 • Accepted: 2014. 1. 2
Corresponding Author: Cheul Hong Kim, Department of Dental Anesthesia and Pain Medicine, School of Dentistry, Pusan National University, Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 626-787, Korea
Tel: +82.55.360.5379 Fax: +82.51.242-7466 email: anekch@pusan.ac.kr
* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Dental Hospital 2013

인 진정을 위해 정맥내 주입할 경우 적정에 매우 유리하다. Dexmedetomidine의 수면효과는 청반내에 있는 노르아드레날린성 뉴런의 과분극으로 유발된다. 알파2 아드레날린성 수용체가 활성화되면, 아데닐사이클라제가 억제된다. 이 효소는 세포대사에서 많은 이화작용을 하는 결정적인 이차 전달분자인 cyclic AMP (cAMP)의 형성을 촉진시킨다. Dexmedetomidine은 세포내에서 cAMP의 양을 감소시킴으로써 이화과정을 넘어 동화작용이 일어나도록 도와준다. 동시에, 칼슘의존성 포터슘 통로를 통해 포터슘의 유출이 일어나고 신경말단의 칼슘통로 내로의 칼슘의 진입을 억제한다 [4]. 막의 이온 전도도의 변화가 청반내의 신경반응뿐만 아니라 상행 노르아드레날린성 경로의 활성화도 억제시키는 막의 과분극을 유도한다[3]. 동물실험을 위해 수면용량의 dexmedetomidine이 투여되면, 청반으로부터 배출되는 노르에피네프린이 억제된다. 복측 시각전핵(VLPO)의 억제조절의 부재로 청반과 조면유두핵(TMN)을 더욱 억제시키는 감마-아미노부티르산(GABA)과 갈라닌의 배출이 발생한다. 또한 이러한 억제반응은 수면반응의 결과로 인한 히스타민 배출의 감소를 야기한다. 이러한 반응은 정상수면에서 관찰되는 청반에 의한 노르에피네프린 배출의 감소와 유사하며 이로 인해 VLPO에 의한 GABA와 갈라닌의 배출이 유발된다. 이러한 신경전달물질은 청반에 의해 노르에피네프린의 배출을 더욱 억제시키며 TMN에 의한 히스타민의 분비를 감소시킨다. 피질하영역 세포의 히스타민 수용기의 점유 감소는 수면 상태를 유도시킨다[5]. Dexmedetomidine은 기존에 사용되던 수면제에 비해 여러 장점을 가지고 있다. 효과적인 진정과 마취, 항불안 효과[6]를 나타냄에도 불구하고 다른 진정제와 달리 호흡을 안정적으로 유지하므로 환기저하를 야기하지 않는다. Dexmedetomidine은 지속적으로 주입될 때, 비교적 예측가능하고 안정적인 혈류역학반응을 나타낸다[6]. 그러나 dexmedetomidine은 저혈압과 서맥을 유발할 수 있으므로 체액량이 감소된 환자와 혈관수축이 동반된 환자, 심각한 심장차단을 가진 환자에게 사용 시에는 주의가 필요하다. 환자의 지남력과 각성도를 유지하는 것은 중환자 관리에 매우 중요하다[7]. Dexmedetomidine을 사용하여 진정된 환자는 빠르게 각성하고 요구를 지향할 수 있어 중환자실에서 사용하기에 적합하다. 흥미롭게도, 이 제제는 기계적인 환기

로부터 이탈하기 전에 미리 중단할 필요가 없다[8]. Dexmedetomidine으로 진정중인 환자는 발관 중 또는 발관 후에도 dexmedetomidine으로 진정상태를 유지할 수 있다. Dexmedetomidine이 아편유사제의 약효를 증가시키는 능력이 있기 때문에, dexmedetomidine의 사용이 아편유사제의 사용량을 줄일 수 있다[8]. Dexmedetomidine은 또한 술 후 환자의 오한을 감소시킨다[3].

다양한 시술을 위한 진정

Dexmedetomidine은 다양한 소수술, 내시경시술, 방사선 시술시 적절한 진정을 유도하기 위해 일차적인 진정제로 성공적으로 사용되어왔다. 최근의 다양한 전향적이고 무작위적, 이중맹검, 다기관 연구를 통해 마취 관리 모니터링이 필요한 환자를 대상으로 dexmedetomidine은 시술 중 효과적인 진정상태를 유도하였다. Dexmedetomidine은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 가진 환자에서 경피성 혈관내 수술 시 부작용 없이 시술에 필요한적절한 진정을 유도하였고 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 소아에서 호흡억제 없이 MRI를 촬영을 위한 적절한 진정을 유도하였다[9]. 최근의 연구에서[10], dexmedetomidine은 propofol을 이용한 진정과 비교하여 침습적인 시술을 위한 적절한 수준의 진정을 제공하고, 호흡억제 합병증이 현저하게 감소한다고 보고되었다. 국소마취제와 dexmedetomidine의 병용투여 효과에 대한 연구에서 dexmedetomidine을 이용한 정주진정 환자에서 ropivacaine의 말초신경차단의 지속시간이 연장되었다[11]. 이러한 국소마취제의 작용시간 연장은 말초신경에서 I_h 전류의 알파 2 아드레날린 수용체 억제효과로 인한 신경섬유의 과다분극과 dexmedetomidine의 항염증 효과에 의하여 매개되는 것으로 생각 된다[12]. 이러한 결과는 dexmedetomidine를 이용한 진정이 국소마취 시 환자의 불안을 감소시킬 뿐만 아니라 국소마취제 자체의 효과를 증가시킴으로써 국소마취 시 진정법의 유용성에 대한 근거가 될 수 있다[13]. 정맥부위마취를 위한 국소마취 시 국소마취제와 dexmedetomidine의 병용투여에 대한 장점에 대한 연구결과도 있다[14]. 이러한 연구결과를 바탕으로 국소마취제를 사용하는 시술에서 dexmedetomidine의 역할에 대한 추가적인 연구가 필요할 것

로 생각된다.

의식하 광섬유 삽관

기도관리의 어려움이 예상되는 환자를 대상으로 시행되는 의식하 광섬유 삽관은 환자에게 구역반사나 혈압상승, 빈맥 등 상당한 불편감을 유발하는 것으로 알려져 있다. 의식하 광섬유 삽관 시 문제점은 마취과외사는 환자의 호흡저하나 폐흡인의 합병증을 피하기 위한 자발호흡을 유지하기를 원한다. 그러나 환자는 의식하 광섬유 삽관시 불편함을 느끼지 않을 정도로 충분히 편안해야 한다. Benzodiazepine이나 국소마취제, 이편 유사작용제 등의 약물들이 의식하 광섬유 삽관 시 동반되는 합병증을 줄이기 위하여 사용되어 왔다. Dexmedetomidine은 타액분비감소로 인한 구강 건조로 삽관을 편안하게 할 뿐 아니라 구역반사나 혈압상승, 빈맥등 삽관과 관련하여 발생하는 문제에 대한 이상적인 해결법을 제공해준다. 구인두 국소마취제 도포와 함께 dexmedetomidine 이용한 정맥내 진정을 시행한 환자를 대상으로 한 연구에서 말초 동맥혈 산소포화도와 호기말 이산화탄소의 유의한 변화가 없이 모든 환자들은 성공적인 광섬유 삽관이 이루어 졌다는 결과를 보고하였다[15].

소아진정

Dexmedetomidine은 소아에서 방사선 촬영을 위한 진정에서 기존의 정주 진정제를 대신 할 수 있는 약제로 연구되어 왔다. MRI 촬영이 계획 된 1-7세의 80명의 소아환자를 대상으로 한 연구에서 midazolam을 사용한 군에 비해 dexmedetomidine을 사용한 군에서 MRI 촬영시 보다 적절한 운동의 상실과 진정이 유도 되었다[16]. MRI 촬영이 계획 된 1-7세의 60명의 소아환자를 대상으로 propofol과 dexmedetomidine의 진정효과를 비교한 연구에서 두 약제의 진정효과는 비슷하게 나타났으나 dexmedetomidine을 사용한 군에서 진정효과가 빠르게 발현되고 회복된다고 보고되었다[17]. Dexmedetomidine은 회복실(PACU)에서 소아환자의 동요발생을 줄이고[18] 의식하 개두술을 시행하는 소아환자를 위해 효과적인 진정을 유도하였다[19]. 30일 동안 반복적

인 방사선 치료를 받는 소아환자를 대상으로 한 연구에서 dexmedetomidine은 속성내성 없이 효과적인 진정효과를 나타내었다[20]. Dexmedetomidine은 흥미롭게도 비강이나 구강점막으로 투여하여도 효과적인 진정효과를 나타낸다. 구강점막으로 투여된 dexmedetomidine은 정주투여의 82%의 효과를 보였다[21]. 또한 비강으로 투여된 dexmedetomidine은 성인에서 효과적인 진정을 유도하고 소아에서도 midazolam과 유사한 항불안 및 진정효과를 나타낸다[22].

중환자진정

장기간 기계적 환기를 유지해야하는 중환자의 적절한 진정은 많은 어려운 문제를 동반한다. 현재까지 FDA는 기관내 삽관을 시행한 환자에서 최초 24시간 동안 dexmedetomidine의 사용을 승인하였다. 이러한 사용기간의 제한은 아마도 발관시간과 중환자실 입원기간, 병원 입원기간, 중환자 관리 중 발생하는 합병증과 사망률, 이환율에 대한 자료가 부족하기 때문인 것으로 생각된다. Dexmedetomidine의 임상시험 초기에 중환자를 대상으로 한 propofol과 dexmedetomidine의 효과를 비교하기 위한 네 종류의 임상연구가 이루어졌다[23-26]. 이 중 세 연구에서 dexmedetomidine이 propofol과 비교하여 동일 수준의 진정을 유도하였으며 dexmedetomidine을 사용한 군에서 유의하게 낮은 평균 동맥압과 심박동수를 나타낸다고 보고하였다[23-25]. 또한 통증을 동반한 중환자에서 dexmedetomidine을 사용한 군에서 propofol을 사용한 군에 비해 마약성 진통제의 사용량이 감소하였다[27].

Benzodiazepine은 중환자의 진정을 위해 흔히 사용되는 약제이다. Benzodiazepine 계열의 약물 중 항불안, 수면, 기억상실의 유발에 효과적인 midazolam과 lorazepam이 중환자의 진정을 위해 주로 사용되고 있다. 그러나 benzodiazepine은 호흡억제와, 기계적 환기기간의 연장등의 부작용이 나타나고 장시간의 lorazepam 사용 시 propylene glycol 독성을 유발할 수 있다. 중환자를 대상으로 24시간 이상 lorazepam과 dexmedetomidine을 사용한 최근의 연구에 따르면 lorazepam을 사용한 군에 비해 dexmedetomidine을 사용한 군에서 생존기간이 증가하였으며 dexmedetomidine

을 사용한 군에서 섬망이나 혼수가 감소하였다. 그리고 dexmedetomidine을 사용한 군에서 산소호흡기 이탈 기간이 증가하고 섬망 없는 인지상태가 오래 지속되었으며 신경심리적 검사가 용의하였다[28]. 이러한 이유로 인하여 기계적 조절호흡을 하고 있는 환자에서 benzodiazepine 또는 propofol로 진정을 유지하다 발판을 시도하기 위해 dexmedetomidine으로 전환하는 것이 일반적이다[7].

심장수술

여러 연구에서 dexmedetomidine은 심장수술을 위한 전신마취에 유용한 약물이라는 사실이 보고되었다[29]. 수술 중 dexmedetomidine을 시간당 0.4 µg/kg로 주입하고 중환자실에서 시간당 0.2 µg/kg로 유지하면 발판시간을 단축시켜주고 중환자실 재실기간을 줄여주는 것으로 나타났다[30]. 23개 연구를 메타분석한 결과 심장혈관수술 후 알파2 아드레날린성 작용제의 사용이 사망률과 심근경색을 감소시키는 것으로 나타났으며 허혈의 감소가 사망률과 심근경색에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음이 관찰되었다[31]. 그러나, 관상동맥혈관계형성을 받은 환자에게 술 중 dexmedetomidine의 정맥 내 주입은 수술 중 교감신경 활성도를 감소시키고 마취 및 수술에 대한 과도한 혈역학적 반응을 약화시키지만 저혈압의 빈도가 증가한다[32]. 그리고, 또 다른 연구에서 dexmedetomidine이 승모판대치술을 시행한 폐동맥 고혈압 환자를 성공적으로 관리할 수 있음이 관찰되었고 이 경우, dexmedetomidine은 fentanyl 요구량 감소와 흉골절개술 후 수술 중 전신혈관저항지수와 폐혈관저항지수 감소, 위약집단의 값과 비교할 때 평균동맥압과 평균폐동맥압, 폐모세혈관쇄기압의 감소를 일으킨다[33].

신경외과수술

신경외과수술은 최소침습적 내시경시술을 포함한 기능적 수술과 소규모 개두술, 입체적 중재시술, 수술 중 영상화 장비의 사용을 통해 발달해 왔다. 또한 파킨슨병 치료를 위한 초기 심부뇌자극술과 전극삽입술, 간질의 수술적 치료, Broca와 Wernicke의 언어영역 수술 등 많은 신경외과수술

은 수술 중 환자 반응의 평가를 위해 적극적인 환자의 참여를 필요로 한다[34]. 마취계획은 보통 고자극성 개두술을 하는 동안 심도 깊은 마취가 되도록 하며 이후 신경인지검사를 하기 위해 환자를 각성시킨다. 만약 기관내 삽관을 이용한 전신마취의 전통적인 방법을 시행한다면, 환자는 발음과 의사소통 평가를 하기 위해서 발판이 필요할 것이다. 이러한 마취관리는 마취과의사에게 많은 문제를 야기한다. Dexmedetomidine은 이러한 상황에서 의식하 개두술시 환자가 참여하는 기간 동안 적절한 진정을 제공하기 위해 연구되어 왔으며 결과적으로 dexmedetomidine을 통해 적절한 진정이 유도되는 것으로 나타났다[35].

결론

Dexmedetomidine은 적절한 진정을 목적으로 하는 많은 임상적 적용에서 유용한 약물이다. 이 약물은 아편유사제와 benzodiazepine, propofol의 필요성을 감소시키는 효과를 보였다. 비록 저혈압과 서맥이 가장 주요한 부작용이지만 연구결과 단기간의 진정에는 안전한 것으로 밝혀졌다. 요약하면, dexmedetomidine은 효과적이고 안전하게 광범위한 진정관리를 보조하는 효과적인 약제로 부상하고 있으며, 이러한 특성은 치과진정요법을 시행하는데 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Kauppila T, Kemppainen P, Tanila H, Pertovaara A: Effect of systemic medetomidine, an alpha 2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 3-8.
2. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al: Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-42.
3. Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9.
4. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM: Alpha-2 and imida-

- zoline receptor agonists. their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146–65.
5. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M: The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428–36.
 6. Aantaa R, Scheinin M: Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 433–48.
 7. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119–41.
 8. Panzer O, Moitra V, Sladen RN: Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 587,605, vii.
 9. 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.
 10. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L: Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 391–403.
 11. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 708–15.
 12. 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.
 13. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, Galia F, Cabello B, d'Ortho MP, et al: Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38: 477–85.
 14. Borgeat A, Aguirre J: Sedation and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 678–82.
 15. Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB, Gleason D, Martin G: Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: A report of three cases. *J Clin Anesth* 2004; 16: 124–6.
 16. 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.
 17. 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, table of contents.
 18. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyani U: Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1098–104.
 19. Ard J, Doyle W, Bekker A: Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 263–6.
 20. Shukry M, Ramadhyani U: Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 241–2.
 21. 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.
 22. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LH: A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007; 105: 374–80.
 23. Herr DL, Sum-Ping ST, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine—

- based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardio-thorac Vasc Anesth* 2003; 17: 576-84.
24. Venn RM, Grounds RM: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-90.
 25. Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH: Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004; 16: 153-8.
 26. Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, et al: Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 940-5.
 27. Gerlach AT, Dasta JF: Dexmedetomidine: An updated review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 245-52.
 28. Lerch C, Park GR: Sedation and analgesia. *Br Med Bull* 1999; 55: 76-95.
 29. Ruesch S, Levy JH: Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 316,8, table of contents.
 30. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U: Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: Haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 741-5.
 31. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS: Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 742-52.
 32. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttola J, Salmenpera M, et al: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-45.
 33. But AK, Ozgul U, Erdil F, Gulhas N, Toprak HI, Durmus M, et al: The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1207-12.
 34. Frost EA, Booij LH: Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 331-5.
 35. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA: Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 20-5.