Дексмедетомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах α_2-адренорецепторов и их фармакодинамике

И.А. КОЗЛОВ

ФГБУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» РАМН, Москва

Dexmedetomidine in anesthetic and resuscitative care during cardiac surgery. Part 1. Overview of α_2- adrenoceptors agonists and its pharmacodynamics

I.A. KOZLOV

FSBI «Institute of General Resuscitation named by V.A. Negovsky» of RAMS, Moscow

Ключевые слова: дексмедетомидин, агонисты α_2-адренорецепторов, кардиохирургические вмешательства.

Key words: dexmedetomidine, α_2- adrenoceptors agonists, cardiac surgery.

В 2011 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) агонист α_2-адренорецепторов (АР) дексмедетомидин, который способен заметно расширить возможности эффективного интенсивного лечения больных [3, 6]. Уже в самом начале внедрения в клиническую практику препарат продемонстрировал значимые клинические преимущества у кардиохирургических больных [2]. Такое развитие событий не вызывает удивления, поскольку к 2013 г. дексмедетомидин стал в США препаратом, наиболее часто назначаемым для седации в ОРИТ [16], хотя в 2001—2007 гг. по данным анализа 109 671 наблюдения в ОРИТ США частота назначения дексмедетомидина больным, находящимся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), не превышала 4% [120]. Рост частоты использования этого препарата напрямую связан с положительным опытом, быстро накопившимся при интенсивном лечении кардиохирургических больных. Так, в 2001 г. частота назначения дексмедетомидина в ОРИТ общего профиля составляла 1,4%, в кардиохирургических — 18,8%, в 2007 г. — соответственно 20,2 и 49,4% [121].

Широкое распространение препарата в кардиоанестезиологии-реаниматологии свидетельствует не только о его эффективности, но и о малом числе побочных эффектов, особенно гемодинамических, и в целом о хорошем соотношении цены и пользы. Недавно опубликованный метаанализ, посвященный безопасности и эффективности дексмедетомидиновой седации, включивший данные обследования 16 748 кардиохирургических больных, представленные в 11 исследованиях 2003—2011 гг., продемонстрировал, что по сравнению с плацебо или другими вариантами седации (морфин, пропофол, мидазолам, лоразепам) дексмедетомидин обеспечивает укорочение длительности ИВЛ, снижает риск развития делирия (отношение рисков — ОР — 0,36) и желудочковых тахикардий (ОР 0,27) [69].

Единственным побочным эффектом оказалось повышение риска развития брадикардии. В исследовании показано, что дексмедетомидин не повышает риск развития артериальной гипотензии, мерцательной аритмии и сердечно-сосудистых осложнений в целом, а также тошноты, рвоты, вероятности реинтубации трахеи, послеоперационных инфекций и смерти в госпитальный период [69].

Наметилось и развивается несколько направлений применения дексмедетомидина в кардиоанестезиологии-реаниматологии: собственно послеоперационная седация оптимального уровня [9, 15, 16], использование препарата для профилактики и лечения делирия у оперированных больных [2, 16, 69, 114, 124], назначение для процедурной седации, в том числе у больных из группы высокого риска [47, 58, 60], применение дексмедетомидина как специфического средства профилактики нежелательных гемодинамических реакций и ишемии миокарда [49, 56, 57, 64] и, наконец, как компонента анестезиологического пособия, направленного на органопротекцию (защита миокарда, почек, мозга), обеспечиваемую комплексным фармакодинамическим эффектом [9, 46, 90, 113]. Особого внимания заслуживают опубликованные в 2013 г. результаты обширного когортного исследования, охватившего 1260

© И.А. Козлов, 2014

e-mail: iakozlov@mail.ru

кардиохирургических больных и продемонстрировавшего, что применение дексмедетомидина, начиная с момента окончания искусственного кровообращения (ИК) и затем в течение 24 ч существенно улучшает исходы хирургических вмешательств [46]: снижает госпитальную (с 4,59 до 1,23%), 30-суточную (с 5,12 до 1,76%) и годичную (с 7,95 до 3,17%) летальность, уменьшает общую частоту послеоперационных осложнений и делирия. Эти данные перекликаются с результатами Кохрановского аналитического обзора, опубликованного в 2009 г. и установившего, что назначение агонистов α_2-АР, в том числе дексмедетомидина, во время и после хирургических вмешательств снижает летальность хирургических больных и периоперационную ишемию миокарда. После сосудистых операций эффект особенно выражен: уменьшается частота развития периоперационного инфаркта миокарда (ОР 0,66; p=0,02), снижается госпитальная летальность (ОР 0,47; p=0,02) и летальность от кардиальных осложнений (ОР 0,36; p=0,01) [118].

Таким образом, можно полагать, что в практику отечественной кардиоанестезиологии-реаниматологии входит не просто новый седативный препарат, а фармакологическое средство, которое дает комплексные эффекты, способные положительно влиять на исходы кардиохирургических операций. В этой связи представляется целесообразным анализ современной литературы, посвященной истории создания, внедрению и фармакодинамическим эффектам дексмедетомидина, которые особенно важны в рассматриваемой клинической ситуации.

Первую часть публикации посвятим общим сведениям об агонистах α_2-АР, их фармакодинамике и собственно эффективности и безопасности дексмедетомидиновой седации у кардиохирургических больных.

Агонисты α_2-АР в анестезиологии-реаниматологии. История внедрения агонистов α_2-АР в медицинскую практику достаточно интересна. Указывают, что первый препарат этой группы — производное имидазолина, впоследствии получивший название «клонидин» (клофелин), был синтезирован в начале 60-х годов прошлого века в процессе поисков эффективных сосудосуживающих капель для лечения ринита [34]. При начале его использования проявились неожиданные побочные эффекты: продленная седация и депрессия сердечно-сосудистой системы. После соответствующих дополнительных исследований в 1966 г. препарат был введен в клиническую практику в качестве гипотензивного лекарственного средства [34]. В конце 70-х годов агонисты α_2-АР привлекли внимание анестезиологов-реаниматологов, можно полагать, благодаря хорошим практическим результатам, полученным ветеринарами при применении агонистов α_2-АР, в частности наиболее селективного на тот момент детомидина, в качестве анестетического средства у животных [34]. Экспериментальное изучение клонидина как компонента общей анестезии показало, что при его сочетанном использовании с галотаном его минимальная альвеолярная концентрация последнего существенно снижается [19, 52—54]. Наряду с системным введением клонидин оказался эффективен для спинальной анестезии [109], хорошо зарекомендовал себя при лечении синдрома отмены опиоидов и алкогольной абстиненции, а также как вспомогательное лекарственное средство при ишемии миокарда [34].

Синтезированный в 1986 г. финскими исследователями дексмедетомидин является стереоизомером медетомидина [117], еще более селективного, чем упоминавшийся детомидин, агониста α_2-АР [34]. Этот препарат сразу стали изучать в качестве возможного компонента общей анестезии и седативного препарата. Экспериментально показали, что дексмедетомидин в возрастающих дозах снижает минимальную альвеолярную концентрацию галотана более чем в 5 раз [101]. В клиническую практику дексмедетомидин вошел прежде всего как препарат для седации в ОРИТ. В целенаправленных исследованиях (DEXI, SEDCOM, MENDS) его сравнили с пропофолом, мидазоламом и лоразепамом [87, 93, 96]. Структура и критерии оценки (исходы) исследований варьировались, однако общим было заключение о высокой эффективности дексмедетомидиновой седации. В развернутых многоцентровых исследованиях PRODEX и MIDEX, результаты которых опубликованы в 2012 г. [44], установили, что дексмедетомидин не уступает по седативному эффекту пропофолу и мидазоламу, однако на фоне его применения значимо улучшается контакт с больными, они лучше выполняют команды, что ускоряет реабилитацию. По сравнению с пропофолом дексмедетомидин обеспечил сокращение времени до экстубации трахеи, а по сравнению с мидазоламом и времени до экстубации трахеи, и длительности ИВЛ [44]. В клинических рекомендациях, опубликованных в США в 2013 г., утверждается, что стратегия седации с использованием небензодиазепиновых препаратов, в частности дексмедетомидина, имеет клинические преимущества в улучшении исходов интенсивной терапии у больных, находящихся на ИВЛ, перед седацией на основе бензодиазепинов (мидазолам или лоразепам) [16]. Подчеркивается также, что по сравнению с бензодиазепинами у взрослых больных, находящихся на ИВЛ, с факторами риска развития делирия использование для седации дексмедетомидина снижает выраженность этого осложнения [16].

Агонисты α_2-АР помимо управляемой седации дают ряд благоприятных эффектов, которые могут расширить показания к их использованию, в том числе у кардиохирургических больных [20, 51, 74, 77, 118]. Эти препараты оказывают центральный симпатолитический эффект; вызывают не только седацию, но и аналгезию, причем анальгетический эффект реализуется через центральную и периферическую нервную систему; пролонгируют действие местных анестетиков и опиоидов, вводимых эпидурально и интратекально; уменьшают расход анестетиков и опиоидов; обеспечивают профилактику гипердинамической реакции кровообращения на интубацию трахеи и операционную травму, а также могут быть эффективными в профилактике периоперационной ишемии миокарда. Именно последний эффект агонистов α_2-АР, обеспечиваемый симпатолизисом, заслуживает особого внимания у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Хирургическая агрессия повышает тонус симпатической части вегетативной нервной системы, что проявляется гиперкатехоламинемией, эпизодами артериальной гипертензии и тахикардии, гиперкоагуляцией и гипертермией. Эти изменения предрасполагают к ишемии миокарда, особенно у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со сниженным коронарным резервом, повышают риск развития инфаркта миокарда и тяжелых послеоперационных осложнений [34]. Вскоре после введения дексме-

детомидина в клиническую практику его назначение стали оценивать в качестве меры профилактики таких осложнений. Было показано, что периоперационное использование препарата при сосудистых вмешательствах у больных из группы высокого риска в 3,5 раза снижает частоту эпизодов ишемии миокарда, уменьшает уровень норадреналина в крови и потребность миокарда в кислороде [106, 107]. Наряду с симпатолизисом применительно к кардиохирургическим больным обсуждают и другие аспекты фармакодинамики дексмедетомидина [9, 46, 64, 90], включая защиту миокарда при операциях с ИК [113].

Комплексные эффекты дексмедетомидина являются результатом агонистического взаимодействия с α_2-АР, участвующими в многочисленных регуляторных процессах. Коротко напомним физиологию этих рецепторов.

Физиология α_2-АР. Теория синаптической нейрональной передачи была создана Г. Дейлом и О. Леви. В 1936 г. ученым была присвоена Нобелевская премия «За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов». В 1948 г. Р. Алквист [10] предложил разделить АР на α- и β-подклассы. Затем в зависимости от локализации относительно синапса были выделены подгруппы α_1-АР (постсинаптические) и α_2-АР (пресинаптические).

α_2-АР состоят из полипептидной цепочки, несколько раз проникающей через клеточную мембрану. Цитоплазматические участки цепочки связаны с белками G. Последние обеспечивают передачу трансмембранного потенциала на эффекторный механизм, который может быть внутриклеточным каскадом вторичных мессенджеров или трансмембранным ионным каналом [77].

Эффекторными механизмами α_2-АР являются следующие [51, 77]:

— угнетение входа Ca^{2+} в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы в нервных окончаниях, за счет чего обеспечивается ингибирующий эффект на выброс нейротрансмиттеров;

— усиление входа K^+ в клетку через активируемые Ca^{2+} калиевые каналы и гиперполяризация мембраны;

— ингибирование аденилатциклазы, в результате чего уменьшается накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), снижается стимуляция цАМФ-зависимой протеинкиназы и угнетается фосфорилирование регуляторных белков-мишеней.

В настоящее время установлено, что α_2-АР могут быть не только пресинаптическими. В зависимости от локализации выделяют [51]:

— пресинаптические ауторецепторы, угнетающие высвобождения норадреналина в синаптическую щель;

— соматодендритные постсинаптические ауторецепторы, обеспечивающие генерацию и модуляцию потенциалов действия;

— пресинаптические соматодендритные гетерорецепторы, участвующие в регуляции высвобождения других нейротрансмиттеров.

Кроме того, α_2-АР в зависимости от их фармакологических признаков разделены на подтипы A, B и C [51, 77]. α_2A-АР в центральной нервной системе (ЦНС) преимущественно расположены в голубом пятне (ядро в стволе головного мозга на уровне моста); кроме того, их обнаруживают в других ядрах ствола, коре больших полушарий, перегородке, гипоталамусе, гиппокампе и миндалине мозга; α_2B-АР локализованы в различных структурах промежуточного мозга и мозжечке; α_2C-АР — в базальных ганглиях, зрительных бугорках, гиппокампе и коре больших полушарий мозга [1].

Дексмедетомидин является полным агонистом α_2-АР (агонистическая активность α_2:α_1=1300:1), не обладающим подтиповой селективностью к A-, B- и C-подтипам α_2-АР [117]. Для сравнения клонидин является частичным агонистом α_2-АР (α_2:α_1=220:1), также не имеющим подтиповой селективности. Дексмедетомидин не обладает сродством к β_1- и β_2-адренергическим, H_1- и H_2-гистаминовым, 5-HT_1- и 5-HT_2-серотониновым, мускариновым, дофаминовым, триптаминовым, ГАМКергическим, опиатным и бензодиазепиновым рецепторам [117].

Механизм дексмедетомидиновой седации. В основе седативного эффекта дексмедетомидина лежит активация α_2-адренорецепторов в голубом пятне ствола головного мозга, в результате чего открываются трансмембранные калиевые каналы и развивается гиперполяризация мембран норадренергических нейронов. Одновременно ингибирование кальциевых каналов N-типа блокирует пресинаптическое высвобождение норадреналина [21, 83]. В этой связи важно, что ядро, называемое голубым пятном (лат. *locus coeruleus*), является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции цикла бодрствование—сон [21]. При системном введении дексмедетомидина развивается состояние, напоминающее вторую стадию естественного сна без медленных движений глазных яблок (NREM-сон) [21, 42, 83]. Механизм седативного эффекта дексмедетомидина, таким образом, принципиально отличается от фармакодинамики бензодиазепинов и пропофола, в основе которой лежит воздействие на ГАМКергические нейроны. Наряду с седацией дексмедетомидин может вызывать в головном мозге еще один важный рецептор-зависимый эффект: в ткани гиппокампа выявлены биохимические механизмы (экспрессия экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых протеинкиназ 1-го и 2-го типов), которые могут реализовывать нейропротективный эффект препарата через имидазолиновые рецепторы [28].

Дексмедетомидин предназначен для седации легкой или умеренной степени. Дексмедетомидиновую седацию рекомендуют оценивать по Ричмондской шкале возбуждения—седации (RASS), в соответствии с которой обеспечиваемая седация не должна быть глубже уровня «–3» (средняя седация), когда четкий контакт с больным отсутствует, но реакция на вербальные стимулы сохранена. Постоянная инфузия в рекомендуемых дозах обеспечивает наступление седативного эффекта через 5—10 мин. После прекращения введения препарата седация длится 30—60 мин [99]. Рекомендуемая начальная скорость введения 0,7 мкг/кг/ч, поддерживающая — 0,2—1,4 мкг/кг/ч. В настоящее время не рекомендуют назначение насыщающей болюсной дозы препарата, так как при этом повышается частота нежелательных эффектов. В большинстве наблюдений для достижения эффекта достаточны дозировки 0,5—1 мкг/кг/ч, а для поддержания — 0,2—0,7 мкг/кг/ч [99, 115]. Превышать дозу 1,4 мкг/кг/ч не рекомендуют: если при такой скорости введения дексмедетомидина не удается достичь желаемого уровня седации, следует перейти к использованию других препаратов.

Седативный эффект дексмедетомидина у кардиохирургических больных. Внедрение дексмедетомидина в прак-

тику седации кардиохирургических больных сопровождалось рядом целенаправленных исследований по сравнительной оценке эффективности с традиционным применением пропофола и бензодиазепинов, а также с менее распространенным в России вариантом седации морфином. Необходимо отметить, что всесторонне оценить эффективность и безопасность нового лекарственного средства в такой сложной клинической ситуации, как ранний период после операции с ИК, в достаточной степени сложно. Поэтому структура исследований, их основные задачи и критерии оценки существенно варьируются. В одних исследованиях оценивают качество дексмедетомидиновой седации, соответствие ее заданному уровню, а также разные сочетания критериев оценок (длительность ИВЛ и пребывания в ОРИТ, продолжительность различных этапов госпитализации), осложнения и побочные эффекты седации, прежде всего гемодинамические; в других исследованиях акцентируют внимание на развитии послеоперационного делирия в сочетании или без оценки других критериев, в третьих — приемлемость дексмедетомидиновой седации для целей ранней послеоперационной активизации и т.д.

По итогам изучения этих разнообразных исследований можно констатировать, что эффективность дексмедетомидина как препарата, надежно обеспечивающего желаемый уровень седации в ранние сроки после различных кардиохирургических операций, не вызывает сомнений. Дексмедетомидин не уступает пропофолу [2, 13, 15, 25, 39, 73, 91], мидазоламу [2, 73, 124], комбинации пропофола и мидазолама [2, 29], а также морфину [14, 102]. Полностью подтверждена высокая эффективность дексмедетомидина как седативного препарата без угнетающего влияния на дыхание у кардиохирургических больных и в недавно опубликованном метаанализе [69]. Важным результатом этого анализа явился вывод об укорочении длительности ИВЛ у больных, получавших дексмедетомидин, в сравнении с другими вариантами седации. Это подтверждает управляемость действия препарата и создает предпосылки для его использования при реализации протоколов ускоренной послеоперационной активизации больных, оперированных с ИК [15].

Дексмедетомидиновая аналгезия. Рецепторные структуры, которые могут участвовать в реализации анальгетического эффекта дексмедетомидина, не являются опиатными и находятся на спинальном (α_2A-АР, расположенные в задних корешках и поверхностной пластинке спинного мозга) и супраспинальном (α_2A-, B-, C-АР, расположенные в ядрах ствола головного мозга и таламуса) уровнях. При системном введении препарат оказывает умеренное анальгетическое действие [41, 50, 77, 97].

Анальгетический эффект дексмедетомидиновой седации не является основным, вместе с тем, по мнению большинства исследователей, проявляется вполне отчетливо. При анализе 58 381 наблюдения у больных ОРИТ общего профиля установлено, что дексмедетомидин значимо снижает потребность в назначении морфина и увеличивает число больных, не требующих назначения опиоидов во время седации [121]. В большинстве исследований по дексмедетомидиновой седации у кардиохирургических больных указывают на удовлетворительный уровень аналгезии [2], в том числе в сравнении с седацией морфином [14, 102].

Указывают на снижение потребности в назначении морфина во время ИВЛ и в течение 6 ч после экстубации трахеи в сравнении с пропофолом [39] и уменьшение потребности в фентаниле в сравнении с мидазоламом [73, 124]. Сообщают, что назначение дексмедетомидина при прямой реваскуляризации миокарда без ИК по сравнению с контрольной группой обеспечивает сокращение интраоперационного назначения фентанила в 1,5 раза и послеоперационную потребность в морфине — в 1,9 раза [55]. Лишь в единичных исследованиях анальгетический эффект дексмедетомидина после кардиохирургических операций не проявился при сравнении с пропофоловой седацией [13, 73].

Особенности фармакодинамики дексмедетомидина. α_2-АР опосредуют широкий спектр физиологических эффектов, в частности на различные отделы системы кровообращения, почки, нейроэндокринную систему и др. [3, 51, 77]. Вместе с тем при анализе этих эффектов обращает внимание нередкое несоответствие патофизиологии и клинических признаков: с одной стороны, в организме имеются многочисленные точки возможного воздействия агонистов α_2-АР, с другой, — в широком диапазоне концентраций в плазме крови препараты этой группы, особенно дексмедетомидин, не вызывают клинически значимых изменений целевых параметров.

Например, из физиологии известно, что между голубым пятном и дыхательными ядрами продолговатого мозга имеются развитые нейрональные связи, причем нейроны голубого пятна способны функционировать как CO_2/pH-хемосенсоры, а функция дыхательного центра существенно меняется при микроинъекциях норадреналина в структуры голубого пятна [7, 12, 33, 88]. Вместе с тем при дексмедетомидиновой седации единственным клинически значимым побочным эффектом на дыхание является возможное расслабление мышц ротоглотки, что не препятствует назначению препарата даже у самостоятельно дышащих неинтубированных больных [16]. Остальные влияния дексмедетомидина на систему дыхания оказались минимальными: при увеличении дозировок происходит учащение дыхательных движений без значимых изменений других параметров внешнего дыхания, сохраняется неизменная оксигенирующая функция легких, отсутствуют остаточные эффекты после прекращения введения [31, 40, 115]. Максимально углубленные исследования выявили под влиянием дексмедетомидина «сноподобные» изменения характера дыхания и сохранение феномена «гиперкапнического пробуждения» [40]. Очевидно, что эти изменения не имеют клинической значимости и не препятствуют назначению препарата для седации во время неинвазивной масочной вентиляции у больных с острой дыхательной недостаточностью [11].

Другим примером может быть влияние дексмедетомидина на терморегуляцию. Нисходящие проекции нейронов голубого пятна идут в спинной мозг не только к симпатическим, но и к мотонейронам, а область под голубым пятном в нижней части ствола мозга играет важную роль в процессах терморегуляции. В эксперименте показано, что высокие дозы агонистов α_2A-АР вызывают дозозависимое снижение температуры тела, причем гипотермический эффект реализуется через определенную субпопуляцию α_2A-АР [41]. У здоровых людей дексмедетомидин снижает температурный порог вазоконстрикции

и дрожи [108]. Однако о нарушениях терморегуляции во время дексмедетомидиновой седации не сообщают. Более того, полагают, что препарат может быть эффективен для купирования послеоперационной дрожи. Показано, что у кардиохирургических больных после интраоперационного использования дексмедетомидина частота развития дрожи снижается [45].

Агонисты α_2-АР могут вызывать ослабление моторики желудка и кишечника (снижение темпа опорожнения желудка и прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту), уменьшение выработки слюны и секреции воды и электролитов в просвет тонкой кишки и снижение внутриглазного давления [43, 77, 79]. Эти препараты также могут влиять на нейроэндокринные показатели: ингибировать освобождение ренина, усиливать инкрецию соматотропного гормона, изменять инкрецию андрогенов и снижать мужское половое влечение и др. [74, 75, 77, 89]. При дексмедетомидиновой седации все эти потенциально возможные эффекты не являются значимыми. В целом дексмедетомидин в дозах, применяемых для седации, вызывает умеренные негемодинамические побочные эффекты не чаще (менее 3% наблюдений), чем пропофол и мидазолам [44]. У кардиохирургических больных дексмедетомидин, в частности, не повышает риск развития тошноты и рвоты, а также ряда других послеоперационных осложнений [69].

Наконец, агонисты α_2-АР оказывают прямое ингибирующее действие на освобождение инсулина из β-клеток островков Лангерганса [77]. Вместе с тем частота развития гипергликемии и потребность в инсулиновой терапии в общей популяции реанимационных больных при использовании дексмедетомидина и других вариантов седации не различается [93]. Более того, применительно к кардиохирургическим больным на основании метаанализа выявлено снижение риска развития гипергликемии в ранний послеоперационный период [69], хотя этот факт вызвал сомнение у других авторов [122]. Тем не менее, поскольку развитие гипергликемии при кардиохирургических операциях имеет сложный патогенез, в частности обусловленный повышением активности симпатико-адреналовой системы, использованием симпатомиметических препаратов, кортикостероидов и других контринсулярных средств [65], вполне вероятно, что дексмедетомидиновый симпатолизис в этой клинической ситуации может играть профилактическую роль. Возможность снижения риска развития гипергликемии заслуживает особого внимания, поскольку это метаболическое расстройство при операциях по поводу ИБС у больных без сахарного диабета повышает риск смерти в госпитальный период [105].

Вполне очевидно, что для анестезиологии-реаниматологии в кардиохирургии особенно важны гемодинамические эффекты препарата, которые применительно к дексмедетомидину в одних клинических ситуациях являются побочными, а в других могут стать целевыми. Поэтому остановимся на этих эффектах подробно.

Дексмедетомидин и система кровообращения. Определяющим механизмом гемодинамических эффектов дексмедетомидина являются снижение симпатического тонуса ЦНС (симпатолизис) и уменьшение выброса норадреналина в периферических синапсах симпатической части вегетативной нервной системы. В результате содержание в крови катехоламинов (норадреналин, адреналин) снижается. Это снижение не является дозозависимым. При достижении концентрации препарата в плазме крови около 0,7 нг/мл, что соответствует введению начальных терапевтических дозировок, содержание катехоламинов в крови снижается более чем в 2 раза. Дальнейшее увеличение вводимых дозировок у здоровых добровольцев не сопровождается прогрессирующим уменьшением уровня норадреналина и адреналина в крови [31]. Сходные результаты получены и в клинических условиях у оперированных больных. В результате 60-минутной инфузии дексмедетомидина в дозе 1,15±0,1 мкг/кг уровень катехоламинов снижается в 3—3,5 раза [106]. После окончания инфузии препарата в течение 60 мин и более содержание норадреналина и адреналина в крови остается сниженным [31, 106].

Однако патогенез гемодинамических реакций на дексмедетомидин не исчерпывается только симпатолизисом (активация α_2A-АР), а зависит от наличия, количества и соотношения субпопуляций рецепторов, в том числе постсинаптических α_2B-АР, регулирующих различные отделы сердечно-сосудистой системы (артерии, вены, коронарное русло) [77]. Например, сосудистые эффекты препарата могут варьироваться в зависимости от преимущественной активности α_2A-АР и α_2B-АР. Постсинаптические α_2B-АР локализованы как в артериальном, так и в венозном русле, поэтому на начальном этапе действия агонистов α_2-АР возможно сужение и резистивных, и емкостных сосудов. Прямое сосудосуживающее действие, опосредуемое α_2B-АР, нивелируется уменьшением симпатического тонуса, обусловленным α_2A-АР. При развитии дальнейшего симпатолизиса возможно снижение артериального давления (АД) [51, 77]. Вместе с тем у здоровых людей возрастающие дозировки препарата вплоть до предельно допустимых не вызывают прогрессирующей артериальной гипотензии, а передозировка сопровождается повышением сосудистого тонуса [31]. Можно полагать, что состояние сосудистого тонуса при этом вновь начинает определяться возбуждением постсинаптических α_2B-АР.

Урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) опосредуется α_2A-АР и развивается прежде всего в результате упоминавшихся центрального симпатолизиса и уменьшения выброса норадреналина из периферических пресинаптических нервных окончаний. Кроме того, предполагается возможность потенцирования парасимпатических влияний, так как центральные точки приложения действия агонистов α_2-АР в ЦНС (центральные ядра парасимпатической части вегетативной нервной системы) регулируют активность блуждающего нерва [77].

Влияния дексмедетомидина на электрофизиологию сердца характеризуются снижением функциональной активности синусного узла и умеренным угнетением атриовентрикулярной проводимости, что создает риск развития не только брадикардии, но и атриовентрикулярных блокад [37].

Влияния препарата на коронарный кровоток, как и системный сосудистый тонус, являются результатом разнонаправленных процессов. Прямое коронаросуживающее действие за счет агонизма к α_2B-АР нивелируется центральным симпатолизисом [77]. Кроме того, дексмедетомидин способствует выбросу из эндотелия мощного эндогенного вазодилататора оксида азота и активизирует

аденозиновую миорелаксацию, в конечном итоге увеличивая коронарный кровоток [26]. В эксперименте показано, что дексмедетомидин оптимизирует кислородный баланс миокарда, поддерживает кровоток в ишемизированных субэндокардиальных зонах миокарда. Такой эффект возникает в результате системных гемодинамических изменений, урежения ЧСС и снижения напряжения миокарда [86]. Не вызывает сомнений, что в клинических условиях урежение ЧСС при назначении дексмедетомидина является важным фактором снижения потребности миокарда в кислороде [107].

Детальное исследование показателей центральной гемодинамики у здоровых добровольцев показало [31], что при использовании рекомендуемых дозировок препарата развивается отрицательный хронотропный эффект (урежение ЧСС в среднем на 20% от исходной) и умеренное снижение АД (среднего АД — на 25%). В результате урежения ЧСС умеренно (в среднем на 20%) уменьшается сердечный выброс (СВ) без снижения ударного объема (УО). Изменения давлений наполнения правых и левых отделов сердца, сопротивления сосудов большого и малого круга кровообращения, а также отрицательный инотропный эффект отсутствуют.

Указанные гемодинамические эффекты, как правило, описывают при дексмедетомидиновой седации больных общего профиля в ОРИТ [106, 107]. В этой клинической ситуации дексмедетомидин продемонстрировал такие же гемодинамические эффекты, как пропофол (исследование PRODEX), а в сравнении с мидазоламом (MIDEX) — более частые эпизоды артериальной гипотензии и брадикардии [44]. У кардиохирургических больных при дексмедетомидиновой седации единственным гемодинамическим отличием от морфинной седации была меньшая ЧСС [14]; аналогичный результат получен при сравнении с мидазоламом [124] и с другими седативными агентами [2].

У кардиохирургических больных ИБС до начала общей анестезии 10-минутная инфузия дексмедетомидина в дозе 1 мкг/кг/ч сопровождается умеренным урежением ЧСС без снижения АД и СВ [49]. Более выражены изменения параметров кровообращения при нагрузочном и болюсном введении препарата. Назначение детям с патологией сердца и легочной гипертензией нагрузочной 10-минутной инфузии дексмедетомидина в дозах 1,0, 0,75 и 0,5 мкг/кг приводило к значимому урежению ЧСС, повышению АД и системного сосудистого сопротивления, давления в правом предсердии, давления заклинивания легочной артерии, конечного диастолического давления в правом желудочке; при этом давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление и СВ не изменялись [33]. Большинство выявленных изменений носили дозозависимый характер, особенно прирост системного сосудистого сопротивления.

Опубликованы данные о влиянии болюсного (0,25 и 0,5 мкг/кг) или нагрузочного (1,0, 0,75 и 0,5 мкг/кг путем 10-минутной инфузии) введения дексмедетомидина на гемодинамику у детей с пересаженным сердцем. Сообщают, что препарат отчетливо повышал АД, в большей степени диастолическое, общее периферическое сосудистое сопротивление и давление заклинивания легочной артерии [33, 47]. Давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление при этом не менялись [47] или несколько повышались [33], СВ оставался стабильным. Авторы, проводившие исследования у реципиентов донорского сердца, отметили умеренное урежение ЧСС после введения дексмедетомидина [33, 47]. Этот факт заслуживает особого внимания, так как известно, что пересаженное денервированное сердце нечувствительно к экстракардиальным нейрогенным влияниям. В этой связи можно предположить, что дексмедетомидин влияет на ЧСС через собственную нервную систему сердца или непосредственно через структуры синусного узла. Для уточнения этих механизмов требуются целенаправленные электрофизиологические исследования.

Очевидно, что при болюсном или нагрузочном введении дексмедетомидина в крови кратковременно создается его высокая концентрация, за счет чего отчетливо проявляются последствия агонистического воздействия на постсинаптические α_2B-АР. Состояние кровообращения при высоких концентрациях дексмедетомидина в крови, таким образом, принципиально отличается от гемодинамических эффектов высоких дозировок других седативных и общеанестетических средств.

Показано, что применение у здоровых добровольцев предельно допустимых дозировок дексмедетомидина приводит к брадикардии и снижению СВ, однако артериальная гипотензия не нарастает. Более того, среднее АД, снижавшееся при меньших дозировках препарата, возвращается к исходному. УО сердца не снижается, однако умеренно возрастают давление наполнения правого желудочка и постнагрузка обоих отделов сердца [31]. Лишь при выраженной передозировке дексмедетомидина (концентрация в крови в 7 раз и более превышает максимально возможную в клинической практике) проявляются отчетливые неблагоприятные гемодинамические эффекты: значимое снижение насосной функции сердца на фоне увеличения постнагрузки и брадикардии. Прирост давлений наполнения камер сердца при этом не сопровождается возрастанием УО, что указывает на снижение эффективности механизма Франка—Старлинга [31].

В свете изложенных данных представляется вполне обоснованной рекомендация не назначать болюсные нагрузочные дозы, утвержденная при регистрации дексмедетомидина в России. При постоянной инфузии препарата в большей степени проявляются эффекты, обусловленные симпатолизисом, что создает предпосылки для применения его не только с целью седации, но и как адъювантного компонента общей анестезии. Состояние гемодинамики при применении дексмедетомидина в комбинации с другими препаратами во время кардиохирургических операций изучено в достаточной степени и будет представлено в соответствующем разделе.

Клиническая эффективность дексмедетомидина в ранний период после кардиохирургических операций. Есть все основания полагать, что с внедрением дексмедетомидина открылись новые перспективы в профилактике и лечении послеоперационного делирия как проявления острой дисфункции мозга. Делирий является важным независимым предиктором отрицательных клинических исходов у больных в ОРИТ, удлинения периода пребывания больного в стационаре, а также развития когнитивных нарушений в госпитальном и постгоспитальном периодах [16, 73].

Частота развития этого осложнения после операций с ИК по данным большинства авторов варьируется в диапазоне 20—50% [68, 114]. Значительно реже сообщают о

меньшей частоте развития послеоперационного делирия (6—13%) [70, 102, 103]. На основании метаанализа установлено, что к развитию делирия после кардиохирургических операций предрасполагают такие факторы, как возраст, предоперационные когнитивные нарушения и депрессивные состояния, особенно с приемом антипсихотических препаратов, инсульт в анамнезе, сахарный диабет и мерцательная аритмия [68, 114]. Предикторами делирия являются длительность хирургического вмешательства, продленная ИВЛ, вид операции (риск делирия после реваскуляризации миокарда ниже, чем после протезирования клапанов), гемотрансфузии, повышение маркеров системной воспалительной реакции, гиперкортизолемия, более чем 12-часовое послеоперационное использование инотропных препаратов [68, 114]. Обсуждают возможную роль как факторов риска развития делирия предоперационного приема антигипертензивных и антихолинэстеразных препаратов, антидепрессантов, бензодиазепинов, опиоидов и статинов, а также интраоперационного применения диазепама и послеоперационного назначения опиоидов [114]. Очевидно, что такое количество возможных предикторов определяет особую актуальность проблемы делирия для кардиохирургических больных.

При сравнении с морфинной седацией после кардиохирургических операций установлено, что дексмедетомидин обеспечивает тенденцию к снижению частоты развития делирия в течение 3 первых послеоперационных суток и значимо укорачивает его длительность [102]. В подгруппе больных, нуждавшихся во внутриаортальной баллонной контрпульсации, использование дексмедетомидиновой седации существенно уменьшило частоту развития делирия. Сравнительная оценка развития делирия после протезирования клапанов сердца выявила 15-кратное снижение частоты этого осложнения при дексмедетомидиновой седации по сравнению с использованием пропофола и мидазолама [73]. Наконец, снижение риска развития делирия в рассматриваемой клинической ситуации при применении дексмедетомидина по сравнению с другими вариантами седации (пропофол, мидазолам, лоразепам) нашло убедительное подтверждение в недавно выполненном метаанализе [69].

Отечественные авторы указывают, что у пациентов с делирием дексмедетомидин по сравнению с другими комбинациями препаратов (галоперидол, мидазолам, пропофол) обеспечивает лучший уровень седации [2]. При невозможности экстубировать больных с делирием дексмедетомидин укорачивает длительность интубации трахеи и обеспечивает хорошую переносимость спонтанного дыхания в режиме CPAP [124].

В связи с проблемой делирия в ОРИТ приобрела особую значимость ускоренная активизация больных, в том числе максимальное сокращение длительности послеоперационной ИВЛ. В настоящее время доказано, что ускорение активизации является наиболее эффективной мерой профилактики делирия как в общей популяции больных ОРИТ [16], так и после кардиохирургических операций [68]. Кроме того, ускорение активизации и, как следствие, укорочение пребывания больных в ОРИТ являются важным фактором снижения затратности кардиохирургического лечения [8, 27, 73].

Вполне закономерно, что особенности клинических проявлений дексмедетомидиновой седации и отсутствие угнетающего влияния на дыхание привлекли внимание к оценке длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ в рассматриваемой клинической ситуации. Результаты ряда исследований были неоднородными. Указывали, что число больных, экстубированных в сроки до 12 ч после операций, не отличается от такового при сравнении морфинной и дексмедетомидиновой седации [102]. Преимущества дексмедетомидина (сокращение времени до экстубации трахеи) в этом исследовании проявились только при длительности ИВЛ более 12 ч. При сравнении дексмедетомидина с пропофолом и мидазоламом не удавалось выявить различий по длительности послеоперационной ИВЛ и продолжительности нахождения больных в ОРИТ [13, 15, 73]. Однако результаты метаанализа, выполненного в 2012 г., доказали, что использование дексмедетомидина по сравнению с другими вариантами седации достоверно сокращает длительность послеоперационной ИВЛ [69]. Такие же результаты получены после роботизированных операций реваскуляризации миокарда: по сравнению с пропофолом дексмедетомидин обеспечил сокращение длительности послеоперационной ИВЛ на 4 ч [112].

Наконец, в 2013 г. опубликованы результаты исследования, охватившего 978 кардиохирургических больных и выполненного в клинике, реализующей протокол ранней послеоперационной активизации («early extubation») [27]. Авторы показали, что дексмедетомидиновая седация по сравнению с пропофоловой обеспечивает сокращение длительности послеоперационной ИВЛ в среднем на 4 ч, увеличивает на 10% число больных, которым выполнили раннюю активизацию и достоверно уменьшает продолжительность общей госпитализации на 1,6 сут. Сокращение периода пребывания в ОРИТ при этом имело характер тенденции, а экономия средств составила в среднем 4000 долларов США. Аналогичные данные получены при оценке эффективности дексмедетомидина при прямой реваскуляризации миокарда без ИК [55]. По сравнению с контрольной группой периоперационное назначение дексмедетомидина обеспечило сокращение сроков послеоперационной ИВЛ на 4 ч (в среднем до 4,8 ч), укоротило пребывание в ОРИТ на 16 ч и длительность пребывания в стационаре на 1,2 сут.

Можно полагать, что влияние дексмедетомидина на длительность ИВЛ, пребывание в ОРИТ и общую продолжительность пребывания в стационаре зависит от реализуемого в конкретной клинике протокола ведения раннего послеоперационного периода: стремления у большинства больных продолжать ИВЛ менее 6 ч [27] или более 12 ч [13] и особенно отчетливо проявляется при ориентации на ускорение активизации больного.

Влияние дексмедетомидиновой седации на систему кровообращения кардиохирургических больных разнонаправлено. Практически все исследователи указывают на меньшую ЧСС при сравнении дексмедетомидина с другими седативными препаратами [2, 14, 124]. Повышение риска развития брадикардии в рассматриваемой клинической ситуации доказано на основании метаанализа [69]. В то же время в этом же метаанализе продемонстрировано существенное снижение риска развития желудочковых тахикардий. Данные о снижении в 1,5 раза частоты развития другого варианта тахикардий — синусовых — получены в общей популяции больных ОРИТ при сравнении дексмедетомидина с мидазоламом (исследование MIDEX) [44].

Кроме того, не вполне однородны сведения о риске развития артериальной гипотензии при дексмедетомидиновой седации у кардиохирургических больных. Одни авторы отмечают ее более частые эпизоды при сравнении с другими препаратами [2, 13], другие — нет [15]. В метаанализе при сравнительной оценке дексмедетомидина и разнообразных вариантов седации повышенный риск развития артериальной гипотензии не подтвердился в равной степени, как и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в целом [69]. В группе больных, перенесших роботизированную прямую реваскуляризацию миокарда, дексмедетомидин по сравнению с пропофолом не только уменьшал частоту развития тахикардии, но и снижал частоту развития эпизодов артериальной гипотензии [112].

Резюмируя изложенные данные, можно констатировать, что дексмедетомидин в качестве препарата для седации после операций на сердце продемонстрировал свою эффективность, достаточную безопасность и ряд важных преимуществ по сравнению с другими лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дыгало Н.Н.* Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Новосибирск: Изд-во НГУ 2001.
2. *Еременко А.А., Чернова Е.В.* Применение дексмедетомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. Анестезиол и реаниматол 2013; 5: 4—8.
3. *Козлов И.А.* Агонист α_2-адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации. Общая реаниматол 2013; 2: 55—65.
4. *Козлов И.А., Буржунова М.Г., Чумаков М.В., Тимербаев В.Х.* Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных. Общая реаниматол 2012; 4: 133—138.
5. *Козлов И.А., Харламова И.Е.* Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование. Общая реаниматол 2009; 1: 89—97.
6. *Куликов А.С., Лубнин А.Ю.* Дексмедетомидин: новые возможности в анестезиологии. Анестезиол и реаниматол 2013; 1: 37—41.
7. *Толкушкина Д.Н.* Значение голубого пятна (Locus Coeruleus) в бульбарных механизмах регуляции дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара 2007.
8. *Шумаков В.И., Козлов И.А., Хотев А.Ж. и др.* Опыт широкого внедрения ранней активизации больных, оперируемых с использованием искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосуд хир 2003; 2: 28—32.
9. *Afonso J., Reis F.* Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. Rev Bras Anestesiol 2012; 62: 1: 118—133.
10. *Ahlquist R.P.* A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948; 153: 586—600.
11. *Akada S., Takeda S., Yoshida Y. et al.* The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. Anesth Analg 2008; 107 (1): 167—170.
12. *Andrzejewski M., Muckenhoff K., Scheid P., Ballantyne D.* Synchronized rhythms in chemosensitive neurons of the locus coeruleus in the absence of chemical synaptic transmission. Resp Physiol 2001; 129: 1—2: 123—140.
13. *Anger K.E., Szumita P.M., Baroletti S.A. et al.* Evaluation of dexmedetomidine versus propofol-based sedation therapy in mechanically ventilated cardiac surgery patients at a tertiary academic medical center. Crit Pathw Cardiol 2010; 9: 4: 221—226.
14. *Aziz N.A., Chue M.C., Yong C.Y. et al.* Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. Int J Clin Pharm 2011; 33: 2: 150—154.
15. *Barletta J.F., Miedema S.L., Wiseman D. et al.* Impact of dexmedetomidine on analgesic requirements in patients after cardiac surgery in a fast-track recovery room setting. Pharmacotherapy 2009; 29: 12: 1427—1432.
16. *Barr J., Fraser G.L., Putillo K. et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and Delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013; 41: 1: 203—306.
17. *Barton K.P., Munoz R., Morell V.O., Chrysostomou C.* Dexmedetomidine as the primary sedative during invasive procedures in infants and toddlers with congenital heart disease. Pediatr Crit Care Med 2008; 9: 6: 612—615.
18. *Billings F.T. 4th, Chen S.W., Kim M. et al.* alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 295: 3: F741—F748.
19. *Bloor B.C., Flacke W.E.* Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. Anesth Analg 1982; 61: 9: 741—745.
20. *Boussofara M., Mtaallah M.H., Nefaa M.N., Kaddour C.* Clonidine and anesthesia. Tunis Med 2004; 82: 3: 249—257.
21. *Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D.* General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med 2010; 363: 27: 2638—2650.
22. *Buck M.L.* Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. J Pediatr Pharmacol Ther 2010; 15: 1: 17—29.
23. *But A.K., Ozgul U., Erdil F. 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: 10: 1207—1212.
24. *Chrysostomou C., Sanchez-de-Toledo J., Wearden P. et al.* Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. Ann Thorac Surg 2011; 92: 3: 964—972.
25. *Corbett S.M., Rebuck J.A., Greene C.M. et al.* Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. Crit Care Med 2005; 33: 5: 940—945.
26. *Coughlan M.G., Lee J.G., Bosnjak Z.J. et al.* Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. Anesthesiology 1992; 77: 5: 998—1006.
27. *Curtis J.A., Hollinger M.K., Jain H.B.* Propofol-based versus dexmedetomidine-based sedation in cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anest 2013; 27: 6: 1289—1294.
28. *Dahmani S., Paris A., Jannier V. et al.* Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. Anesthesiology 2008; 108: 3: 457—466.

29. *Dasta J.F., Jacobi J., Sesti A.M., McLaughlin T.P.* Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: an outcomes analysis. Pharmacotherapy 2006; 26: 6: 798—805.

30. *Delwadia S., Naguib A., Tobias J.D.* Dexmedetomidine controls supraventricular tachycardia following cardiac surgery in a child. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2012; 3: 3: 406—409.

31. *Ebert T.J., Hall E.J., Barney J.A. et al.* The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93: 2: 382—394.

32. *Filosa J.A., Putnam R.W.* Multiple targets of chemosensitive signaling in locus coeruleus neurons: role of K+ and Ca2+ channels. Am J Physiol Cell Physiol 2003; 284: 1: 145—149.

33. *Friesen R.H., Nichols C.S., Twite M.D. et al.* The hemodynamic response to dexmedetomidine loading dose in children with and without pulmonary hypertension. Anesth Analg 2013; 117: 4: 953—959.

34. *Gertler R., Brown H.C., Mitchell D.H., Silvius E.N.* Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2001; 14: 1: 13—21.

35. *Gu J., Sun P., Zhao H. et al.* Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. Crit Care 2011; 15: 3: R153.

36. *Guo H., Takahashi S., Cho S. et al.* The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. Anesth Analg 2005; 100: 3: 629—635.

37. *Hammer G.B., Drover D.R., Cao H. et al.* The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. Anesth Analg 2008; 106: 1: 79—83.

38. *Hanouz J.L., Zhu L., Persehaye E. et al.* Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. Anesthesiology 2005; 102: 6: 1190—1196.

39. *Herr D.L., Sum-Ping S.T., England M.* ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003; 17: 5: 576—584.

40. *Hsu Y.W., Cortinez L.I., Robertson K.M. et al.* Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 2004; 101: 5: 1066—1076.

41. *Hunter J.C., Fontana D.J., Hedley L.R. et al.* Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. Br J Pharmacol 1997; 122: 7: 1339—1344.

42. *Huupponen E., Maksimow A., Lapinlampi P. et al.* Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 2: 289—294.

43. *Iirola T., Aantaa R., Laitio R. et al.* Pharmacokinetics of prolonged infusion of highdose dexmedetomidine in critically ill patients. Crit Care 2011; 15: 5: R257.

44. *Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. et al.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA 2012; 307: 11: 1151—1160.

45. *Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A. et al.* Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1997; 86: 2: 331—345.

46. *Ji F., Li Z., Nguyen H. et al.* Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. Circulation 2013; 127: 15: 1576—1584.

47. *Jooste E.H., Muhly W.T., Ibinson J.W. et al.* Acute hemodynamic changes after rapid intravenous bolus dosing of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patients undergoing routine cardiac catheterization. Anesth Analg 2010; 111: 6: 1490—1496.

48. *Junaid A., Cui L., Penner S.B., Smyth D.D.* Regulation of aquaporin-2 expression by the alpha(2)-adrenoceptor agonist clonidine in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 2: 920—923.

49. *Kabukçu H.K., Sahin N., Temel Y., Titiz T.A.* Hemodynamics in coronary artery bypass surgery. Effects of intraoperative dexmedetomidine administration. Anaesthesist 2011; 60: 5: 427—431.

50. *Kalso E.A., Poyhia R., Rosenberg P.H.* Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha2-adrenergic agonist. Pharmacol Toxicol 1991; 68: 2: 140—143.

51. *Kamibayashi T., Maze M.* Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. Anesthesiology 2000; 93: 5: 1345—1349.

52. *Kaukinen S.* Effects of antihypertensive medication on the cardiovascular response to ketamine in rats. Acta Anaesthesiol Scand 1978; 22: 4: 437—446.

53. *Kaukinen S., Pyykkö K.* The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. Acta Anaesthesiol Scand 1979; 23: 1: 107—111.

54. *Kaukinen S., Ylitalo P.* The effects of antihypertensive medication on the control of the cardiovascular system during halothane anaesthesia in rats. Acta Anaesthesiol Scand 1978; 22: 1: 64—75.

55. *Khalil M.A., Abdel Azeem M.S.* The impact of dexmedetomidine infusion in sparing morphine consumption in off-pump coronary artery bypass grafting. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2013; 17: 1: 66—71.

56. *Klamt J.G., de Andrade Vicente W.V. et al.* Effect of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood pressure and heart rate during cardiac surgery in children. Anesth Res Pract 2010; 2010, pii: 869049.

57. *Klamt J.G., de Andrade Vicente W.V., Garcia L.V., Ferreira C.A.* Hemodynamic effects of the combination of dexmedetomidine-fentanyl versus midazolam-fentanylin children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Rev Bras Anestesiol 2010; 60: 4: 350—362.

58. *Koroglu A., Demirbilek S., Teksan H. et al.* Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. Br J Anaesth 2005; 94: 6: 821—824.

59. *Koroglu A., Teksan H., Sagir O. et al.* A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. Anesth Analg 2006; 103: 1: 63—67.

60. *Koruk S., Mizrak A., Kaya Ugur B. et al.* Propofol/dexmedetomidine and propofol/ketamine combinations for anesthesia in pediatric patients undergoing transcatheter atrial septal defect closure: a prospective randomized study. Clin Ther 2010; 32: 4: 701—709.

61. *Kudo L.H., Hébert C.A., Rouch A.J.* Inhibition of water permeability in the rat collecting duct: effect of imidazoline and alpha-2 compounds. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 221: 2: 136—146.

62. *Kulka P.J., Tryba M., Zenz M.* Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. Crit Care Med 1996; 24: 6: 947—952.

63. *Kunisawa T., Nagata O., Nagashima M. et al.* Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation. J Clin Anesth 2009; 21: 3: 194—199.

64. *Kunisawa T., Ueno M., Kurosawa A. et al.* Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. J Anesth 2011; 25: 6: 818—822.

65. *Lazar H.L.* How important is glycemic control during coronary artery bypass? Adv Surg 2012; 46: 219—235.

66. *Leino K., Hynynen M., Jalonen J. et al.* Dexmedetomidine in Cardiac Surgery Study Group. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study. BMC Anesthesiol 2011; 11: 9.

67. *LeRiger M., Naguib A., Gallantowicz M., Tobias J.D.* Dexmedetomidine controls junctional ectopic tachycardia during Tetralogy of Fallot repair in an infant. Ann Card Anaesth 2012; 15: 3: 224—228.

68. *Lin Y., Chen J., Wang Z.* Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. J Card Surg 2012; 27: 4: 481—492.

69. *Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N.* Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A metaanalysis. Cri Care 2012; 16: R169—R179. http://ccforum.com/content/16/5/R169

70. *Loponen P., Luther M., Wistbacka J.O. et al.* Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. Scand Cardiovasc J 2008; 42: 5: 337—344.

71. *Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N. et al.* Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. Eur J Pharmacol 2004; 502: 1—2: 87—97.

72. *Mahmoud M., Gunter J., Donnelly L.F. et al.* A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. Anesth Analg 2009; 109: 3: 745—753.

73. *Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J. et al.* Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. Psychosomatics 2009; 50: 3: 206—217.

74. *Maze M., Segal I.S., Bloor B.C.* Clonidine and other alpha2-adrenergic agonists: strategies for the rational use of these novel anesthetic agents. J Clin Anesth 1988; 1: 2: 146—157.

75. *Maze M., Virtanen R., Daunt D. et al.* Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. Anesth Analg 1991; 73: 2: 204—208.

76. *Mester R., Easley R.B., Brady K.M. et al.* Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. Am J Ther 2008; 15: 1: 24—30.

77. *Mizobe T., Maze M.* Alpha2-adrenoceptor agonists and anesthesia. Int Anesthesiol Clin 1995; 33: 1: 81—102.

78. *Molojavyi A., Preckel B., Comfère T. et al.* Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. Anesthesiology 2001; 94: 4: 623—629.

79. *Mowafi H.A., Aldossary N., Ismail S.A., Alqahtani J.* Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation. Br J Anaesth 2008; 100: 4: 485—489.

80. *Nagiub A., McKee C., Phillips A., Tobias J.D.* Dexmedetomidine as the primary anesthetic agent during cardiac surgery in an infant with a family history of malignant hyperthermia. Saudi J Anaest 2011; 5: 4: 426—429.

81. *Nathan H.J., Feigl E.O.* Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. Am J Physiol 1986; 250: 4: Pt 2: H645—H53.

82. *Neema P.K.* Dexmedetomidine in pediatric cardiac anesthesia. Ann Card Anaesth 2012; 15: 3: 177—179.

83. *Nelson L.E., Lu J., Guo T. et al.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 2003; 98: 2: 428—436.

84. *Neuhäuser C., Preiss V., Feurer M.K. et al.* Comparison of S-(+)-ketamine- with sufentanil-based anaesthesia for elective coronary artery bypass graft surgery: effect on troponin T levels. Br J Anaesth 2008; 100: 6: 765—771.

85. *Okada H., Kurita T., Mochizuki T. et al.* The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. Resuscitation 2007; 74: 3: 538—545.

86. *Pagel P.S., Hettrick D.A., Kersten J.R., Warltier D.C.* Dexmedetomidine produces similar alterations in the determinants of left ventricular afterload in conscious dogs before and after the development of pacing-induced cardiomyopathy. Anesthesiology 1998; 89: 3: 741—748.

87. *Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L. et al.* Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 22: 2644—2653.

88. *Perez H., Ruiz S.* Medullary responses to chemoreceptor activation are inhibited by locus coeruleus and nucleus raphe magnus. Neuroreport 1995; 6: 10: 1373—1376.

89. *Pettinger W.A., Umemura S., Smyth D.D., Jeffries W.B.* Renal alpha 2 adrenoreceptors and the adenylate cyclase-c-AMP system: biochemical and physiological interactions. Am J Physiol 1987; 252: 2: Pt 2: F199—F208.

90. *Reardon D.P., Anger K.E., Adams C.D., Szumita P.M.* Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. Am J Health-Syst Pharm 2013; 70: 9: 767—777.

91. *Reichert M.G., Jones W.A., Royster R.L. et al.* Effect of a dexmedetomidine substitution during a nationwide propofol shortage in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Pharmacotherapy 2011; 31: 7: 673—677.

92. *Říha H., Kotulák T., Březina A. et al.* Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery: an observational study. Physiol Res 2012; 61: 1: 63—72.

93. *Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M. et al.* Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). JAMA 2009; 301: 5: 489—499.

94. *Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S.* Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. Br J Anaesth 1996; 77: 3: 27—429.

95. *Rouch A.J., Kudo L.H., Hébert C.* Dexmedetomidine inhibits osmotic water permeability in the rat cortical collecting duct. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 1: 62—69.

96. *Ruokonen E., Parviainen I., Jakob S.M. et al.* Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. Intens Care Med 2009; 35: 2: 282—290.

97. *Sabbe M.B., Penning J.P., Ozaki G.T., Yaksh T.L.* Spinal and systemic action of the alpha$_2$ receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. Anesthesiology 1994; 80: 5: 1057—1072.

98. *Sanders R.D., Xu J., Shu Y. et al.* Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. Anesthesiology 2009; 110: 5: 1077—1085.

99. *Sandimenge A.* Sedation of ventilated patients and analgesia. Clin Pulm Med 2010; 17: 6: 290—299.

100. *Sato K., Kimura T., Nishikawa T. et al.* Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 3: 377—382.

101. *Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K. et al.* Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. Anesthesiology 1988; 69: 6: 818—823.

102. *Shehabi Y., Grant P., Wolfenden H. et al.* Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedeto-

midine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). Anesthesiology 2009; 111: 5: 1075—1084.

103. *Siepe M., Pfeiffer T., Gieringer A. et al.* Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 40: 1: 200—207.
104. *Sulaiman S., Karthekeyan R.B., Vakamudi M. et al.* The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Card Anaesth 2012; 15: 1: 9—43.
105. *Székely A., Levin J., Miao Y. et al.* Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: 2: 430—437.
106. *Talke P., Chen R., Thomas B. et al.* The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000; 90: 4: 834—839.
107. *Talke P., Li J., Jain U. et al.* Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology 1995; 82: 3: 620—633.
108. *Talke P., Tayefeh F., Sessler D.I. et al.* Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 1997; 87: 4: 835—841.
109. *Tamsen A., Gordh T.* Epidural clonidine produces analgesia. Lancet 1984; 2: 8396: 231—232.
110. *Tobias J.D., Chrysostomou C.* Dexmedetomidine: antiarrhythmic effects in the pediatric cardiac patient. Pediatr Cardiol 2013; 34: 4: 779—785.
111. *Tobias J.D., Gupta P., Naguib A., Yates A.R.* Dexmedetomidine: applications for the pediatric patient with congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2011; 32: 8: 1075—1087.
112. *Torbic H., Papadopoulos S., Manjourides J., Devlin J.W.* Impact of a protocol advocating dexmedetomidine over propofol sedation after robotic-assisted direct coronary artery bypass surgery on duration of mechanical ventilation and patient safety. Ann Pharmacother 2013; 47: 4: 441—446.
113. *Tosun Z., Baktir M., Husnu C.K. et al.* Does Dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. J Cardiothorac Vasc Anesthesia 2013; 27: 4: 710—715.
114. *Tse L., Schwarza S.K.W., Boweringa J.B. et al.* Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: A review. Curr Neuropharmacol 2012; 10: 3: 181—196.
115. *Venn R.M., Hell J., Grounds R.M.* Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 2000; 4: 5: 302—308.
116. *Venn R.M., Karol M.D., Grounds R.M.* Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requring intensive care. Br J Anaesth 2002; 88: 5: 669—675.
117. *Virtanen R., Savola J.M., Saano V., Nyman L.* Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. Eur J Pharmacol 1988; 150: 1—2: 9—14.
118. *Wijeysundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S.* Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009; 7: 4: CD004126.
119. *Wijeysundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S.* Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. Am J Med 2003; 114: 9: 742—752.
120. *Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A., Rubenfeld G.D.* Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. Crit Care Med 2009; 37: 12: 3031—3039.
121. *Wunsch H., Kahn J.M., Kramer A.A. et al.* Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study. Anesthesiology 2010; 113: 2: 386—394.
122. *Xue F.-S., Cheng Y., Li R.-P.* Safety of dexmedetomidine sedation in postoperative cardiac surgery patients. Letter. Crit Care 2013; 17: 3: 435.
123. *Yang C.L., Chen C.H., Tsai P.S. et al.* Protective effects of dexmedetomidine-ketamine combination against ventilator-induced lung injury in endotoxemia rats. Surg Res 2011; 167: 2: e273—e281.
124. *Yapici N., Coruh T., Kehlibar T. et al.* Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. The Heart Surgery Forum 2011; 14: 1: E93—E98.

Поступила 10.04.14