

ВЕСТНИК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ имени А.И. Салтанова

ALEXANDER SALTANOV INTENSIVE CARE HERALD

В НОМЕРЕ

- РЕДАКТОРСКАЯ ЗАМЕТКА
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ
- ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА
- ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА
- ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
- ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ
- ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ
- ЮБИЛЕЙ

ВЕСТНИК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ имени А.И. Салтанова

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 году по инициативе анестезиологов-реаниматологов членом-корреспондентом РАН профессором
Александром Иосифовичем Салтановым

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

И.Б. Заболотских

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

К.М. Лебединский, А.Ю. Лубнин, Е.М. Шифман, А.В. Щёголев

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.В. Григорьев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю.С. Александрович (Санкт-Петербург), Я. Андрес (Польша), А.Ж. Баялиева (Казань), А.А. Белкин (Екатеринбург), А.В. Бутров (Москва), А.В. Власенко (Москва), Е.С. Горобец (Москва), Е.В. Григорьев (Кемерово), А.И. Грицан (Красноярск), А.А. Еременко (Москва), А.П. Зильбер (Петрозаводск), М.Ю. Киров (Архангельск), В.В. Кузьков (Архангельск), В.В. Лазарев (Москва), И.Н. Лейдерман (Екатеринбург), В.В. Ломиворотов (Новосибирск), В.А. Мазурок (Санкт-Петербург), Н.В. Матинян (Москва), Ж. Молнар (Венгрия), В.В. Мороз (Москва), В.В. Мясникова (Краснодар), Э.М. Николаенко (Москва), А.М. Овезов (Москва), А.М. Овечкин (Москва), Ю.П. Орлов (Омск), Д.Н. Проценко (Москва), В.А. Руднов (Екатеринбург), С.В. Свиридов (Москва), В.Э. Хороненко (Москва), Л.Е. Цыпин (Москва), Ф. Шерперель (Франция), А.Е. Шестопалов (Москва), А.И. Ярошецкий (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Айзенберг (Москва), А.Е. Баутин (Санкт-Петербург), А.Ю. Буланов (Москва), В.И. Горбачев (Иркутск), Е.Г. Громова (Москва), С.Ф. Грицук (Москва), П.В. Дунц (Владивосток), М.Н. Замятин (Москва), А.Е. Карелов (Санкт-Петербург), В.Н. Кохно (Новосибирск), А.Н. Кузовлев (Москва), Р.Е. Лахин (Санкт-Петербург), А.А. Левит (Екатеринбург), А.У. Лекманов (Москва), П.И. Миронов (Уфа), И.В. Молчанов (Москва), М.И. Неймарк (Барнаул), С.С. Петриков (Москва), М.В. Петрова (Москва), А.С. Попов (Волгоград), Т.С. Попова (Москва), В.И. Потиевская (Москва), В.Д. Слепушкин (Владикавказ), Е.А. Спиридонова (Москва), С.М. Степаненко (Москва), В.В. Субботин (Москва), В.Х. Тимербаев (Москва), Г.Э. Ульрих (Санкт-Петербург), С.В. Царенко (Москва), Н.П. Шень (Тюмень), В.Б. Шуматов (Владивосток)

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.С. Акулов (Санкт-Петербург), А.А. Астахов (Челябинск), И.Г. Бобринская (Москва), Ю.В. Буйденко (Москва), В.Г. Васильков (Пенза), Е.И. Гусев (Москва), А.В. Забусов (Ярославль), А.А. Звягин (Москва), А.П. Колесниченко (Красноярск), А.И. Левшанков (Санкт-Петербург), В.М. Луфт (Санкт-Петербург), Ю.Н. Лященко (Москва), Э.В. Недашковский (Архангельск), И.Ф. Острейков (Москва), Д.В. Садчиков (Саратов), С.П. Свиридова (Москва), Л.Л. Стажадзе (Москва), С.К. Сухотин (Хабаровск)

Подписной индекс агентства «РОСПЕЧАТЬ» 73055.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-72428 от 28.02.2018 г.

Учредители

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
практическая медицина

ООО "Центр развития наукоемких технологий"

Издатель

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
практическая медицина

119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., 7

115516, Москва, а/я 20, тел.: +7(495)981-91-03

e-mail: medprint@mail.ru

Подписано в печать 25.12.2018. Формат 60х90/8. Тираж 1000 экз.

Издателям и редакционной коллегией прилагаются все усилия, чтобы
неточности или неверные данные, мнения или положения не были опубли-
кованы в журнале. Однако ни авторы, ни редакторы, ни издатель не несут
юридической ответственности за любые ошибки или неточности, которые
могут быть допущены при публикации. Содержание рекламных материалов
остается на ответственности рекламодателей. Читателю необходимо прове-
рять дозы, способ и продолжительность введения лекарственных средств, а
также противопоказания по соответствующим медицинским источникам и
инструкциям, предоставляемым производителями лекарственных средств.

© <http://intensive-care.ru/>

© 2018 практическая медицина. Все права защищены. За исключением
целей личного использования, ни одна часть данной публикации не может
воспроизводиться и передаваться в любой форме или любым способом
(электронным, механическим, с помощью фотокопирования, переписыва-
ния и т. д.), а также храниться в поисковой системе или размещаться в сети
Интернет без предварительного разрешения владельца авторских прав.



РЕДАКТОРСКАЯ ЗАМЕТКА*К.М. Лебединский*Зачем и какие иностранные языки нужны
анестезиологу-реаниматологу? 5**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ***Л.В. Адамян, Н.В. Артымук,
Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов,
Д.В. Маршалов, А.П. Петренко, И.А. Салов,
О.С. Филиппов, Е.М. Шифман*Интенсивная терапия синдрома
гиперстимуляции яичников. Клинические
рекомендации (протокол лечения) 8**ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ
ВОПРОСЫ***О.Э. Миткинов, В.И. Горбачев*Плод как пациент: правовые коллизии
критических состояний в акушерстве
и неонатологии 26**ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА***В.А. Руднов, М.Н. Астафьева*Информационная значимость шкалы qSOFA
для современной клинической медицины
(обзор литературы) 30*Р.Х. Гизатуллин, П.И. Миронов*Клинические предикторы неонатального
сепсиса 38**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА***Д.О. Старостин, А.Н. Кузовлев*Роль ультразвука в оценке
волемического статуса пациентов
в критических состояниях 42*Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, А.В. Глущенко,
М.С. Нейфельд, И.А. Горст*Гиперинфузия как один из предикторов
неблагополучного исхода у пациентов
в отделении реанимации и интенсивной
терапии 51**ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ***А.В. Луговой, М.В. Пантелеева, Е.Д. Надькина,
А.М. Овезов*Интраоперационная профилактика
когнитивных нарушений при тотальной
внутривенной анестезии у детей школьного
возраста: рандомизированное клиническое
исследование 57*Л.А. Мартынов, Н.В. Матинян*Обеспечение однолегочной вентиляции
при торакальных операциях в детской
онкологии 65*А.А. Витик, Н.П. Шень*Органопротекторные свойства агониста
 α_2 -адренорецепторов дексмедетомидина
(обзор литературы) 74**ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ***С.Ф. Грицук*Структурно-функциональные взаимосвязи
сознания и бессознательного (наркоз)
в фокусе когнитивных нарушений 80**ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ***А.А. Белкин*Комментарий к статье В.М. Женило и соавт.
«Опыт использования церебральной
оксиметрии на этапах ранней реабилитации
пациентов с ишемическим инсультом» 86*А.П. Зильбер*Комментарий к статье К.А. Токмакова
и соавт. «Английский язык для врача
анестезиолога-реаниматолога: дань моде
или необходимость?» 88*А.Ю. Лубнин*Комментарий к статье А.В. Бутрова
и соавт. «Изменение температурного
баланса головного мозга при различных
видах общей анестезии» 89**ЮБИЛЕЙ**

Юбилей Л.Е. Цыпина 91

ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА АГОНИСТА α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Витик¹, Н.П. Шень²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Тюмень

² Филиал Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр», Тюмень

В настоящее время в экспериментальных и клинических исследованиях критических состояний большое внимание ученых уделено вопросам защиты и сохранения функций жизненно важных органов и систем. Отдельно рассматриваются фармакологические аспекты органопротекции различными лекарственными препаратами. В данном вопросе наибольший интерес вызывают агонисты α_2 -адренорецепторов. Исследование посвящено анализу отечественной и зарубежной литературы, освещающей вопросы эффективности применения адреномиметика дексмететомидина, механизмы его действия и органопротективные свойства у пациентов, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с органическими и психическими расстройствами. Сформулированы аспекты необходимости исследования применения данного препарата с целью профилактики нейрокогнитивной и органной дисфункции у пациентов хирургического и терапевтического профиля, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

• **Ключевые слова:** органопротекция, дексмететомидин, агонисты α_2 -адренорецепторов, полиорганная дисфункция, делирий

Для корреспонденции: Шень Наталья Петровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом КДЛ Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень; e-mail: nataliashen@rambler.ru

Для цитирования: Витик А.А., Шень Н.П. Органопротекторные свойства агониста α_2 -адренорецепторов дексмететомидина (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:74–9.

ORGANOPROTECTIVE EFFECTS OF THE α_2 -ADRENORECEPTOR AGONIST DEXMEDETOMIDINE (LITERATURE REVIEW)

Vitik A.A.¹, Shen N.P.²

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen

² The branch of the Tomsk national research medical center "Tyumen Cardiology Research Center", Tyumen

Currently, in experimental and clinical studies of critical states, scientists attend to the issues of protecting and preserving the functions of vital organs and systems. The pharmacological aspects of organoprotection with various drugs are considered separately. In this question, α_2 -adrenoreceptor agonists are of the greatest interest. The study is devoted to the analysis of domestic and foreign literature covering the efficacy of using dexmedetomidine adrenergic mimetic, its mechanisms of action and organ-preventive properties in ECMO patients with organic and mental disorders. Formulated aspects need to study the use of this drug in order to prevent neurocognitive and organ dysfunction in surgical and therapeutic patients who are in intensive care units.

• **Keywords:** organoprotection, dexmedetomidine, α_2 -adrenoreceptor agonists, multiple organ dysfunction, delirium

For correspondence: Shen N.P. — MD, Professor, head of Department of Obstetrics, Gynecology and critical care medicine with a course of KDL of the Institute of Continuing Professional Development of Tyumen State Medical University, Tyumen; e-mail: nataliashen@rambler.ru

For citation: Vitik A.A., Shen N.P. Organoprotective effects of the α_2 -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine (literature review). Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;4:74–9.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-74-79



Вопрос фармакологической органопротекции долгое время интересует исследователей во всем мире. В последнее время все чаще появляются работы, посвященные органопротекторным свойствам агонистов α_2 -адренорецепторов, в частности дексмететомидина. Необходимы дополнительные исследования применения данного препарата с целью профилактики нейрокогнитивной и органной дисфункции у пациентов хирургического и терапевти-

ческого профиля, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Цель исследования — обобщить имеющиеся в литературе данные об органопротекторных свойствах препаратов — агонистов α_2 -адренорецепторов на примере дексмететомидина.

Изменение метаболизма внутренних органов — одна из важных проблем критических состояний. Централи-

ция кровообращения, цитокиновый каскад, метаболический ацидоз, а затем и клеточный апоптоз — закономерный ответ организма на повреждающие факторы внешней среды. Декомпенсация персистирующей полиорганной недостаточности также нередко развивается по аналогичному сценарию, побуждая специалистов вести поиск методов органопротекции в условиях развития критического состояния. На сегодняшний день широко обсуждаются органопротективные свойства многих групп лекарственных препаратов: сахароснижающих, антигипертензивных, седативных и т. п., между тем определения термина «органопротекция» в доступной отечественной литературе нами не найдено. В зарубежных печатных источниках термин «органопротекция» наиболее активно применяется в контексте трансплантологии при описании методик подготовки донорских органов. Встречается данный термин и при описании ишемических реперфузионных моделей в анестезиологии. Авторами отмечается, что реперфузионное повреждение играет значительную роль в периперационном периоде и при сердечно-сосудистых событиях. За последние 10 лет активно изучались и были расшифрованы клеточные механизмы, ответственные за эффективную органозащиту сердца, мозга, почек и других жизненно важных органов, включая стимулирование рецепторов и модификацию транскрипции генов [1].

Таким образом, можно сформулировать, что органопротекция — это комплекс превентивных методов, способствующих повышению устойчивости органов и тканей к повреждающим факторам: гипоксии, ишемии, реперфузии в периперационном периоде и в процессе развития критического состояния.

На сегодняшний день описаны различные механизмы органопротекции — от цитопротекции (защиты клеточных мембран) при оксидативном стрессе, вызванном гипоксией, до влияния различных ферментов на вкусовые ощущения при формировании отвращения к алкоголю у предрасположенных лиц. Антицитокиновые эффекты описаны у ряда седативных препаратов, в частности у дексметомидина.

Дексметомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов и обладает анксиолитическими, седативными и анальгетическими свойствами [2, 3]. В 1999 г. данный препарат был зарегистрирован в США. Первоначально он был одобрен только для внутривенной седации у взрослых пациентов, находящихся на механической вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) длительно до 24 ч [2]. С 2008 г. в США начали использовать дексметомидин для седации неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и других инвазивных процедур. С 2011 г. дексметомидин был включен в европейские протоколы седации взрослых пациентов в ОИТ, требующих такого уровня бодрствования, при котором они способны реагировать в ответ на словесные раздражители [4]. В сравнении с клонидином, который использовали в течение нескольких десятилетий, дексметомидин продемонстрировал более высокий уровень селективности к α_2 -адренорецепторам и более выраженный седативный эффект [5, 6]. Минимальное влияние

на функцию внешнего дыхания делает дексметомидин интересным альтернативным средством для управляемой седации пациентов [7, 8].

К побочным эффектам дексметомидина относятся гемодинамические нарушения, такие как гипертония, брадикардия и гипотония, возникающие вследствие пред- и постсинаптической активации α_2 -рецепторов, которая вызывает вазоконстрикцию, вазодилатацию и рефлекторную брадикардию [9, 10]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что дексметомидин ослабляет стресс-реакции организма, тем самым стабилизируя гемодинамику [11, 12].

Дексметомидин в интенсивной терапии

В метаанализе, посвященном применению дексметомидина в отделениях реанимации [38], несмотря на вполне изученные эффекты и высокую потребность в управляемой седации, отмечается, что влияние дексметомидина на основные конечные точки остается неясным. Так, изучение 16 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лоразепаму, мидазоламу и пропофолу, в сравнении с дексметомидином показало, что последний ассоциировался с уменьшением продолжительности пребывания в ОИТ, механической вентиляции легких и частотой развития делирия. Вместе с тем дексметомидин также ассоциировался с увеличением частоты брадикардии и гипотонии, что предъявляет повышенные требования к режиму введения препарата и мониторингу гемодинамики.

В это же время опубликованы данные другого метаанализа — посвященного эффективности дексметомидина, мидазолама, кетамина, пропофола и фентанила в профилактике агитации, вызванной севофлураном у детей [39]. Данный эффект является распространенным явлением, и поиск средств, компенсирующих возбуждение, явился целью представленного метаанализа. Исследование продемонстрировало, что все представленные препараты способны значительно снизить частоту возбуждения и интенсивной агитации по сравнению с плацебо. Между тем дексметомидин был признан лучшим в достижении цели. В то же время авторы отмечают, что требуется больше исследований для сравнения дексметомидина с кетамином, который также выглядел на фоне других препаратов весьма перспективным.

Не исключено, что высокая гетерогенность популяции исследуемых пациентов не дает возможности оценить эффекты дексметомидина наиболее объективно, о чем свидетельствуют и результаты метаанализа Laura Pasin et al. [40]. Этот метаанализ 28 рандомизированных контролируемых исследований с включением 3648 пациентов показал, что дексметомидин может помочь сократить время до экстубации и в целом длительность пребывания в реанимации у критически больных пациентов, но высокая гетерогенность исследований не позволяет интерпретировать эти результаты без ограничений. Таким образом, исследования следует продол-

жать в менее гетерогенных группах или относительно какого-либо конкретного из ожидаемых эффектов.

Нейропротективные свойства дексмететомидина

На данный момент имеется достаточное количество экспериментальных и клинических исследований, показывающих нейропротективные свойства дексмететомидина. Нейропротекторный эффект дексмететомидина, очевидно, можно связать с агонизмом препарата к α_2 -адренорецепторам [13, 14] и имидазолиновым рецепторам 1-го типа [13–15], но до сих пор данный механизм изучен не до конца. Есть предположения, что специфическая нейропротекция осуществляется через экспрессию экстрацеллюлярных протеинкиназ в тканях гиппокампа, что опосредуется через имидазолиновые рецепторы [16]. Доказано, что дексмететомидин, вне зависимости от вводимой дозы, вызывает снижение кровотока в средней мозговой артерии, тем самым замедляя метаболизм головного мозга и потребность в O_2 [17, 18], при этом снижая церебральное перфузионное давление. Некоторыми авторами отмечается, что инфузия дексмететомидина не влияет на внутричерепное давление [19].

В исследованиях на животных было обнаружено, что дексмететомидин потенциально защищает от нейроапоптоза [4, 20]. В экспериментальной модели на крысах выявлено уменьшение очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте и более быстрое восстановление нервной ткани после ишемии мозга [20, 21]. Это может быть связано с тем, что инфузия дексмететомидина останавливает глутамат-индуцированный апоптоз клеток [20]. Нейропротекторные свойства выявлены не только морфологическими, но и клиническими данными — снижением неврологического дефицита после ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга [20]. По данным Jakob S.M. et al., дексмететомидин в сравнении с пропופолом в 1,6 раза реже вызывал нейрокогнитивную дисфункцию при инфузии его пациентам в течение 48 ч [10].

В 2018 г. появились публикации о купировании с помощью дексмететомидина явлений воспаления в нервной ткани экспериментальных животных. Так, авторами была выполнена индукция нейровоспаления у крыс с использованием кислотно-солевой модели фибромиалгии. Хорошо известно, что гиппокамп играет фундаментальную роль в восприятии боли, а астроциты — решающую в передаче сигналов боли. С целью оценки способности дексмететомидина ослаблять воспалительные реакции, индуцированные в астроцитах, в группе здоровых крыс выполнялась индукция хронической мышечной боли путем внутримышечной инъекции 100 мкл кислотного солевого раствора, что приводило к периферической сенситизации и значительно ($p < 0,05$) увеличивало уровень ИЛ-1 β (от $160,2 \pm 1,1$ до $335,2 \pm 1,8$), ИЛ-6 (от $100,1 \pm 1,4$ до $202,4 \pm 1,1$) и ФНО- α (от $60,0 \pm 0,7$ до $115,5 \pm 1$). Гистологические исследования выявили реактивный астроглиоз

и дегенеративные изменения в гиппокампе. В иммуногистохимическом анализе обнаружилось: повышенная экспрессия глиального белка фибриллярной кислоты и индуцируемой синтазы оксида азота. Удивительно, но лечение одной дозой α_2 -адренергического агониста дексмететомидина (5 мкг/кг) смягчило эти изменения. Это исследование предполагает, что дексмететомидин, возможно, непосредственно воздействует на астроциты, а также предполагается и его периферическое действие [22].

Дексмететомидин и кетамин обладают противоспалительными свойствами. Это продемонстрировано на примере уменьшения воспалительной реакции при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) у крыс с эндотоксемией [4]. Имеются данные о системном противовоспалительном эффекте препарата при оперативных вмешательствах с искусственным кровообращением.

В настоящий момент получен ряд клинических данных, доказывающих снижение частоты и длительности делирия у пациентов ОИТ на фоне инфузии дексмететомидина. В исследовании, посвященном сравнению дексмететомидина и мидазолама, встречаемость делирия на фоне инфузии дексмететомидина была в 1,4 раза реже [8]. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с признаками делирия инфузия дексмететомидина статистически достоверно уменьшала длительность ИВЛ и нахождения в ОИТ в сравнении с галоперидолом [23].

По данным Бершадского Ф.Ф. и соавт., седация дексмететомидином пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной развитием делирия, приводила к уменьшению длительности делирия на 1-е сутки в сравнении с пропופолом, однако в изучаемых группах не было выявлено достоверной статистической разницы по таким критериям, как продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в палате интенсивной терапии, госпитальной летальности и годовой летальности [24].

По данным Еременко А.А. и соавт. [12, 14], при лечении делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с помощью инфузии дексмететомидина достигался целевой уровень седации, а длительность делирия была достоверно меньше в сравнении с контрольной группой, что позволило уменьшить длительность пребывания в ОИТ в 1,3 раза. Наиболее частым осложнением была дозозависимая брадикардия.

Кардиопротективные свойства дексмететомидина

Кардиопротективный эффект препарата дексмететомидина также может быть обусловлен симпатоллизом и влиянием на системную гемодинамику, воздействием на кислородный баланс в миокарде [15, 25, 26]. В эксперименте показано, что дексмететомидин снижает дефицит кислорода в ишемизированном миокарде за счет перераспределения коронарного кровотока в эндокардиальный слой миокарда, улучшая перфузию ишемизированных зон [13, 14]. Это объясняется тем, что дексмететомидин

уменьшает степень коронарного обкрадывания ишемизированных зон миокарда за счет того, что коронарный вазоспазм в неишемизированных отделах миокарда выражен в большей степени за счет α_2 -адренорецепторов, чем в ишемизированных, где за счет ауторегуляции возникает вазодилатация [14, 27].

По данным ряда исследований, на фоне инфузии дексмететомидина снижаются степень оксидативного стресса и концентрация маркеров системного воспаления, отмечается, что гистологические изменения в перинфарктной зоне менее выражены [12, 20, 28]. В рамках исследования пациентов с ишемической болезнью сердца, оперируемых в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца, инфузия дексмететомидина не выявила отличий от плацебо в отношении послеоперационного повышения креатинфосфокиназы — МВ и тропонина Т [28–30]. Однако другой группой исследователей указано, что при использовании в наркозе кетамин и дексмететомидина отмечалось выраженное снижение уровня тропонина Т после реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением и кардиоплегией [31].

Инфузия дексмететомидина во время операций с искусственным кровообращением уменьшает постперфузионное увеличение плазменных концентраций медиаторов воспаления ДКН-связанного белка HMGB1 и интерлейкина-6 [32]. По данным J. Genetal., периперационная инфузия дексмететомидина у кардиохирургических пациентов достоверно снижала риск развития желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий [33]. Kundra T.S. et. al. в своем исследовании показали, что применение дексмететомидина у пациентов, которым выполнялось высокотехнологичное чрескожное вмешательство на коронарных сосудах, снижало потребность миокарда в кислороде и уменьшало риск реперфузионных осложнений [34].

Нефропротективные свойства дексмететомидина

По данным ряда исследований, дексмететомидин вызывает вазодилатацию почечных сосудов за счет ингибирования синтеза ренина [21, 35]. Установлено, что препарат усиливает клубочковую фильтрацию, секрецию натрия и воды и тем самым увеличивает диурез [4, 35]. В основе диуретического эффекта, скорее всего, лежит ингибирование действия антидиуретического гормона в отношении белка собирательных трубочек почек — аквапорина-2 [6, 25]. По данным Rui S. et. al., периперационное введение дексмететомидина у кардиохирургических больных достоверно снижало частоту острого повреждения почек [36]. В случае поражения почек рентгеноконтрастными веществами нефропротективные свойства, вероятно, обусловлены поддержанием адекватного кровотока в мозговом веществе почки [21]. Таким образом, нефропротективные свойства агонистов α_2 -адренорецепторов у пациентов, направляемых на рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения, также представляются интересными и требуют дальнейшего изучения.

Влияние дексмететомидина на легкие

Исследования в области сепсис-индуцированного острого легочного повреждения показали, что уровни ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке и концентрации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), фактора миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) и фосфорилированной *l*-концевой киназы c-Jun (p-JNK) в альвеолярных клетках в группах пропофола и дексмететомидина были значительно снижены после начала седации, но более достоверным это снижение было в группе дексмететомидина [3].

Механическая вентиляция является краеугольным камнем управления ОРДС. Использование проективной вентиляции является приоритетом в острой фазе воспаления легких. Нейромышечные блокирующие агенты индуцируют обратимый мышечный паралич. Их использование у пациентов с ОРДС остается спорным, но по-прежнему распространено достаточно широко (в среднем у 25–45 % пациентов с ОРДС). Основными показаниями к проведению нейромышечного блока являются гипоксемия и облегчение синхронизации с респиратором. В рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировано, что сочетанное использование седации дексмететомидином и нейромышечного блока в раннем периоде лечения пациентов с ОРДС улучшает оксигенацию. Кроме того, в исследованиях сообщалось о снижении смертности в течение 90 дней [9].

С появлением опыта экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в интенсивной терапии начались исследования, посвященные отлучению от оксигенатора. Пациенты, получающие ЭКМО, представляют собой проблемную когорту в отношении седации. Первоначально для оптимизации вентиляции и для минимизации потребления кислорода может потребоваться глубокая седация. Другая критическая фаза представлена отлучением от поддержки ЕСМО. Оптимальное седативное действие и уровень седации пока четко не определены, между тем появились предположения, что, в отличие от других средств, дексмететомидин обладает дополнительными анальгезирующими эффектами, без угнетения дыхания, и может быть полезен для стимуляции спонтанной дыхательной активности при восстановлении после глубокой седации и ЭКМО [37].

Заключение

Представленные в доступной литературе фармакологические эффекты дексмететомидина представляют большой клинический интерес при проведении интенсивной терапии полиорганной дисфункции различного генеза. Между тем остается много нерешенных вопросов: каковы преимущества препарата при использовании у больных с острым коронарным синдромом, имеются ли риски, связанные с основным заболеванием и эффектами препарата, каковы целевые группы для включения дексмететомидина в схему лечения. Отдельного внимания заслуживает применение дексмететомидина при возникновении орга-

нически обусловленного преходящего психического расстройства — делирия, который нередко создает большие трудности клиницистам. Вместе с тем интерес представляет развитие делирия у пациентов с острым коронарным синдромом и ожидаемые эффекты. Таким образом, изучение и применение агонистов α_2 -адренорецепторов открывают новые перспективы в лечении критических состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Шень Н.П. — научное руководство, редактирование статьи; Витик А.А. — набор и обработка материала, написание статьи.

ORCID авторов

Шень Н.П. — 0000-0002-3256-0374

Витик А.А. — 0000-0002-0585-3489

Литература/References

- Wu L., Zhao H., Wang T., Pac-Soo C., Ma D. Cellular signaling pathways and molecular mechanisms involving inhalational anesthetics-induced. *J. Anesth.* 2014; 28(5): 740–758. DOI: 10.1007/s00540-014-1805-y.
- Belleville J.P., Ward D.S., Bloor C., Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology.* 1992; 77: 1125–1133.
- Chen X., Hu J., Zhang C., et al. Effect and mechanism of dexmedetomidine on lungs in patients of sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(2): 151–155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.011.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf. Accessed 14 Nov 2016.
- Guo T.Z., Tinklenberg J., Olikier R., Maze M. Central alpha 1-adrenoceptor stimulation functionally antagonizes the hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Anesthesiology.* 1991; 75: 252–256.
- 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: 9–14.
- Lobo F.A., Wagemakers M., Absalom A.R. Anaesthesia for awake craniotomy. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116: 740–744.
- 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.
- Bourenne J., Hraiech S., Roch A., et al. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5(14): 291. DOI: 10.21037/atm.2017.07.19.
- 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.
- 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: 39–43.
- Yildiz M., Tavlan A., Tuncer S., et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R. D.* 2006; 7: 43–52.
- Еременко А.А., Чернова Е.В. Лечение делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 5: 30–34. [Yeremenko A.A., Chernova Ye.V. Lecheniye deliriya v ranнем posleoperatsionnom iskusstve u kardiokhirurgicheskikh patsiyentov. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2014; 5: 30–34. (In Russ)]
- Еременко А.А., Чернова Е.В. Применение дексмететомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 5: 4–7. [Yeremenko A.A., Chernova Ye.V. Primeneniye deksmedetomidina dlya vnutrivennogo sedatel'stva i lecheniya v ranнем posleoperatsionnom budushchem u kardiokhirurgicheskikh patsiyentov. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2013; 5: 4–7. (In Russ)]
- Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН, 2009. [Shevchenko Yu.L., Gorokhovatskiy Yu.I., Azizova O.A., Zamyatin M.N. Sistemnyy vospalitel'nyy otvet pri ekstremal'noy khirurgicheskoy agressii. Moscow: RAYEN, 2009. (In Russ)]
- 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.
- Drummond J.C., Dao A. V., Roth D.M., et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology.* 2008; 108(2): 225–232.
- Prielipp R.C., Wall M.H., Tobin J.R., et al. Dexmedetomidine-induced sedation in Volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth. Analg.* 2002; 95(4): 1052–1059.
- Talke P., Tong C., Lee H.W., et al. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth. Analg.* 1997; 85(2): 358–364.
- Zhang Z., Ferretti V., Guntan I., et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α_2 adrenergic agonists. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 553–561.
- 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: 9–14.
- Abd-Elattief R.B., Mohamed H.K., Kotb H.I. Reactive Astroglisis in an Experimental Model of Fibromyalgia: Effect of Dexmedetomidine. *Cells Tissues Organs.* 2018; 205(2): 105–119. DOI: 10.1159/000488757.
- Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care.* 2009; 13(3): R75–R84.
- Бершадский Ф.Ф., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лухванцев В.В. Седация дексмететомидином сокращает сроки лечения делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45(8): 652–657. [Bershadskiy F.F., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Likhvantsev V.V. Sedatsiya deksmedetomidinom sokrashchayet sroki lecheniya s postradavshim s tyazheloy sochetannoy travmoy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 45(8): 652–657. (In Russ)]
- Valitalo P.A., Ahtola-Satila T., Wighton A., et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin. Drug Invest.* 2013; 33: 579–587.
- Lee S., Choi Y.S., Hong G.R., Oh Y.J. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia.* 2015; 70: 1052–1059.
- Козлов И.А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Неотлож. Мед.* 2013; 1: 22–32. [Kozlov I.A. Sovremennyye podkhody k sedatsii v ot-

- deleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii. Neotlozh. Med. 2013; 1: 22–32. (In Russ)]
28. Yoshikawa Y., Hirata N., Kawaguchi R., et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemic/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium. *Anesth. Analg.* 2017; 126(2): 443–452.
 29. Sun Y., Jiang C., Jiang J., et al. Dexmedetomidine protects mice against myocardium ischaemic/reperfusion injury by activating an A M PK/PI3K/Akt/eNO S pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44(9): 946–953.
 30. Yang Y.F., Peng K., Liu H., et al. Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by down regulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor κ B signalling pathway. *Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44(3): 353–361.
 31. Kunisawa T., Ueno M., Kurosawa A., et al. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J. Anesth.* 2011; 25: 818–822.
 32. Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J.A., et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009; 50: 206–217.
 33. Geng J., Qian J., Cheng H., et al. The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0152829.
 34. Kundra T.S., Nagaraja P.S., Singh N.G., et al. Effect of dexmedetomidine on diseased coronary vessel diameter and myocardial protection in percutaneous coronary interventional patients. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19(3): 394–398.
 35. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93: 382–394.
 36. Rui S., Hong-Tao T. Dexmedetomidine as a promising prevention strategy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2017; 21: 198.
 37. Cozzolino M., Franci A., Peris A., et al. Weaning from extracorporeal membrane oxygenation: experience with dexmedetomidine in seven adult ARDS patients. *Critical Care.* 2015; 19(Suppl. 1): P485.
 38. Constantin J.M., Momon A., Mantz J., et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2016; 35(1): 7–15.
 39. Fang X.Z., Gao J., Ge Y.L., et al. Network Meta-Analysis on the Efficacy of Dexmedetomidine, Midazolam, Ketamine, Propofol, and Fentanyl for the Prevention of Sevoflurane-Related Emergence Agitation in Children. *Am. J. Ther.* 2016; 23(4): e1032–e1042.
 40. Pasin L., Greco T., Feltracco P., et al. Dexmedetomidine as a Sedative Agent in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013; 8(12): e82913.

Поступила 05.10.2018