



ПОКРИШЕНЬ Д.О., ДЖУС В.Т.,  
МУДРИЙ А.С., ПИСАНКО В.М.

## ІНТРАНАЗАЛЬНИЙ ДЕКСМЕДЕТОМІДИН: ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД ПРЕМЕДИКАЦІЇ У ДІТЕЙ

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»*

**Резюме.** Седативна премедикація є ключовим компонентом дитячої анестезії. Інтраназальний дексмететомідин все ширше використовується при проведенні процедурних седацій та премедикації у дітей. В даній статті представлено огляд літератури та наш власний досвід стосовно використання дексмететомідину інтраназально в якості премедикації перед хірургічними втручаннями у дітей. Дані досліджень, рекомендації провідних світових фахових організацій та наш власний досвід дозволяють стверджувати, що інтраназальне введення дексмететомідину є ефективною та безпечною альтернативою традиційним методам премедикації у дітей.

**Ключові слова:** дексмететомідин, інтраназальне введення, премедикація, дитяча анестезія.

Седативна премедикація є ключовим елементом дитячої анестезії. Збудження під час катетеризації периферичних вен та/або відлучення від батьків при транспортуванні в операційну для проведення інгаляційної індукції є характерними для пацієнтів дитячого віку, і тому препарати анксиолітичної та заспокійливої дії традиційно призначаються даній категорії пацієнтів.

До медикаментів, які використовуються в розвинених країнах для премедикації пацієнтів дитячого віку, належать бензодіазепіни, антагоністи NMDA-рецепторів, альфа-2-агоністи та інші [1-4].

Переважає більшість сучасних медикаментів для премедикації у дітей на сьогоднішній день недоступна на вітчизняному ринку. Виключенням є альфа-2-агоністи (передусім дексмететомідин), які добре представлені в Україні.

Дексмететомідин має унікальний комплекс властивостей, що дозволяє використовувати його в якості седативного препарату при виконанні багатьох хірургічних процедур. До основних ефектів дексмететомідину належать: седація, яка імітує природний сон та характеризується легкою пробуджуваністю; анагетичний ефект та здатність потенціювати дію місцевих анестетиків; дозозалежний вплив на системну гемодинаміку, який дозволяє корегувати симпатичну реакцію на хірургічну стимуляцію; вплив на систему терморегуляції, який дозволяє контролювати післяопераційний озноб

та тремтіння; а також практично повна відсутність пригнічувального впливу на систему дихання у людини [5, 6].

Важливою особливістю препаратів цієї групи є наявність підтверджених нейропротекторних властивостей. Зазначений факт є особливо актуальним в аспекті нейротоксичності препаратів для загальної анестезії. Практично доведеним фактом є здатність інгаляційних анестетиків, бензодіазепінів, пропофолу та кетаміну прискорювати нейрональний апоптоз та пошкоджувати мозок, що розвивається. В період швидкого формування зв'язків між нейронами (період «швидкого синаптогенезу») мозок є особливо чутливим до нейротоксичного впливу анестетиків. Відповідно, пацієнти віком до 3 років вважаються найбільш вразливою віковою групою. Серед усього арсеналу препаратів для загальної анестезії лише ксенон та дексмететомідин розглядаються як препарати з нейропротективними властивостями [3, 7].

На сьогоднішній день, згідно рекомендацій Європейського товариства з Дитячої Анестезіології (European Society for Paediatric Anaesthesiology), дексмететомідин входить до переліку препаратів, які використовуються для седації дітей перед хірургічними інтервенціями, і може бути призначений внутрішньовенно, буккально та інтраназально [4].

Інтраназальний спосіб введення препаратів для премедикації є другим за популярністю після пе-

рорального, водночас, наприклад в США, частота інтраназального введення становить лише 8% [8]. Відносно низька популярність цього методу обумовлена тим, що бензодіазепіни (передусім мідазолам, який є найбільш розповсюдженим в світі препаратом для седативної премедикації в педіатрії), мають подразнюючу дію на слизову оболонку порожнини носа і тому мало підходять для такого способу введення [9]. Альфа-2-агоністи (клонідин і дексмететомідин) не мають подібних недоліків і тому можуть бути комфортно для пацієнта введені інтраназально. Інтраназальне призначення медикаментів є відносно неінвазивним та простим, не потребує кооперації пацієнта, як то проковтування при пероральному призначенні. Зазначене є особливо актуальним для пацієнтів дитячого віку. Премедикація у вигляді ін'єкцій, зі зрозумілих причин, вкрай нечасто може бути методом вибору у дітей.

Дексмететомідин, введений інтраназально, широко використовується протягом останнього десятиліття в якості препарату для процедурної седатії та премедикації у дітей, про що свідчать численні публікації в провідних світових фахових виданнях [10–16].

У нещодавно опублікованому мета-аналізі показано, що інтраназальний дексмететомідин є більш ефективним для премедикації дітей порівняно з пероральним мідазоламом (який, власне, є світовим золотим стандартом для премедикації в педіатрії) [17].

Дексмететомідин інтраназально вводиться в дозі 1-2 мкг/кг [1, 4, 12, 13]. В деяких дослідженнях наводяться дозування до 3 мкг/кг [5, 15]. Водночас повідомляється, що більші дози пов'язані з більшою частотою побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та пролонгованої седатії [5, 15].

Для інтраназального введення застосовується нерозведений концентрат для парентерального введення (100 мкг/мл). Для чіткого дозування препарату використовується одномілілітровий туберкуліновий шприц, з якого препарат закапується в ніс або впорскується за допомогою атомайзерів [12, 13, 18]. Загальна доза поділяється на дві рівні частини для введення в праву та ліву половину носа, відповідно.

Системна біодоступність дексмететомідину при інтраназальному введенні, за даними різних досліджень, становить від 40 до 84% [19-21]. Препарат може бути введений інтраназально крапельно або у вигляді спрею за допомогою так званих атомайзерів (nasal atomization device). Обидва способи забезпечують належний рівень седатії [21, 22]. Повідомляється, що введення у вигляді спрею забезпечує дещо кращі умови для венепункції порівняно з крапельним введенням [23]. Системна біодоступність практично не відрізняється при

двох способах інтраназального введення, в цей же час максимальна концентрація в плазмі досягається швидше при введенні у вигляді спрею (через 47 хвилин) порівняно з закапуванням (через 60 хвилин) [22]. Системна біодоступність після перорального введення дуже низька і становить лише 16% [5]. Загалом, за даними різних джерел, максимальна концентрація в плазмі досягається через 38-60 хвилин після інтраназального болюсного введення [21, 22, 24]. Відповідно належний рівень седатії після премедикації до початку інгаляційної індукції або венепункції настає орієнтовно через 30-60 хвилин [25, 26].

Премедикація дексмететомідином зменшує потребу в інших препаратах для анестезії та опіоїдах під час втручання, а також зменшує потребу в післяопераційному знеболенні [5]. Зменшення використання наркотичних анальгетиків на фоні введення альфа-2-агоністів сприяє зменшенню частоти післяопераційної нудоти та блювання.

Важливим позитивним ефектом дексмететомідину є зменшення частоти післяопераційного збудження, частота якого у дітей після використання інгаляційних анестетиків може досягати 80%. Дексмететомідин, призначений за 45 хвилин до індукції анестезії, ефективно зменшує частоту післяопераційного збудження у дітей після анестезії севофлураном [18].

Зазначений позитивний вплив на перебіг післяопераційного періоду, а саме зменшення післяопераційного збудження та потреби в наркотичних анальгетиках, сприяє виконанню втручань в режимі «хірургії одного дня».

До недоліків препарату належать, передусім, відтермінований початок його дії, пролонгована седатія, ймовірність розвитку гіпотензії та брадикардії [5, 6, 10].

Важливим фактором, який донедавна обмежував використання дексмететомідину, була його вартість. Однак протягом останнього року на ринку з'явилися значно дешевші препарати дексмететомідину, передусім вітчизняного виробництва.

З метою підтвердження доцільності та ефективності використання дексмететомідину, введеного інтраназально в якості премедикації у пацієнтів дитячого віку, проведено аналіз 102 загальних анестезій у пацієнтів віком від 2 до 10 років, середній вік яких становив  $4,48 \pm 2,23$  років. Всі пацієнти відносились до I або II класу за шкалою оцінки загального фізичного стану ASA, при чому пацієнти з ASA II становили 11%. Оскільки гіпотензія і брадикардія можуть виникати на фоні введення альфа-2-агоністів, ми не використовували дексмететомідин у пацієнтів з супутньою патологією серцево-судинної системи. Загальна анестезія виконувалась з метою забезпечення планових отола-

рингологічних втручань, зокрема: аденотомій, тонзилектомій, кохлеарних імплантацій тощо.

Середній вік, вага пацієнтів та тривалість втручань в обох групах наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Клініко-демографічні характеристики пацієнтів

	1-а група	2-а група
<b>Вік, роки</b>	3,76±1,87	5,25±2,41
<b>Вага, кг</b>	20,61±12,93	21,25±5,95
<b>Тривалість втручань, хв</b>	37,65±9,79	44,08±10,93

Всім пацієнтам дексмететомідин вводився інтраназально в дозі 2 мкг/кг шляхом закапування з 1 мл шприца орієнтовно за 40 хвилин до переведення пацієнта в операційну. Транспортування до операційної здійснювалось сестринським медперсоналом в присутності батьків дитини та/або інших супроводжуючих родичів. Медперсонал та родичі дитини були проінструктовані, що дія даного медикаменту спричиняє стан, подібний до природного сну, і дитина може легко пробуджуватись. Відповідно, транспортування дитини має здійснювали таким чином, щоб мінімізувати ймовірність пробудження.

В залежності від типу індукції анестезії всі пацієнти були розподілені на 2 групи по 51 пацієнту в кожній. Пацієнтам 1-ї групи венепункцію і катетеризацію периферичної вени виконували в умовах передопераційної в присутності батьків, після чого здійснювали внутрішньовенну індукцію пропофолом (2 мг/кг). Пацієнтам 2-ї групи виконували інгаляційну індукцію севофлураном (8%) в умовах операційної, відповідно після відлучення дитини від супроводжуючих родичів.

Ефективність седативної під час катетеризації периферичної вени (пацієнти 1-ї групи) та під час інгаляційної індукції (пацієнти 2-ї групи) оцінювалась за шкалою седативності Мічиганського Університету (University of Michigan Sedation Scale) [27]. Отримані дані наведені в таблиці 2.

Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що інтраназальний дексмететомідин в дозі 2

мкг/кг в переважній більшості випадків забезпечує седативність на рівні 1-2 балів за UMSS, що обумовлює можливість його використання в якості премедикації перед плановими втручаннями у дітей.

Практично у всіх пацієнтів 2-ї групи вдалося досягти достатнього рівня седативності для відлучення дитини від батьків і проведення інгаляційної індукції в умовах операційної. В цей же час, серед пацієнтів 1-ї групи глибина седативності була не завжди достатня для забезпечення комфортної катетеризації периферичної вени, яка, порівняно з інгаляційною індукцією, є більш інвазивною процедурою, не завжди може бути виконана з першої спроби і потребує седативності на рівні 2-3 балів за UMSS.

Ускладнення, пов'язані з анестезією, не спостерігались у жодного з пацієнтів, і всі пацієнти були виписані зі стаціонару в задовільному стані.

Згідно даних літератури, основним препаратом для премедикації дітей залишається мідазолам у вигляді сиропу для перорального прийому [1-4, 8, 9, 13]. Як відомо, даний медикамент на сьогоднішній день не представлений в Україні. В якості альтернативи можна розглядати альфа-2-агоністи (клонідин, дексмететомідин), які можуть вводитись «безін'єкційним» шляхом – інтраназально. Слід зазначити, що клонідин при інтраназальному введенні значно поступається дексмететомідину за седативними та анксиолітичними ефектами [28], і тому не може бути рекомендований в якості монопрепарату. Як зазначалося вище, крім альфа-2-агоністів, серед препаратів, які використовуються для седативної премедикації в розвинених країнах і рекомендовані в сучасних клінічних настановах, в Україні доступні фактично лише два (діазепам та кетамін), які, до певної міри, можна вважати застарілими. Недоліки цих медикаментів, які обмежують використання їх для седативної премедикації, є добре відомими. Так, діазепам використовується обмежено передусім внаслідок значної тривалості його дії (до 6 годин) [29, 30]. Кетамін також дедалі рідше є препаратом вибору, особливо перед плановими втручаннями, внаслідок характерних побічних ефектів [30-32]. Водночас, описане комбіноване інтраназальне введення дексмететомідину (2 мкг/кг) і кетаміну (1 мг/кг) [33].

**Таблиця 2.** Оцінка передопераційної седативності в обох групах за Шкалою Мічиганського Університету (UMSS)

Бали	UMSS	1-а група	2-а група
0	В свідомості, активний	6%	2%
1	Легка седативність, адекватна відповідь на вербальну та звукову стимуляцію	49%	41%
2	Помірна седативність, пробуджуваний при легкій тактильній стимуляції	26%	33%
3	Глибока седативність, пробуджуваний після значної фізичної стимуляції	17%	23%
4	Не пробуджуваний	2%	1%

Неінвазивність є беззаперечною перевагою інтраназального введення. Природний страх дитини перед будь-якими ін'єкціями обумовлює пріоритетність інтраназального введення препаратів для премедикації в дитячій анестезіології, передусім перед плановими втручаннями. Призначення внутрішньом'язової ін'єкції для заспокоєння пацієнта перед внутрішньовенною ін'єкцією виглядає, щонайменше, нелогічним.

Недоступність сучасних засобів для седативної премедикації з мінімальною кількістю побічних ефектів призводить до того, що з метою оптимізації передопераційного ведення пацієнтів дитячого віку, вітчизняні анестезіологи часто змушені відмовлятися від премедикації взагалі, надаючи перевагу так званому «нефармакологічному методикам». До згаданих методів належать передопераційна інформаційна підготовка, присутність батьків під час інгаляційної індукції, аудіовізуальне відволікання за допомогою інтерактивних пристроїв та іграшок тощо [1, 34]. Слід зазначити, що ефективність зазначених методів залишається сумнівною. Більше того, успішне використання нефармакологічних методів підготовки потребує спеціально навченого та мотивованого персоналу, а також обладнаних приміщень для індукції анестезії. Отже, широке впровадження їх в клінічну практику є малоймовірним в умовах сучасних українських реалій і ключовим елементом підготовки та заспокоєння дитини перед плановим втручанням залишається премедикація.

Отже, інтраназальний дексмететомідин можна розглядати як ефективну альтернативу традиційним препаратам для премедикації в дитячій анестезіології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 01.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.06.2020

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Kelly L., Cooper M., Wilson M. *Paediatric anaesthesia: Challenges with induction* / [https://www.wfsahq.org/components/com\\_virtual\\_library/media/1f04daaa650700441767ecc0854a348c-ATOTW-367-.pdf](https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/1f04daaa650700441767ecc0854a348c-ATOTW-367-.pdf)
- Dave NM. *Premedication and Induction of Anaesthesia in paediatric patients*. *Indian J Anaesth* 2019;63:713-20
- Mahmoud M, Mason KP. *A forecast of relevant pediatric sedation trends*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Feb;29(Suppl 1):S56-67. doi: 10.1097/ACO.0000000000000321.PMID: 26926335
- Zielinska M, Bartkowska-Sniatkowska A, Becke K, et al. *Safe pediatric procedural sedation and analgesia by anesthesiologists for elective procedures: A clinical practice statement from the European Society for Paediatric Anaesthesiology*. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(6):583-590. doi:10.1111/pan.13615
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine*. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7
- Malde AD. *Dexmedetomidine as premedication in children: Status at the beginning of 2017*. *Indian J Anaesth*. 2017;61(2):101-102. doi:10.4103/ija.IJA\_61\_17
- Andropoulos DB. *Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus*. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(1):1-11. doi:10.1159/000475928
- Pediatric anesthesia handbook*. [ed. by Terrance A. Yemen] N. Y.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – 460p.
- Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lönnqvist PA, Wolf AR. *The place of premedication in pediatric practice*. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(9):817-828. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03114.x
- Hitt JM, Corcoran T, Michienzi K, Creighton P, Heard C. *An evaluation of intranasal sufentanil and dexmedetomidine for pediatric dental sedation*. *Pharmaceutics*. 2014;6(1):175-184. Published 2014 Mar 21. doi:10.3390/pharmaceutics6010175
- Jia JE, Chen JY, Hu X, Li WX. *A randomised study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children*. *Anaesthesia*. 2013;68(9):944-949. doi:10.1111/anae.12312
- Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. *A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children*. *Anaesthesia*. 2012;67(11):1210-1216. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07309.x
- 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
- Kim HJ, Shin WJ, Park S, Ahn HS, Oh JH. *The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: A systematic review and meta-analysis*. *J Clin Anesth*. 2017;38:33-39. doi:10.1016/j.jclinane.2017.01.014
- Behrl N, Birisci E, Anderson J, Schroeder S, Dalabih A. *Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation*. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(1):4-8. doi:10.5863/1551-6776-22.1.4
- Sathyamoorthy M, Hamilton TB, Wilson G, et al. *Pre-medication before dental procedures: A randomized controlled study comparing intranasal dexmedetomidine with oral midazolam*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(9):1162-1168. doi:10.1111/aas.13425
- Peng K, Wu SR, Ji FH, Li J. *Premedication with dexmedetomidine in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis*. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(11):777-786. doi:10.6061/clinics/2014(11)12
- Mukherjee A, Das A, Basunia SR, Chattopadhyay S, Kundu R, Bhattacharyya R. *Emergence agitation prevention in paediatric ambulatory surgery: A comparison between intranasal Dexmedetomidine and Clonidine*. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(1):24-30. doi:10.4103/2279-042X.150051
- Iirola T, Vilo S, Manner T, et al. *Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):825-831. doi:10.1007/s00228-011-1002-y
- Miller JW, Balyan R, Dong M, et al. *Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study*. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):1056-1065. doi:10.1016/j.bja.2018.01.035
- Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine [published correction appears in Br J Anaesth. 2018 Sep;121(3):687]*. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):960-968. doi:10.1016/j.bja.2017.11.100
- Li BL, Zhang N, Huang JX, et al. *A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops*. *Anaesthesia*. 2016;71(5):522-528. doi:10.1111/anae.1340
- Xie Z, Shen W, Lin J, Xiao L, Liao M, Gan X. *Sedation effects of intranasal dexmedetomidine delivered as sprays versus drops on pediatric response to venous cannulation*. *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1126-1130. doi:10.1016/j.ajem.2017.03.021
- Wang CY, Ihmsen H, Hu ZY, et al. *Pharmacokinetics of Intranasally Administered Dexmedetomidine in Chinese Children*. *Front*

- Pharmacol.* 2019;10:756. Published 2019 Jul 5. doi:10.3389/fphar.2019.00756
25. 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(9):922–929. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06453.x
  26. Uusalo P, Guillaume S, Siren S, et al. Pharmacokinetics and Sedative Effects of Intranasal Dexmedetomidine in Ambulatory Pediatric Patients [published online ahead of print, 2019 Jun 12]. *AnesthAnalg.* 2019;10.1213/ANE.0000000000004264. doi:10.1213/ANE.0000000000004264
  27. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth.* 2002;88(2):241–245. doi:10.1093/bja/88.2.241
  28. Sidhu GK, Jindal S, Kaur G, Singh G, Gupta KK, Aggarwal S. Comparison of Intranasal Dexmedetomidine with Intranasal Clonidine as a Premedication in Surgery. *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1253–1258. doi:10.1007/s12098-016-2149-4
  29. Fell D, Gough MB, Northan AA, Henderson CU. Diazepam premedication in children. Plasma levels and clinical effects. *Anaesthesia*. 1985;40(1):12–17. doi:10.1111/j.1365-2044.1985.tb10494.x
  30. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice: a companion to Miller's Anesthesia* / [ed by Evers A.S., Maze M.] Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004. – 1092 pp
  31. Powers AR 3rd, Gancsos MG, Finn ES, Morgan PT, Corlett PR. Ketamine-Induced Hallucinations. *Psychopathology*. 2015;48(6):376–385. doi:10.1159/000438675
  32. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS NeurosciTher.* 2013;19(6):370–380. doi:10.1111/cns.12099
  33. Yang F, Liu Y, Yu Q, et al. Analysis of 17 948 pediatric patients undergoing procedural sedation with a combination of intranasal dexmedetomidine and ketamine. *PaediatrAnaesth.* 2019;29(1):85–91. doi:10.1111/pan.13526
  34. Leroy PL, Costa LR, Emmanouil D, van Beukering A, Franck LS. Beyond the drugs: nonpharmacologic strategies to optimize procedural care in children. *CurrOpinAnaesthesiol.* 2016;29Suppl 1:S1–S13. doi:10.1097/ACO.0000000000000312

POKRYSHEN D.O., DZHUS V.T., MUDRIY A.S., PYSANKO V.M.

#### INTRANASAL DEXMEDETOMIDINE AS EFFECTIVE PREMEDICATION IN CHILDREN

Sedative premedication is an essential component of pediatric anaesthesia. Intranasal dexmedetomidine is increasingly being used for procedural sedation and premedication in children. This article provides literature review and presents our own experience regarding application of dexmedetomidine as premedication before surgical interventions in children. Evidence, clinical recommendations and obtained data suggest that intranasal dexmedetomidine is an effective and safe alternative to traditional premedication in children.

**Key words:** Intranasal dexmedetomidine, premedication, pediatric anaesthesia.