

**Дексмететомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор)**И. А. Козлов<sup>1</sup>, Т. В. Клыпа<sup>2</sup>, И. О. Антонов<sup>2</sup><sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского  
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2<sup>2</sup> ФНКЦ Федерального медико-биологического агентства России,  
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28**Dexmedetomidine as a Cardioprotector in Cardiac Surgery (Review)**Igor A. Kozlov<sup>1</sup>, Tatiana V. Klypa<sup>2</sup>, Igor O. Antonov<sup>2</sup><sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia,  
28 Orekhoviy Av., Moscow 115682, Russia

В данном обзоре литературы представили анализ публикаций, посвященных использованию селективного агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_2$ -АР) дексмететомидина в качестве кардиопротектора при кардиохирургических операциях. Кратко изложили исторические аспекты внедрения агонистов  $\alpha_2$ -АР в практику анестезиологии-реаниматологии. Проанализировали возможные механизмы кардиопротекторного действия дексмететомидина (центральный симпатолитиз, благоприятное влияние на для коронарного кровотока и уменьшение эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда, противовоспалительный и антиоксидантный эффект, предупреждение активации апоптоза). Проанализировали данные экспериментальных исследований, посвященных дексмететомидиновой кардиопротекции. Рассмотрели результаты клинических исследований, включая данные мета-анализов. Изложили данные о благоприятном влиянии дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода, включая снижение риска развития делирия, общие осложнения кардиохирургических вмешательств и летальность больных. Представили данные о кардиопротекторных свойствах дексмететомидина у хирургических больных, которым выполняют некардиальные вмешательства, особенно сосудистые, включая операции высокого риска на аорте. Выполнили сравнительный анализ результатов клинических исследований, изучавших дексмететомидиновую кардиопротекцию при операциях с искусственным кровообращением. Описали комплекс полезных фармакологических эффектов дексмететомидина при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических операций, в том числе у больных пожилого и старческого возраста. Сделали вывод, что дексмететомидиновая кардиопротекция в различных областях хирургии, несомненно, имеет хорошие перспективы.

**Ключевые слова:** дексмететомидин; адьювантная кардиопротекция; агонисты  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов; симпатолитиз; искусственное кровообращение; осложнения кардиохирургических операций

The literature review presents an analysis of publications on the use of a selective  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonist ( $\alpha_2$ -AR) dexmedetomidine as a cardioprotector in cardiac surgical interventions. It summarizes historical aspects of the introduction of  $\alpha_2$ -AR agonists in the intensive care practice. It analyzes possible mechanisms of the cardioprotective effect of dexmedetomidine (central sympatholysis, favorable effects on the coronary circulation and relief of the coronary steal syndrome in originally ischemized areas of the myocardium, anti-inflammatory and antioxidant effects, and prevention of apoptosis activation). Data from experimental studies of dexmedetomidine cardioprotection were analyzed. Results of clinical studies, including data of meta-analyses, were discussed. It dwells on data on the favorable effect of dexmedetomidine on various parameters of the postoperative period, including a decreased risk of delirium, general complications of cardiac surgical interventions, and the mortality rate in patients. It presents data on cardioprotective properties of dexmedetomidine in surgical patients who undergo non-cardiac interventions, particularly vascular ones, including high risk surgeries in the aorta. A comparative analysis of results of clinical trials studying the dexmedetomidine cardioprotection during surgeries with extracorporeal circulation was performed. A range of pharmacological effects of dexmedetomidine during anesthesiological support of cardiac surgeries, including those in elderly and senile patients, was described. It has been concluded that the dexmedetomidine cardioprotection in the various fields of surgery is obviously very promising.

**Keywords:** dexmedetomidine; adjuvant cardioprotection;  $\alpha_2$ -adrenergic receptors agonists; sympatholysis; extracorporeal circulation; complications of cardiac surgery

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-46-63

Адрес для корреспонденции:

Игорь Козлов  
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

Igor Kozlov  
E-mail: iakozlov@mail.ru

## Введение

Проблема кардиопротекции в кардиохирургии и кардиоанестезиологии имеет непреходящую научно-практическую актуальность [1]. Наиболее разработанным вариантом интраоперационной защиты миокарда является кардиоплегия. При запросе «кардиоплегия» PubMed предлагает более 15 тысяч ссылок на исследования, выполненные в 1955–2016 гг. Причем в последние годы интерес к проблеме не только не стихает, но возрастает: в 1986 г. было опубликовано 297 работ, в 2005 – 326, а в 2014 – уже 544. В недавно опубликованном детальном обзоре [2], посвященном кардиоплегии, авторы приводят историю метода, указывая, что он берет начало еще в 1883 г., когда S. Ringer продемонстрировал мощное кардиодепрессивное действие ионов  $K^+$ . Развитие принципов защиты сердца во время кардиохирургических операций началось в 1950-х годах, когда D. G. Melrose и соавт. описали «плановую» остановку сердца с помощью гиперкалиемической крови [3], а C. R. Lam и соавт. [4] ввели термин «кардиоплегия», описав ацетилхолиновую остановку сердца при коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). 1960–1970-е годы ознаменовались активными исследованиями в области холодовой и фармакологической защиты миокарда [2], тем не менее полного удовлетворения результаты применения различных методов не обеспечили.

В 1972 г. D. A. Cooley и соавт. [5] описали тяжелое реперфузионное повреждение миокарда, клиническую картину которого образно назвали «каменное сердце». В этом же номере журнала была опубликована статья A. M. Katz и M. Tada [6], заголовок которой можно перевести как «Каменное сердце»: вызов биохимии». К настоящему времени накоплен огромный массив научно-практической информации, касающейся проблемы защиты миокарда оперируемого сердца. Существенно расширились представления о патофизиологии и биохимии ишемически-реперфузионного повреждения сердечной мышцы [7–10]. Сформулированы принципы кардиоплегии, которые должны обеспечить максимально надежную профилактику ишемически-реперфузионных нарушений в миокарде [11, 12]: уменьшение потребности в кислороде, уменьшение перегрузки ионами кальция, уменьшение отека, поддержание доставки и использования субстратов, оптимизация метаболизма. Несмотря на разработку и внедрение различных прописей кардиоплегических растворов, использование усовершенствованных вариантов их доставки к миокарду, оптимизацию температурного режима последнего, в отдельных клинических ситуациях максимально эффективной профилактики последствий ишемии-репер-

## Introduction

The problem of cardioprotection in cardiac surgery and cardiac anesthesiology has permanent scientific and practical relevance [1]. Cardioplegia is the most well-developed option of the intraoperative myocardial protection. The PubMed search request «cardioplegia» offers more than 15 thousand links to studies performed from 1955 until 2016. At that, the interest to the problem has not decreased; on the contrary, it has been increasing; in 1986, 297 works were published, while in 2005 there were 326 works and already 544 publications in 2014. In a recently published detailed review [2] on cardioplegia the authors presented the history of the method and mentioned that it dated back to 1883, when S. Ringer demonstrated a potent cardiodepressive effect of  $K^+$  ions. The development of principles for the heart protection during cardiac surgeries began in 1950s, when the D. G. Melrose et al. described a «routine» cardiac arrest using hyperkalemic blood [3], and C. R. Lam et al. [4] introduced the term «cardioplegia» by describing the acetylcholine cardiac arrest during correction of a congenital heart defect using extracorporeal circulation (EC). 1960s and 1970s were marked by active researches in the field of cold and pharmacological myocardial protection [2], however, application of different techniques have failed to provide satisfactory results.

In 1972, D. A. Cooley et al. [5] described a severe reperfusion damage of myocardium, whose clinical presentation was metaphorically called a «stone heart». The same issue of the magazine published an article by A. M. Katz и M. Tada [6] entitled «The «stone heart»: a challenge to the biochemist.» A great amount of theoretical and practical information related to the myocardial protection during cardiac surgeries has been accumulated to date. The view on the pathophysiology and biochemistry ischemic reperfusion damage of the myocardium has expanded greatly [7–10]. Principles of cardioplegia were formulated, which should provide the most reliable prevention of ischemic-reperfusion myocardial damage [11, 12]: reducing the need for oxygen, reducing the overload of calcium ions, reducing swelling, maintaining the delivery and use of substrates, metabolic optimization. Despite the development and introduction of various formulations of cardioplegic solutions, the use of improved versions of their delivery to the myocardium, and optimization of myocardial temperature regime, maximum possible effective prevention of effects of ischemic-reperfusion in certain clinical situations could not be reached [12]. That is why the possibility of additional pharmacological (adjuvant) cardioprotection provided by different drugs that are (less often) or are not a component of cardioplegic solutions has been always attracting the attention of clinicians. The use

фузии достичь не удается [12]. Именно поэтому возможности дополнительной фармакологической (адьювантная) кардиопротекции, обеспечиваемой теми или иными лекарственными средствами, не входящими или входящими (реже) в состав кардиоплегических растворов, постоянно привлекают внимание клиницистов. Особенно актуально использование таких адьювантных кардиопротекторов в тех клинических ситуациях, когда традиционные меры защиты миокарда затруднены или не достаточно эффективны.

Одним из первых обратил внимание на возможные сложности защиты миокарда, детерминированные его гипертрофией и поражением коронарных артерий, D. A. Cooley, который с своими коллегами в 1975 г. писал [13]: «Каменное сердце» осложняет только аортальное протезирование и/или коронарное шунтирование. Предрасполагающие факторы — хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда и/или окклюзионное поражение коронарных артерий». Эти же авторы предложили улучшать защиту миокарда с помощью «внутривенного введения пропранолола перед пережатием аорты», т.е., по сути, использование меры адьювантной кардиопротекции. Для последней в настоящее время рассматривают использование различных препаратов, в частности  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, ингаляционных анестетиков, левосимендана, фосфокреатина и ряда других препаратов [14–18].

Широко обсуждаемым направлением периоперационной кардиопротекции является использование агонистов  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов ( $\alpha_2$ -АР). Интерес анестезиологов-реаниматологов к назначению клонидина [19, 20] сменился определенным разочарованием, обусловленным целым рядом побочных эффектов этого препарата [21, 22]. Кроме того, рутинное использование клонидина в настоящее время представляется проблематичным, так как этот препарат классифицируется как гипотензивное средство. Использование его внутривенной формы считают показанным только при гипертонических кризах, т.е. его назначение в анестезиологии-реаниматологии ограничено лечением больных гипертонической болезнью.

В последние годы интерес к лекарственным средствам этой группы существенно возрос в связи с внедрением клиническую практику дексметомидина [23, 24]. Этот высоко селективный агонист  $\alpha_2$ -АР, исходно предназначенный для седации, завоевывает все большую популярность в качестве органопротектора и адьюванта при кардиохирургических операциях [25–28].

Кардиопротекция за счет периоперационного назначения дексметомидина в отечественной клинической практике также может иметь перспективы, так как в 2016 г. использование препарата разрешено в отделениях анестезиологии.

of such adjuvant cardioprotectors is particularly important in those clinical situations where traditional measures of myocardial protection are difficult to use or are not effective enough.

D. A. Cooley was one of the first researchers who paid attention to potential difficulties in myocardial protection determined by its hypertrophy and injury of coronary arteries and wrote with his colleagues in 1975 [13]: «Stone heart has occurred only during aortic valve replacement and/or coronary artery bypass procedures. Predisposing factors are chronic congestive heart failure and myocardial hypertrophy with fibrosis secondary to longstanding aortic valve disease and/or coronary artery occlusive disease.» These authors has also proposed to improve the cardioprotection by means of an «i.v. bolus of propranolol just prior to aortic occlusion», i.e. to use an adjuvant cardioprotection. The use of various drugs, particularly the  $\alpha_1$ -blockers, inhaled anesthetics, levosimendan, phosphocreatine, and a number of other drugs is being considered for the latter [14–18].

The use of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors agonists ( $\alpha_2$ -AR) is a widely discussed option of the perioperative cardioprotection. The interest of anesthesiologists and resuscitation specialists to the prescription of clonidine [19, 20] was replaced by a certain disappointment resulting from a number of side effects of this drug [21, 22]. In addition, the routine use of clonidine is currently problematic, since this drug is classified as a hypotensive agent. It is believed that its intravenous form should be prescribed for hypertonic crisis alone, i.e. its prescription in anesthesiology and reanimatology is limited to the treatment of patients with essential hypertension.

The interest to medicines of this group has increased significantly recently due to the introduction of dexmedetomidine in the clinical practice [23, 24]. This highly selective  $\alpha_2$ -AR agonist originally intended for sedation is gaining in popularity as an organ protector and an adjuvant during cardiac surgical surgeries [25–28].

Cardioprotection due to perioperative prescription of dexmedetomidine in the national clinical practice can also have prospects, because the use of the drug in the ICU has been allowed in 2016.

The above information prompted the authors to analyze in details the cardioprotective effects of dexmedetomidine in an experiment and in the clinical practice. Physiology of  $\alpha_2$ -AR, mechanism of action and pharmacological effects of  $\alpha_2$ -AR agonists, as well as their clinical application for sedation were analyzed in detail earlier [23, 24]. Therefore we only briefly recap the main principles.

**The mechanism of action of dexmedetomidine.** Central presynaptic receptors regulating the central sympathetic activity and peripheral noradrenaline excretion are the main points of applica-

Изложенное побудило авторов более детально проанализировать кардиопротекторные эффекты дексмететомидина в эксперименте и в клинике. Физиология  $\alpha_2$ -АР, механизм действия и фармакологические эффекты агонистов  $\alpha_2$ -АР, а также особенности их клинического применения с целью седации подробно проанализированы ранее [23, 24]. Поэтому ниже лишь коротко напомним основные положения.

#### Механизм действия дексмететомидина.

Основной точкой приложения эффекта  $\alpha_2$ -адренергических агонистов являются центральные пресинаптические рецепторы, регулирующие центральную симпатическую активность и периферическое выделение норадреналина.  $\alpha_2$ A-АР в центральной нервной системе (ЦНС) преимущественно расположены в голубом пятне (ядро в стволе головного мозга на уровне моста). Кроме того, они выявлены в других ядрах ствола, в коре больших полушарий, в целом ряде подкорковых структур, в мозжечке и др. [29]. Основными эффектами агонистического воздействия на  $\alpha_2$ -АР в ЦНС являются [30, 31]: ингибирующее действие на выброс нейротрансмиттеров, прежде всего норадреналина, гиперполяризация мембран, ингибирование аденилатциклазы, уменьшение накопления циклического аденозинмонофосфата, в результате чего угнетается фосфорилирование регуляторных белков.

Наиболее значимым фармакодинамическим эффектом дексмететомидина является седативный, в основе которого лежит активация  $\alpha_2$ -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 [32, 33]. В этой связи важно, что голубое пятно является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции процессов сна-бодрствования [33].

Механизм седативного эффекта агонистов  $\alpha_2$ -АР принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны: седация, вызываемая дексмететомидином, напоминает 2-ю стадию естественного сна без медленных движений глазных яблок [32, 33].

Агонисты  $\alpha_2$ -АР потенциально способны вызывать не только седацию, но и многочисленные рецептор-зависимые эффекты в различных системах организма. При использовании терапевтических доз дексмететомидина наиболее отчетливо проявляются действие на ЦНС и на сердечно-сосудистую систему. Остальные эффекты выраже-

tion of the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist.  $\alpha_2$ A-AR in the central nervous system (CNS) is predominantly located in the locus coeruleus (nucleus in the brainstem at the level of the pons). In addition, they were identified in other nuclei of the brainstem, in the cortex of cerebrum, in a number of subcortical structures, in the cerebellum, etc. [29]. The main agonistic effects on the  $\alpha_2$ -AR in the central nervous system include the following [30, 31]: inhibitory effect on the release of neurotransmitters, particularly noradrenaline, hyperpolarization of membranes, inhibition of adenylate cyclase, reduced accumulation of cyclic adenosine monophosphate resulting in suppressed phosphorylation of regulatory proteins.

A sedative effect is the most significant pharmacodynamic effect of dexmedetomidine, which is based on activation of the  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the locus coeruleus of the brainstem, resulting in opening of transmembrane potassium channels and hyperpolarization of membranes of noradrenergic neurons. At the same time, the inhibition of N-type calcium channel blocks the presynaptic release of norepinephrine [32, 33]. In this regard, it is important that locus coeruleus is a part of the reticular formation, which contributes greatly to the regulation of processes of sleep and wakefulness [33].

The mechanism of the sedative effect of  $\alpha_2$ -AR agonists differs fundamentally from the pharmacodynamic effects of benzodiazepines and propofol, based on effects on GABAergic neurons: sedation caused by dexmedetomidine is similar to that of the 2nd stage of natural sleep without slow movements of eyes [32, 33].

$\alpha_2$ -AR agonists can potentially cause not only sedation, but also numerous receptor-dependent effects in various systems of the body. The use of therapeutic doses of dexmedetomidine demonstrate most clearly the effect on the central nervous system and the cardiovascular system. Other effects are mild thus determining the possibility of a wider use of the drug without a great risk of adverse reactions [28, 34–36].

**Dexmedetomidine cardioprotection in an experiment.** Possible mechanisms of the development of the cardioprotective effect of dexmedetomidine were well studied by experimental trials. The design of the latter differs, but the drug property to reduce myocardial ischemia lesion area and enhance the potential of its recovery in coronary reperfusion draws close attention of authors. First of all, researchers noted that the cardioprotection can be achieved through sympatholysis and systemic hemodynamic effects of the drug and has a beneficial effect on the oxygen balance of the myocardium [37]. Potentially beneficial hemodynamic effects of sympatholysis are evident when dexmedetomidine is used in anesthesia as an adjuvant [38, 39]. It is in the experimental studies when the expediency of includ-

ны незначительно, что определяет возможность широкого использования препарата без большого риска нежелательных реакций [28, 34–36].

**Дексмететомидиновая кардиопротекция в эксперименте.** Возможные механизмы развития кардиопротекторного эффекта дексмететомидина хорошо изучены путем экспериментальных исследований. Дизайн последних различен, однако основной интерес авторов привлекает свойство препарата уменьшать область поражения миокарда при ишемии и расширять возможности его восстановления при коронарной реперфузии. Прежде всего, отметили, что кардиопротекция может достигаться за счет симпатолитического и системных гемодинамических эффектов препарата, благоприятно сказывающихся на кислородном балансе сердечной мышцы [37]. Потенциально полезные гемодинамические последствия симпатолитического отчетливо проявляются при использовании дексмететомидина как адьюванта анестезии [38, 39]. Именно в экспериментальных исследованиях была обоснована целесообразность включения препарата в схемы анестезии.

При сравнении влияния различных дозировок дексмететомидина на кровообращение у животных в течение анестезии изофлюраном установили, что низкие дозировки препарата (0,5 мкг/кг в течение 6 мин с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/ч на фоне введения 1,3 MAC изофлюрана) не изменяют сердечный выброс и кислородотранспортную функцию, снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличивают артериальное давление (АД), центральное венозное давление и работу левого желудочка [38]. На аналогичной экспериментальной модели показали дозозависимое урежение ЧСС при стабильных АД, сердечном выбросе и общем периферическом сосудистом сопротивлении [40].

Выполнены углубленные экспериментальные исследования, направленные на выяснение эффекторных механизмов влияния дексмететомидина на гемодинамику. Было установлено, например, что исходная брадикардия после начала введения препарата опосредуется через барорефлекторные механизмы, также снижение ЧСС может быть обусловлено центральным угнетением симпатической системы. Артериальная гипотензия при этом может быть обусловлена периферическими сосудистыми эффектами, включая стимуляцию пресинаптических  $\alpha_2$ -АР, а не только центральной симпатической депрессией [41].

При введении дексмететомидина описана профилактика гипердинамического ответа на хирургическую агрессию [40]. Интегральной характеристикой кардиопротекторных свойств препарата является снижение количества сердечно-сосудистых осложнений при послеоперационном восстановлении животных, если в схеме анестезии использовался дексмететомидин [42].

ing the drug in anesthesia schemes has been confirmed.

Comparison of the effect of different dosages of dexmedetomidine on blood circulation in animals during isoflurane anesthesia demonstrated that low doses (0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  over 6 min with subsequent infusion of 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  on the background of introduction of 1.3 MAC isoflurane) did not change cardiac output and the oxygen delivery function, reduced the heart rate (HR), increased blood pressure (BP), central venous pressure and the work of the left ventricle [38]. A dose-dependent HR deceleration with a stable BP, cardiac output, and overall peripheral vascular resistance has been demonstrated in a similar experimental model [40].

Detailed experimental studies aimed to specify the effector mechanisms of the dexmedetomidine effect on hemodynamics were performed. For example, it was found that the baseline bradycardia after the beginning of drug administration was mediated through baroreflexor mechanisms; the reduced HR may also be due to inhibition of the central sympathetic system. At that, arterial hypotension may be caused by peripheral vascular effects including stimulation of presynaptic  $\alpha_2$ -AR, not by central sympathetic depression alone [41].

The prevention of the hyperdynamic response to the surgical aggression has been described after administration of dexmedetomidine [40]. Reduction of the number of cardiovascular complications in the postoperative recovery of animals is an integral feature of the cardioprotective properties of the drug, if dexmedetomidine was used in anesthesia [42].

The experiment demonstrated that dexmedetomidine causes specific changes of the coronary circulation in the ischemized heart by redistributing it in endocardial layers of the myocardium, retaining perfusion of ischemized areas and reducing the oxygen deficit [43, 44]. It can be explained by the fact that  $\alpha_2$ -AR-mediated coronary vasoconstriction in the non-ischemized areas of the myocardium is more severe than that in ischemized ones, where it is weakened by vasodilation caused by local autoregulation factors [45]. Therefore, dexmedetomidine can significantly reduce or even eliminate the effect of coronary steal syndrome in ischemized areas of the heart muscle.

Experiments on the isolated heart model show that dexmedetomidine administered before ischemia protects from ischemic-reperfusion damage. The cardioprotective effect manifests itself through a significantly better recovery of the left ventricular function after reoxygenation. It is believed that this effect is receptor-dependent, so cardioprotection disappears after introduction of  $\alpha_2$ -AR antagonist called yohimbine [46]. Experiments in the isolated heart model also confirmed the decrease of the size of the myocardial infarction area on the background of the

В эксперименте показано, что дексмететомидин вызывает в ишемизированном сердце специфические изменения коронарного кровотока, перераспределяя его в эндокардиальные слои миокарда, сохраняя перфузию ишемизированных зон и снижая кислородный дефицит [43, 44]. Этот факт можно объяснить тем, что  $\alpha_2$ -АР-опосредованная коронарная вазоконстрикция в неишемизированных зонах миокарда выражена в большей степени, чем в ишемизированных, где ослабляется вазодилатацией, которую вызывают факторы местной ауторегуляции [45]. Таким образом, дексмететомидин может значительно уменьшать или даже ликвидировать эффект коронарного «обкрадывания» ишемизированных участков сердечной мышцы.

На модели изолированного сердца показано, что дексмететомидин, введенный до периода ишемии, защищает от ишемически-реперфузионного повреждения. Кардиопротекторный эффект проявляется достоверно лучшим восстановлением функции левого желудочка после реоксигенации. Полагают, что данный эффект является рецептор-зависимым, так кардиопротекция исчезает при введении антагониста  $\alpha_2$ -АР йохимбина [46]. Также, на модели изолированного сердца, было доказано уменьшение размеров зоны инфаркта миокарда на фоне введения дексмететомидина, причем этот процесс носил дозозависимый характер [47].

Прямое протекторное действие дексмететомидина в условиях реперфузии ишемизированного миокарда показано в ряде исследований. Особенно подчеркивается эффективность заблаговременного введения дексмететомидина до наступления ишемии миокарда. Показано, что интракоронарная инфузия препарата значительно улучшает контрактильность в зоне ишемии и последующей реперфузии дозозависимым образом, а также подавляет увеличение концентрации норадреналина в плазме после реперфузии. Более того, дексмететомидин продемонстрировал выраженные антиаритмические свойства на этапе постишемической реперфузии. Полагают, что эти проявления кардиопротекции развивались за счет прямого воздействия на миокард, а не в результате центральных эффектов препарата [48].

Еще одно экспериментальное исследование продемонстрировало эффективность дексмететомидина в торможении процесса апоптоза клеток миокарда. Возможным эффекторным механизмом является рецептор-опосредованная активация сердечных киназ. Нужно отметить, что кардиопротекторные свойства большинства препаратов связаны с активацией сигнальных путей, направленных на выживание клетки. В том числе всегда при развитии ишемии-реперфузии активируются такие ферменты как протеинкина-

introduction of the dexmedetomidine, and the process was dose-dependent [47].

A direct protective action of dexmedetomidine in reperfusion of ischemized myocardial is shown in a number of studies. The efficiency of early introduction of dexmedetomidine before the onset of myocardial ischemia is especially emphasizes. It has been demonstrated that the intracoronary drug infusion improves the contractility in the area of ischemia and the subsequent reperfusion in a dose-dependent manner, and also suppresses the increase of norepinephrine plasma concentration after reperfusion. Moreover, dexmedetomidine demonstrated antiarrhythmic properties at the stage of postischemic reperfusion. It is believed that these manifestations of cardioprotection have developed due to the direct impact on the myocardium, rather than as a result of systemic effects of the drug [48].

Another experimental study demonstrated the effectiveness of dexmedetomidine in inhibition of apoptosis of myocardial cells. Receptor-mediated activation of cardiac kinases is a possible effector mechanism. It should be noticed that the cardioprotective properties of most drugs are associated with the activation of signaling pathways aimed at cell survival. At that, such enzymes as protein kinase B, mitogen-activated protein kinase, endothelial NO-synthase are activated during ischemia-reperfusion, but the degree of this activation is usually not sufficient for the implementation of the cardioprotective effect. Dexmedetomidine is a pharmacological agent causing a receptor-mediated activation of cardiac kinases [49].

The inhibiting effect on the expression of caspase-12 and glucose-regulating protein 78 (GPR78) is one of possible cardioprotective mechanisms of dexmedetomidine. Caspase-12 contributes to cell damage, primarily through due to the development of dysfunction of the endoplasmic reticulum (EPR) and is activated as a result of the EPR-stress in acute pathological conditions; it is one of the mechanisms that increase cell resistance to adverse conditions. However, the prolongation of the EPR-stress can lead to further release of GPR78, caspase-7, caspase-12, and progression of apoptosis of myocardial cells. It is the activation of caspase-12 is the triggering factor of apoptosis, and contributes significantly to the cell death [50, 51].

The experiment demonstrated and confirmed anti-inflammatory properties of dexmedetomidine. In particular, it was shown that the drug reduced leukocytosis, as well as production of the tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and cyclo-oxygenase-2. There are also signs of the influence of dexmedetomidine on level of interleukin (IL) -6. The suppressive effect of dexmedetomidine may be caused by inhibition of the nuclear factor kappa B-, a universal transcription factor controlling the expression of the

за В, митоген-активируемая протеинкиназа, эндотелиальная NO-синтаза, но степень этой активации обычно недостаточна для осуществления кардиопротекторного эффекта. Дексмететомидин является фармакологическим агентом, приводящим к рецептор-опосредованной активации сердечных киназ [49].

Одним из возможных кардиопротекторных механизмов дексмететомидина является его ингибирующее влияние на экспрессию каспазы-12 и глюкозо-регулирующего белка 78 (GPR78). Каспаза-12 играет важную роль в повреждении клетки, в первую очередь, за счет развития дисфункции эндоплазматического ретикула (ЭПР) и активируется вследствие ЭПР-стресса, который в острых патологических состояниях является одним из механизмов, повышающих устойчивость клетки к неблагоприятным условиям. Однако удлинение ЭПР-стресса может привести к дальнейшему высвобождению GPR78, каспазы-7, каспазы-12 и прогрессированию апоптоза клеток миокарда. Именно активация каспазы-12 является пусковым фактором апоптоза и играет ключевую роль в процессе гибели клетки [50,51].

В эксперименте выявлены и подтверждены противовоспалительные свойства дексмететомидина. В частности, было показано, что препарат уменьшает лейкоцитоз, а также продукцию туморнекротического фактора  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и циклооксигеназы-2. Также существуют указания о влиянии дексмететомидина на уровень интерлейкина (IL)-6. Супрессивный эффект дексмететомидина может быть обусловлен ингибированием ядерного фактора карра В — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Противовоспалительный эффект может быть основой для еще одного механизма кардиопротекции, особенно на фоне системной воспалительной реакции [52, 53].

Показано, что дексмететомидин уменьшает выраженность проокислительных процессов и перекисного окисления липидов при ишемии-реперфузии. В частности, уменьшается содержание в ткани сердца малонового диальдегида и супероксиддисмутазы [52]. В указанных экспериментальных исследованиях отметили противовоспалительные и антиоксидантные свойства дексмететомидина.

Наряду с кардиопротекторными свойствами, у экспериментальных животных были изучены седативные и анальгетические свойства препарата, его влияние на гемодинамику и дыхание [54–56]. Важным свойством дексмететомидина, как компонента анестезии в эксперименте, явилось снижение дозировок других анестетических препаратов на фоне более стабильной глубины анестезии и ускоренного постнаркозного восстановления животных [42, 56].

Объектом исследований в экспериментальной и ветеринарной медицине являются и другие

immune response genes, apoptosis, and the cell cycle. The anti-inflammatory effect could be the basis for another mechanism of cardioprotection, particularly in the case of underlying systemic inflammatory reaction [52, 53].

It has been demonstrated that dexmedetomidine reduces the severity of pro-oxidizing processes and lipid peroxidation in ischemia-reperfusion. In particular, the malonic dialdehyde and superoxide dismutase levels in heart tissue decrease [52]. In these experimental studies, anti-inflammatory and antioxidant properties of dexmedetomidine were demonstrated.

In addition to the cardioprotective properties, sedative and analgesic properties of the product and its effects on hemodynamics and respiration were studied in experimental animals [54–56]. Reduction of dosages of other anesthetic drugs on the background of a more stable depth of anesthesia and accelerated postanesthetic recovery of animals became an important characteristic of dexmedetomidine as a component of anesthesia in the experiment [42, 56].

Other organ protective effects of dexmedetomidine, its positive effects on the neurological and kidney function are the objects of research in experimental and veterinary medicine [57, 58]. Reduction in inflammation and relief of oxidative distress manifestation in lung tissue during ischemic-reperfusion damage on the backdrop of the drug introduction were also demonstrated [59].

**Dexmedetomidine cardioprotection in non-cardiac surgical interventions.** Surgical aggression increases the tone of the sympathetic nervous system, which manifests itself through hypercatecholaminemia, episodes of arterial hypertension and tachycardia, hypercoagulation and hyperthermia. These changes predispose to myocardial ischemia, particularly in patients with coronary artery disease (CAD) with reduced coronary reserve, increase the risk of myocardial infarction and severe postoperative complications [60]. Shortly after the introduction of dexmedetomidine in the clinical practice, its prescription has been considered as a prevention of such complications. In the non-cardiosurgical practice, especially in vascular surgery, the cardioprotective effects of dexmedetomidine are undoubtful and confirmed by various studies, including the meta-analyses.

The largest of the presented analyses have demonstrated similar results in the perioperative application of  $\alpha_2$ -AR agonists, including dexmedetomidine in non-cardiosurgical patients. Meta-analyses included: 1) 31 studies (4578 patients), 2) 23 studies (3395 patients), 3) 20 studies (840 patients), 4) a large analysis, summarizing randomized trials from the MEDLINE and Cochrane database from 1980 until 2006. They confirmed that dexmedetomidine reduced the overall mortality, the incidence of

органопротекторные свойства дексмететомидина, его положительное влияние на неврологическую и почечную функции [57, 58]. Показаны также снижение воспаления и уменьшение проявления оксидативного дистресса в ткани легких при их ишемически-реперфузионном повреждении на фоне введения препарата [59].

**Дексмететомидиновая кардиопротекция при некардиохирургических оперативных вмешательствах.** Хирургическая агрессия повышает тонус симпатической 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 инфаркта миокарда и тяжелых послеоперационных осложнений [60]. Вскоре после введения десмететомидина в клиническую практику его назначение стали оценивать в качестве меры профилактики таких осложнений. В некардиохирургической практике, особенно, в сосудистой хирургии, кардиопротекторные эффекты дексмететомидина не вызывают сомнений и подтверждены различными исследованиями, включая мета-анализы.

Самые крупные из представленных анализов продемонстрировали сходные результаты периоперационного применения агонистов  $\alpha_2$ -АР, в том числе дексмететомидина, у некардиохирургических больных. Мета-анализы, включившие: 1) 31 исследование (4578 больных), 2) 23 исследования (3395 больных), 3) 20 исследований (840 больных), 4) крупный анализ, обобщивший рандомизированные исследования из MEDLINE и базы данных Кохрейна с 1980 до 2006 — подтвердили, что дексмететомидин достоверно уменьшает общую летальность, частоту развития ишемии миокарда в послеоперационном периоде, кардиальную летальность, частоту развития нефатальных острых инфарктов миокарда, демонстрируют благоприятное воздействие на гемодинамику при некардиохирургических вмешательствах [60–63].

В хорошо организованных рандомизированных клинических исследованиях были получены данные о том, что у некардиохирургических больных дексмететомидин уменьшает уровень норэпинефрина в крови, потребность миокарда в кислороде [64, 65], а также плазменное содержание МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ), тропонина I, IL-6 и гликогенфосфориллазы ВВ [66].

В качестве одного из механизмов дексмететомидиновой кардиопротекции можно рассматривать и эффективное подавление стресса, доказанное на различных клинических моделях: снижение выраженности гипердинамической реакции и риска нарушений ритма при интубации

myocardial ischemia in the postoperative period, cardiac mortality, the incidence non-fatal acute myocardial infarctions, demonstrated a beneficial effect on hemodynamics in non-cardiac surgical interventions [60–63].

Well-designed randomized clinical studies demonstrated that dexmedetomidine reduced the noradrenaline blood levels, the myocardium oxygen requirements [64, 65], as well as plasma concentrations of MB creatinine phosphokinase (CPK MB), troponin I, IL-6 and glycogen phosphorylase BB in non-cardiac patients [66].

Effective suppression of stress confirmed in various clinical models may be considered one of the mechanisms of dexmedetomidine cardioprotection: reduction of severity of the hyperdynamic reaction and the risk of arrhythmias during tracheal intubations and surgical stress [67], ensuring stable anesthesia in combination with or without regional anesthesia for high risk patients and [68] newly identified property of the drug to reduce the level of glucose in stress hyperglycemia [69].

**Dexmedetomidine cardioprotection in cardiac surgery.** At present, there are studies describing a positive effect of dexmedetomidine on the stability of the cardiovascular system during cardiosurgical interventions [26, 70]. In various studies prescription of dexmedetomidine in surgeries with extracorporeal circulation for the coronary artery disease (CAD), a number of positive effects which can result in cardioprotection was determined: decrease of noradrenaline blood level, reduction of circulatory responses to tracheal intubation and surgical stimuli, prevention of episodes of tachycardia and hemodynamic instability [71–73].

However, data on the implementation of the cardioprotective effect of dexmedetomidine in assessment of clinical endpoints of the cardiosurgical treatment are still quite ambiguous. A meta-analysis (2003) has identified a reduced risk of myocardial ischemia due to of  $\alpha_2$ -AR, including dexmedetomidine without any effect on the risk of myocardial infarction and mortality in cardiosurgical patients [62]. An expanded cohort study demonstrated a reduced overall risk of complications and mortality after myocardial revascularization with extracorporeal circulation and did not demonstrate a reduced incidence of myocardial infarctions. The authors examined 1134 cardiosurgical patients and demonstrated that prescription of dexmedetomidine right after discontinuation of the extracorporeal circulation and its administration for the next 24 hours reduced hospital (from 4.59 to 1.23%), 30-daily (from 5.12 to 1.76%) and one-year (from 7.95 to 3.17%) mortality and reduced the incidence of postoperative complications [74]. Similar data were obtained in a cohort study which analyzed the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant of general



трахеи и хирургическом стрессе [67], обеспечение стабильного течения анестезии в комбинации или без регионарной анестезии для больных высокого риска [68] и вновь выявленное свойство препарата снижать уровень глюкозы при стрессовой гипергликемии [69].

**Дексмететомидиновая кардиопротекция в кардиохирургии.** В настоящее время существуют исследования, описывающие позитивное влияние дексмететомидина на стабильность сердечно-сосудистой системы при кардиохирургических вмешательствах [26,70]. В различных исследованиях, посвященных назначению дексмететомидина при операциях с ИК по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), был отмечен целый ряд положительных эффектов, которые могут результативаться в кардиопротекции: снижение содержания в крови норадреналина, уменьшение реакций системы кровообращения на интубацию трахеи и хирургические стимулы, профилактика эпизодов нестабильности гемодинамики и тахикардии [71–73].

Однако, данные о реализации кардиопротекторного эффекта дексмететомидина при изучении клинических «конечных точек» кардиохирургического лечения остаются не вполне однозначными. Мета-анализ 2003 г. выявил у кардиохирургических больных снижение риска ишемии миокарда в результате использования  $\alpha_2$ -АР, включая дексмететомидин, без влияния на риск развития инфаркта миокарда и летальность [62]. Развернутое когортное исследование, констатирующее снижение общего риска осложнений и летальности после реваскуляризации миокарда с ИК, не показало уменьшения частоты инфарктов миокарда. Авторы обследователи 1134 кардиохирургических больных и продемонстрировали, что назначение дексмететомидина, начиная с момента окончания ИК и далее в течение 24 ч снижает госпитальную (с 4,59 до 1,23%), 30-суточную (с 5,12 до 1,76%) и годовую (с 7,95 до 3,17%) летальность, а также уменьшает общую частоту послеоперационных осложнений [74]. Сходные данные получены в когортном исследовании, проанализировавшем эффективность применения дексмететомидина в качестве адьюванта общей анестезии при операциях с ИК по поводу ИБС или клапанных пороков сердца [28]. При использовании препарата авторы описали уменьшение частоты неврологических осложнений и случаев удлинения госпитализации, а также снижение 30-суточной летальности. Однако указаний на клинические или лабораторные проявления специфической кардиопротекции в этих исследованиях нет.

В одном из целенаправленных исследований у больных ИБС, оперируемых с ИК и кардиopleгической остановкой сердца, введение дексмететомидина

during surgeries with extracorporeal circulation for CAD or valve heart defects [28]. The authors described the reduction of incidence of neurological complications and cases of prolongation of hospitalization, as well as a reduction of the 30-day mortality due to the use of the drug. However, no signs of clinical or laboratory manifestations of specific cardioprotection has been demonstrated in these studies.

In one of the targeted studies in CAD patients operated with EC and cardioplegic heart arrest, administration of dexmedetomidine did not provide significant differences from placebo in the degree of postoperative increase of CPK MB and cardiac troponin T [75]. In another, the authors described a significantly smaller increase in troponin T after myocardial revascularization with EC using general anesthesia on the basis of racemic ketamine and dexmedetomidine vs. sevoflurane-sufentanil anesthesia [76]. A well-designed modern study based on assessment of the dynamics of Troponin I, CPK MB and markers of renal damage demonstrated distinct cardioprotective and nephroprotective effects of the drug that was administered 5 min prior to EC and continued for 6 h [77].

As it has been noticed above, dexmedetomidine is a drug with anti-inflammatory properties. Obtained clinical data on the systemic anti-inflammatory effect of the drugs in surgeries with extracorporeal circulation. It has been demonstrated that dexmedetomidine infusion during EC reduces post-perfusion increase of plasma concentrations of an inflammatory mediator of DNA-bound protein HMGB1 and Interleukin-6 [78]. Prescription of the drug reduces the growth of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and interferon  $\gamma$  after the extracorporeal circulation using a mini-circuit [79]. The anti-inflammatory effects of dexmedetomidine may be significant for organ protection, in general, and cardioprotection, in particular. Researchers who demonstrated a certain parallelism between the manifestations of cardio- and nephroprotection and decreased levels of proinflammatory IL-1 and TNF- $\alpha$  [77] expressed a similar opinion.

Numerous data were published on the hemodynamic effects of the drug that indirectly demonstrate its cardioprotective properties. Almost all researchers point to a lower heart rate when comparing dexmedetomidine with other sedatives [36, 80–83]. On the other hand, there is a risk of bradycardia [83, 84].

The contribution of dexmedetomidine to the prevention of postoperative atrial fibrillation which is described in some studies and not described in others remains unclear [34, 83, 84]. The same meta-analyses demonstrated a significant reduction in the risk of ventricular tachycardia [34, 84]. A more than fivefold reduction in the incidence of ectopic nodular

томидина не обеспечило значимых отличий от плацебо в степени послеоперационного повышения КФК МВ и кардиального тропонина Т [75]. В другом — авторы описали значительно меньший прирост тропонина Т после операций реваскуляризации миокарда с ИК при использовании общей анестезии на основе рацемического кетамина и дексмететомидина по сравнению с севофлурансуфентаниловой анестезией [76]. В хорошо организованном современном исследовании на основе оценки динамики тропонина I, КФК МВ и маркеров почечного повреждения продемонстрированы отчетливые кардиопротекторные и нефропротекторные эффекты препарата, который назначали за 5 мин до ИК и продолжали вводить в течение 6 ч [77].

Дексмететомидин, как отмечалось выше, относят к препаратам с противовоспалительными свойствами. Получены клинические данные, свидетельствующие о системном противовоспалительном эффекте препарата при операциях с ИК. Продemonстрировано, что инфузия дексмететомидина во время ИК снижает постперфузионный прирост плазменных концентраций медиатора воспаления ДКН-связанного белка HMGB1 и интерлейкина-6 [78]. Назначение препарата уменьшает прирост IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и интерферона  $\gamma$  после ИК с использованием «мини»-контура [79]. Противовоспалительные эффекты дексмететомидина могут быть значимыми в рамках органопротекции и кардиопротекции, в частности. Аналогичное мнение высказывают исследователи, продемонстрировавшие определенный параллелизм между проявлениями кардио- и нефропротекции и снижением уровня провоспалительных IL-1 и TNF- $\alpha$  [77].

Опубликованы многочисленные данные о гемодинамических эффектах препарата, которые косвенно свидетельствуют о его кардиопротекторных свойствах. Практически все исследователи указывают на меньшую частоту сердечных сокращений при сравнении дексмететомидина с другими седативными препаратами [36, 80–83]. С другой стороны, существует риск развития брадикардии [83, 84].

Остается не вполне ясным вопрос о роли дексмететомидина в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий, которую в одних исследованиях описывают, в других — нет [34, 83, 84]. В тех же мета-анализах продемонстрировано существенное снижение риска желудочковых тахикардий [34, 84]. В результате использования дексмететомидина описано более чем пятикратное снижение частоты эктопических узловых тахикардий после коррекции врожденных пороков сердца у детей [85]. То есть, одним из важных кардиотропных свойств препарата, видимо, является его антиаритмогенная активность.

tachycardias after correction of congenital heart defects in children was described as a result of the use of dexmedetomidine [85]. That is, its antiarrhythmogenic activity is one of important cardiotropic properties of the drug, apparently.

Data on the risk of arterial hypotension during dexmedetomidine sedation in cardio-surgical patients are ambiguous. Some authors note its more frequent incidence as compared to other drugs [36, 86]. A meta-analysis performing a comparative evaluation of dexmedetomidine and other options for sedation including propofol did not confirm the increased risk of arterial hypotension [83, 84]. No increased risk of arterial hypotension due to administration of dexmedetomidine as an adjuvant of general anesthesia in adult [34] and pediatric cardiac surgery was demonstrated [85]. In a group of patients who underwent robot-assisted direct revascularization of the myocardium, dexmedetomidine reduced not only the incidence of tachycardia as compared to propofol, but also episodes of arterial hypotension [87].

It has been noted that stable cardiac output retains and pulmonary circuit hemodynamic parameters change slightly after introduction of dexmedetomidine, and the need in vasopressors does not increase, although the BP may be slightly decreased [71, 75, 88, 89]. Less frequently CAD patients presented the decreased pressure in the pulmonary artery during the postperfusion period [75]. In mitral valve replacement in patients with pulmonary hypertension administration of dexmedetomidine started before the induction of anesthesia and continued until the skin incision provided not only a moderate BP drop, but also an effective reduction of pulmonary circuit hemodynamic parameters, including pulmonary vascular resistance and pulmonary artery occlusion pressure as compared to the reference group [90]. It should be noted that in valve surgery dexmedetomidine had not yet found a wide application, although studies that demonstrated that in this clinical situation positive clinical effects of the drug in coronary artery interventions were demonstrated had been already published [28].

Studies of the organ protective effects of dexmedetomidine used as an adjuvant of the general anesthesia and as a postoperative sedative in cardio-surgical patients of elderly and senile age has been initiated recently [91]. Optimization of the therapeutic strategy in this clinical situation is very important, because the number of cardio-surgical interventions in geriatric patients is constantly increasing. The first results are ambiguous. On the one hand, facilitation of early postoperative patient's activation, some reduction in the number of pulmonary complications and reduced incidence of tachyarrhythmia were found; on the other hand, the increased risk of arterial hypotension was detected [91]. A meta-analysis (2016) determined that peri-

Не вполне однородны сведения о риске артериальной гипотензии при дексмететомидиновой седации у кардиохирургических больных. Некоторые авторы отмечают ее более частые эпизоды при сравнении с другими препаратами [36, 86]. В мета-анализе при сравнительной оценке дексмететомидина и других вариантов седации, в том числе пропофоловой, повышенный риск артериальной гипотензии не подтвердился [83, 84]. Не установлено повышение риска артериальной гипотензии при использовании дексмететомидина в качестве адьюванта общей анестезии во взрослой [34] и детской кардиохирургии [85]. В группе больных, перенесших роботизированную прямую реваскуляризацию миокарда дексмететомидин не только уменьшал частоту тахикардий по сравнению с пропофолом, но и снижал эпизоды артериальной гипотензии [87].

Указывают, что на фоне введения дексмететомидина сохраняется стабильный сердечный выброс и мало меняются показатели гемодинамики малого круга, а потребность в вазопрессорных препаратах не возрастает, хотя уровень АД может быть несколько снижен [71, 75, 88, 89]. Реже у больных ИБС отмечают снижение давления в легочной артерии в постперфузионный период [75]. При операциях протезирования митрального клапана у больных с легочной гипертензией введение дексмететомидина, начинавшееся до индукции анестезии и продолжавшееся до кожного разреза, обеспечило по сравнению с контрольной группой не только умеренное снижение АД, но и эффективное снижение показателей гемодинамики малого круга, включая легочное сосудистое сопротивление и давление заклинивания легочной артерии [90]. Следует отметить, что в клапанной хирургии дексмететомидин еще не нашел широких показаний, хотя уже опубликованы исследования, результаты которых демонстрируют, что и в этой клинической ситуации проявляются положительные клинические эффекты препарата, установленные для вмешательств на коронарных артериях [28].

В самое последнее время начато изучение органопротекторных эффектов дексмететомидина, применяемого как адьювант общей анестезии и в качестве послеоперационного седативного препарата у кардиохирургических больных пожилого и старческого возраста [91]. Оптимизация лечебной тактики в этой клинической ситуации имеет чрезвычайную актуальность, так как число операций на сердце у гериатрических больных постоянно увеличивается. Первые результаты не вполне однородны. С одной стороны, отмечают облегчение ранней послеоперационной активизации больных, некоторое уменьшение числа легочных осложнений и снижение частоты тахикардий, с другой — повышение риска артериальной гипотензии [91]. В

operative prescription of dexmedetomidine reduced the incidence of strokes and delirium, reduced hospital mortality in patients aged 65 years and older who underwent revascularization of the myocardium and/or correction of valve heart defects. [35] Clinical and/or laboratory manifestations of specific cardioprotection were not examined in these studies.

Therefore, data on the implementation of the cardioprotective effect of dexmedetomidine in surgeries with extracorporeal circulation are still not completely clear. This is probably due to the different variants of coronary lesions and surgeries, features of cardioplegia and myocardial protection during aortic clamping, as well as dexmedetomidine infusion protocols.

Level A evidence demonstrate stabilization of circulation alone reducing the risk of tachyarrhythmia and non-fatal myocardial ischemia. The contribution of these factors to improvement of treatment outcomes requires further study. At the same time, there is a sufficiently extensive evidence base confirming the improvement of outcomes in the cardiac surgery after prescription of dexmedetomidine in the perioperative period.

However, an obvious cardioprotective effect of dexmedetomidine was identified in high-risk operations for thoracoabdominal aortic aneurysm performed without EC. The researchers noticed that the incidence of episodes of myocardial ischemia and the release of cardiospecific troponin into the circulation reduced after the drug prescription; echocardiographic signs of impairment of the contractile function of left ventricular walls were found less often [27]. It can be assumed that cardioprotective effects of dexmedetomidine, in particular those caused by sympathectomy, more early manifested themselves in clinical situations when EC and cardioplegia were not used, i.e. there was no influence of a cardioplegic solution on the ischemic-reperfusion changes of the myocardium and the blood circulation was supported by spontaneous work of the heart. Prospects of drug application in surgeries without extracorporeal circulation or with but with a beating heart need further research. There is reason to believe that in such cardiosurgical interventions the dexmedetomidine cardioprotection will be particularly important.

**Application of dexmedetomidine for cardioprotection.** Different schemes of intraoperative introduction dexmedetomidine in cardiosurgical interventions have been described. Some authors begin infusion of the drug immediately before induction of anesthesia and continued it until the end of the intervention, while others prescribe the drug directly before the EC, at the end of EC or while suturing the sternum. The duration of infusions started in this way ranges from 6 to 24 hours [28, 34, 75, 77, 91]. Recommended dosing methods also vary, ranging from 0.2 to 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  during the surgery.

мета-анализе 2016 г. установлено, что периоперационное назначение дексмететомидина уменьшает частоту инсультов и делирия, снижает госпитальную летальность у больных в возрасте 65 лет и старше, которым выполняют реваскуляризацию миокарда и/или коррекцию клапанных пороков сердца [35]. Клинические и/или лабораторные проявления специфической кардиопротекции в этих исследованиях не изучались.

Таким образом, данные о реализации кардиопротекторного эффекта дексмететомидина при операциях с ИК до сих пор остаются не вполне однозначными. Вероятно, это обусловлено различными вариантами поражения коронарного русла и выполняемых операций, особенностями кардиopleгии и эффективности защиты миокарда в период пережатия аорты, а также протоколами инфузии дексмететомидина.

Доказательства уровня А свидетельствуют только о стабилизации кровообращения, снижении риска тахикардий и нефатальной ишемии миокарда. Роль этих факторов в улучшении общих результатов лечения нуждается в дальнейшем изучении. Вместе с тем, существует в достаточной степени обширная доказательная база, подтверждающая улучшение результатов кардиохирургических операций при назначении дексмететомидина в периоперационный период.

Вместе с тем, вполне отчетливый кардиопротекторный эффект дексмететомидина выявили при операциях высокого риска по поводу торакоабдоминальных аневризм аорты, выполняемых без ИК. Исследователи отметили, что при назначении препарата снижается частота эпизодов миокардиальной ишемии, уменьшается выброс в кровь кардиоспецифического тропонина и реже возникают эхокардиографические признаки нарушений сократительной функции стенок левого желудочка [27]. Можно предположить, что кардиопротекторные эффекты дексмететомидина, в частности обусловленные симпатолитическим, лучше проявляются в клинических ситуациях, когда не используется ИК и кардиopleгия, т.е. отсутствует влияние кардиopleгического раствора на ишемически-реперфузионные изменения миокарда, а кровообращение постоянно поддерживается самостоятельной работой сердца. Перспективы применения препарата при операциях без ИК или с ИК, но на работающем сердце, нуждаются в дальнейших исследованиях. Есть основания полагать, что при таких вариантах кардиохирургических вмешательств дексмететомидиновая кардиопротекция будет особо значима.

**Варианты применения дексмететомидина с целью кардиопротекции.** Описаны различные схемы интраоперационного введения дексмететомидина при кардиохирургических вмешательствах. Некоторые авторы начинают инфузию препа-

Undoubtedly, the optimal protocol of dexmedetomidine prescription needs further confirmation and clarification; the administration rate may and should be adjusted in accordance with the hemodynamic parameters of patients. In the case of postoperative introduction of dexmedetomidine, prescribers take into account target levels of sedation according to scales accepted in resuscitative practice [74, 92, 93].

## Conclusion

Therefore, dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -AR agonist, produces a complex of beneficial pharmacological effects in the anesthesiological support of cardiac surgeries. Cardioprotective properties of the drug were demonstrated in numerous experimental studies and non-cardiac surgeries, especially in high risk patients. Beneficial effects of dexmedetomidine on various parameters of the postoperative period and general complications of cardiosurgical interventions was shown in level A and B studies.

Cardioprotective properties of dexmedetomidine in surgical patients who underwent non-cardiac interventions, particularly vascular ones, were demonstrated in level A and B studies. Various aspects of dexmedetomidine cardioprotection has been thoroughly studied in level B studies.

The possible cardioprotective effect of the drug is associated with:

- sympatholysis, whose manifestations include a negative chronotropic effect, a moderate reduction of blood pressure and, consequently, reduced oxygen and macroergic phosphates requirements of the myocardium;
- increased coronary circulation as a result of the lengthening of the diastole, NO- and mediated coronarodilation;
- reduction of the coronary steal effect of originally ischemized areas of the myocardium;
- anti-inflammatory effect;
- antioxidant effect;
- prevention of apoptosis activation.

The analysis of the current literature data gives grounds to conclude that dexmedetomidine cardioprotection has good prospects in the various fields of surgery.

рата непосредственно перед индукцией анестезии и продолжали ее до окончания оперативного вмешательства, другие назначают препарат непосредственно перед ИК, при окончании ИК или при сведении грудины. Продолжительность начатых таким образом инфузий варьируется от 6 до 24 ч [28, 34, 75, 77, 91]. Рекомендованные способы дозирования также отличаются — от 0,2 до 0,7 мкг/кг/ч в течение операции. Несомненно, оптимальный протокол назначения дексмететомидина

нуждается в дальнейших обоснованиях и уточнениях; скорость введения может и должна изменяться в соответствии с показателями гемодинамики пациентов. В случае послеоперационного введения дексмететомидина ориентируются на целевые уровни седации, согласно принятым в реаниматологической практике шкалам [74, 92, 93].

### Заключение

Таким образом, агонист  $\alpha_2$ -АР дексмететомидин обладает комплексом полезных фармакологических эффектов при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических операций. Кардиопротекторные свойства препарата продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях и при выполнении некардиохирургических операций, особенно у больных высокого риска. Благоприятное влияние дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода и общие осложнения кардиохирургических вмешательств показано в исследованиях уровня А и В.

Кардиопротекторные свойства дексмететомидина у хирургических больных, которым вы-

полняют некардиальные вмешательства, особенно сосудистые, продемонстрированы в исследованиях уровня А и В. Различные аспекты дексмететомидиновой кардиопротекции достаточно глубоко изучены в исследованиях уровня В.

Возможный кардиопротекторный эффект препарата связывают с:

- симпатоллизом, проявлениями которого являются отрицательный хронотропный эффект, умеренное снижение артериального давления и, как следствие, уменьшение потребности миокарда в кислороде и макроэргических фосфатах;
- увеличением коронарного кровотока в результате удлинения диастолы, NO- и аденозиндетерминированной коронародилатации;
- уменьшением эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда;
- противовоспалительным эффектом;
- антиоксидантным эффектом;
- предупреждением активации апоптоза.

Анализ современных литературных данных дает основания заключить, что дексмететомидиновая кардиопротекция в различных областях хирургии, несомненно, имеет хорошие перспективы.

### Литература

1. Козлов И.А., Клыпа Т.В. Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (1): 57-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72
2. Dobson G.P., Faggian G., Onorati F., Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front. Physiol.* 2013; 4: 228. DOI: 10.3389/fphys.2013.00228. PMID: 24009586
3. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955; 269 (6879): 21-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X. PMID: 14382605
4. Lam C.R., Gahagan T., Sergeant C., Green E. Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann. Surg.* 1957; 146 (3): 439-449. DOI: 10.1097/0000658-195709000-00012. PMID: 13459293
5. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic contracture of the heart: «stone heart». *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 575-577. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90454-7. PMID: 5016840
6. Katz A.M., Tada M. The «stone heart»: a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 578-580. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90455-9. PMID: 5016841
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193-209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5. PMID: 26843289
8. Horak J., Mohler E.R., Fleisher L.A. Assessment of cardiac risk and the cardiology consultation. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 2-15.
9. Pagel P.S. Cardiac physiology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 98-131.
10. Sharma S., Durieux M.E. Molecular and genetic cardiovascular medicine. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 157-177.
11. Grocott H.P., Stafford-Smith M., Mora-Mangano C.T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 838-887.
12. Vinten-Johansen J., Thourani V.H. Myocardial protection: an overview. *J. Extra Corpor. Technol.* 2000; 32 (1): 38-48. PMID: 10947622
13. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic myocardial contracture ("stone heart"). A complication of cardiac surgery. *Isr. J. Med. Sci.* 1975; 11 (2-3): 203-210. PMID: 1112706

### References

1. Kozlov I.A., Klypa T.V. Glucoseinsulin mixture as a cardioprotective agent in cardiology and cardiac surgery (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (1): 57-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72. [In Russ., In Engl.]
2. Dobson G.P., Faggian G., Onorati F., Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front. Physiol.* 2013; 4: 228. DOI: 10.3389/fphys.2013.00228. PMID: 24009586
3. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H.H., Baker J.B. Elective cardiac arrest. *Lancet*. 1955; 269 (6879): 21-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X. PMID: 14382605
4. Lam C.R., Gahagan T., Sergeant C., Green E. Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann. Surg.* 1957; 146 (3): 439-449. DOI: 10.1097/0000658-195709000-00012. PMID: 13459293
5. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic contracture of the heart: «stone heart». *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 575-577. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90454-7. PMID: 5016840
6. Katz A.M., Tada M. The «stone heart»: a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29 (4): 578-580. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90455-9. PMID: 5016841
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193-209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5. PMID: 26843289
8. Horak J., Mohler E.R., Fleisher L.A. Assessment of cardiac risk and the cardiology consultation. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 2-15.
9. Pagel P.S. Cardiac physiology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 98-131.
10. Sharma S., Durieux M.E. Molecular and genetic cardiovascular medicine. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 157-177.
11. Grocott H.P., Stafford-Smith M., Mora-Mangano C.T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*. 6th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 838-887.
12. Vinten-Johansen J., Thourani V.H. Myocardial protection: an overview. *J. Extra Corpor. Technol.* 2000; 32 (1): 38-48. PMID: 10947622
13. Cooley D.A., Reul G.J., Wukasz D.C. Ischemic myocardial contracture ("stone heart"). A complication of cardiac surgery. *Isr. J. Med. Sci.* 1975; 11 (2-3): 203-210. PMID: 1112706

14. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина В.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Г. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
15. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Влияние прекодиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы  $\beta$  в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-8-15
16. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M.Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): e123-e210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009. PMID: 22070836
17. Ávalos R., MartínezSanz R., Jiménez J., Iribarren J., Montoto J., Lacruz A., Brouard M., Garrido P., Prada P., Pérez J. P., García-González M. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10 (1): A310. DOI: 10.1186/1749-8090-10-S1-A310
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
19. Аксельрод Б.А., Мещеряков А.В., Бабалян Г.В., Яворовский А.Г., Пулеишов В.А., Евдокимов М.Е. Вегетативная реактивность и интраоперационная артериальная гипертензия у больных ИБС. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 5: 35-38. PMID: 11220932
20. Яворовский А.Г., Мещеряков А.В., Гришин В.В., Аксельрод Б.А. Использование клофелина для профилактики периперационной дисфункции миокарда у больных ИБС. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 5: 31-34. PMID: 11220931
21. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
22. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizer A., Torres D., Wang C. Y., VanHelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lam Y.A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
23. Козлов И.А. Агонист альфа2-адренорецепторов дексмететомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 55-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55
24. Козлов И.А. Дексмететомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7 (4): 100-108.
25. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013; 127 (15): 1576-1584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. PMID: 23513068
26. Zhang X., Zhao X., Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J. Anesth.* 2015; 29 (1): 102-111. DOI: 10.1007/s00540-014-1857-z. PMID: 24913070
27. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
28. Brandão P.G., Lobo F.R., Ramin S.L., Sakr Y., Machado M.N., Lobo S.M. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a
14. Likhvantsev V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ., In Engl.]
15. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Skripkin Y.V., Borisov K.Yu. Effect of preconditioning with desflurane on phosphorylated glycogen synthase kinase  $\beta$  contents in an experiment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-8-15. [In Russ., In Engl.]
16. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M.Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): e123-e210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009. PMID: 22070836
17. Ávalos R., MartínezSanz R., Jiménez J., Iribarren J., Montoto J., Lacruz A., Brouard M., Garrido P., Prada P., Pérez J. P., García-González M. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 10 (1): A310. DOI: 10.1186/1749-8090-10-S1-A310
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
19. Akselrod B.A., Meshcheryakov A.V., Babalyan G.V., Yavorovskiy A.G., Guleshov V.A., Evdokimov M.E. Autonomic reactivity and intraoperative arterial hypertension in patients with ischemic heart disease. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2000; 5: 35-38. PMID: 11220932. [In Russ.]
20. Yavorovskiy A.G., Meshcheryakov A.V., Grishin V.V., Akselrod B.A. Use of clofelin in the prevention of perioperative myocardial dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2000; 5: 31-34. PMID: 11220931. [In Russ.]
21. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
22. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizer A., Torres D., Wang C. Y., VanHelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lam Y.A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
23. Kozlov I.A. The alpha2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in current sedation practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 55-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55. [In Russ., In Engl.]
24. Kozlov I.A. Dexmedetomidine for anesthetic and resuscitative providing of cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 7 (4): 100-108. [In Russ.]
25. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013; 127 (15): 1576-1584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. PMID: 23513068
26. Zhang X., Zhao X., Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J. Anesth.* 2015; 29 (1): 102-111. DOI: 10.1007/s00540-014-1857-z. PMID: 24913070
27. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
28. Brandão P.G., Lobo F.R., Ramin S.L., Sakr Y., Machado M.N., Lobo S.M. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a

## Cardioprotectors

- cohort study. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 31 (3): 213-218. DOI: 10.5935/1678-9741.20160043. PMID: 27737403
29. *Dыгалo H.H.* Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Новосибирск: НГУ; 2001: 36.
  30. *Kamibayashi T., Maze M.* Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345-1349. DOI: 10.1097/00000542-200011000-00030. PMID: 11046225
  31. *Mizobe T., Maze M.* Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81-102. DOI: 10.1097/00004311-199500000-00005. PMID: 7635559
  32. *Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 428-436. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00024. PMID: 12552203
  33. *Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D.* General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638-2650. DOI: 10.1056/NEJMra0808281. PMID: 21190458
  34. *Geng J., Qian J., Cheng H., Ji F., Liu H.* The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152829. DOI: 10.1371/journal.pone.0152829. PMID: 27049318
  35. *Cheng H., Li Z., Young N., Boyd D., Atkins Z., Ji F., Liu H.* The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (6): 1502-1508. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.026. PMID: 27435836
  36. *Еременко А.А., Черноva E.B.* Применение дексметомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 5: 4-8. PMID: 24624849
  37. *Bryant C.E., Clarke K.W., Thompson J.* Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. *Res. Vet. Sci.* 1996; 60 (3): 267-271. DOI: 10.1016/S0034-5288(96)90052-1. PMID: 8735520
  38. *Pascoe P.J.* The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.* 2015; 42 (4): 360-368. DOI: 10.1111/vaa.12220. PMID: 25082327
  39. *Unal Y., Pampal H.K., Arslan M., Demirel C.B., Alkan M.* The effects of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure in experiment. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014; 115 (5): 272-274. DOI: 10.4149/bl\_2014\_056. PMID: 25174057
  40. *Villela N.R., Nascimento Júnior Pd., Carvalho L.R.* Cardiovascular effects of two dexmedetomidine doses: experimental study in dogs. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2003; 53 (6): 784-796. DOI: 10.1590/S0034-70942003000600009. PMID: 19471697
  41. *Xu H., Aibiki M., Seki K., Ogura S., Oglı K.* Effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998; 71 (1): 48-54. DOI: 10.1016/S0165-1838(98)00061-7. PMID: 9722194
  42. *Gozalo-Marcilla M., Steblaj B., Schawliege S., Duchateau L., Gasthuys F.* Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res. Vet. Sci.* 2013; 95 (3): 1186-1194. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.09.014. PMID: 24148870
  43. *Pagel P.S., Hettrick D.A., Kersten J.R., Wartier 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. DOI: 10.1097/00000542-199809000-00026. PMID: 9743413
  44. *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): 427-429. DOI: 10.1093/bja/77.3.427. PMID: 8949826
  45. *Nathan H.J., Feigl E.O.* Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am. J. Physiol.* 1986; 250 (4 Pt 2): H645-H653. PMID: 2870645
  46. *Guo H., Takahashi S., Cho S., Hara T., Tomiyasu S., Sumikawa K.* The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (3): 629-635. DOI: 10.1213/01.ANE.0000145065.20816.B5. PMID: 15728042
  47. *Okada H., Kurita T., Mochizuki T., Morita K., Sato S.* The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 2007; 74 (3): 538-545. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.032. PMID: 17391832
  48. *Yoshitomi O., Cho S., Hara T., Shibata I., Maekawa T., Ureshino H., Sumikawa K.* Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock.* 2012; 38 (1): 92-97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb. PMID: 22552015
  - cohort study. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 31 (3): 213-218. DOI: 10.5935/1678-9741.20160043. PMID: 27737403
  29. *Dыгалo N.N.* Receptors for hormones, neurotransmitters and tissue factors. Novosibirsk: NGU; 2001: 36. [In Russ.]
  30. *Kamibayashi T., Maze M.* Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1345-1349. DOI: 10.1097/00000542-200011000-00030. PMID: 11046225
  31. *Mizobe T., Maze M.* Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1995; 33 (1): 81-102. DOI: 10.1097/00004311-199500000-00005. PMID: 7635559
  32. *Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 428-436. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00024. PMID: 12552203
  33. *Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D.* General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (27): 2638-2650. DOI: 10.1056/NEJMra0808281. PMID: 21190458
  34. *Geng J., Qian J., Cheng H., Ji F., Liu H.* The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152829. DOI: 10.1371/journal.pone.0152829. PMID: 27049318
  35. *Cheng H., Li Z., Young N., Boyd D., Atkins Z., Ji F., Liu H.* The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (6): 1502-1508. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.026. PMID: 27435836
  36. *Eremenko A.A., Chernova E.V.* Dexmedetomidine use for intravenous sedation and delirium treatment during early postoperative period in cardio-surgical patients. *Anesteziologiya i Renimatologiya.* 2013; 5: 4-8. PMID: 24624849. [In Russ.]
  37. *Bryant C.E., Clarke K.W., Thompson J.* Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. *Res. Vet. Sci.* 1996; 60 (3): 267-271. DOI: 10.1016/S0034-5288(96)90052-1. PMID: 8735520
  38. *Pascoe P.J.* The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.* 2015; 42 (4): 360-368. DOI: 10.1111/vaa.12220. PMID: 25082327
  39. *Unal Y., Pampal H.K., Arslan M., Demirel C.B., Alkan M.* The effects of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure in experiment. *Bratisl. Lek. Listy.* 2014; 115 (5): 272-274. DOI: 10.4149/bl\_2014\_056. PMID: 25174057
  40. *Villela N.R., Nascimento Júnior Pd., Carvalho L.R.* Cardiovascular effects of two dexmedetomidine doses: experimental study in dogs. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2003; 53 (6): 784-796. DOI: 10.1590/S0034-70942003000600009. PMID: 19471697
  41. *Xu H., Aibiki M., Seki K., Ogura S., Oglı K.* Effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998; 71 (1): 48-54. DOI: 10.1016/S0165-1838(98)00061-7. PMID: 9722194
  42. *Gozalo-Marcilla M., Steblaj B., Schawliege S., Duchateau L., Gasthuys F.* Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res. Vet. Sci.* 2013; 95 (3): 1186-1194. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.09.014. PMID: 24148870
  43. *Pagel P.S., Hettrick D.A., Kersten J.R., Wartier 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. DOI: 10.1097/00000542-199809000-00026. PMID: 9743413
  44. *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): 427-429. DOI: 10.1093/bja/77.3.427. PMID: 8949826
  45. *Nathan H.J., Feigl E.O.* Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am. J. Physiol.* 1986; 250 (4 Pt 2): H645-H653. PMID: 2870645
  46. *Guo H., Takahashi S., Cho S., Hara T., Tomiyasu S., Sumikawa K.* The effects of dexmedetomidine on left ventricular function during hypoxia and reoxygenation in isolated rat hearts. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (3): 629-635. DOI: 10.1213/01.ANE.0000145065.20816.B5. PMID: 15728042
  47. *Okada H., Kurita T., Mochizuki T., Morita K., Sato S.* The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 2007; 74 (3): 538-545. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.032. PMID: 17391832
  48. *Yoshitomi O., Cho S., Hara T., Shibata I., Maekawa T., Ureshino H., Sumikawa K.* Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock.* 2012; 38 (1): 92-97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb. PMID: 22552015

49. *Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z., Galvez F., Humeres C., Echevarria G., Duaso J., Hassi M., Garcia L., Diaz-Araya G., Lavandero S.* Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.013. PMID: 22230708
50. *Morishima N., Nakanishi K., Takenouchi H., Shibata T., Yasuhiko Y.* An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (37): 34287-34294. DOI: 10.1074/jbc.M204973200. PMID: 12097332
51. *Wang H., Zhang S., Xu S., Zhang L.* The efficacy and mechanism of dexmedetomidine in myocardial apoptosis via the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1274-1280. DOI: 10.1177/1470320314546941. PMID: 25172906
52. *Guler L., Bozkirli F., Bedirli N., Unal Y., Guler A., Oztas Y., Balta S., Cakar M., Demirkol S., Arslan Z., Unlu M.* Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 683-689. DOI: 10.17219/acem/37214. PMID: 25491680
53. *Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M., Nagatsuka H., Maeda S., Miyawaki T.* Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 473-480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060. PMID: 24445644
54. *Chang C., Uchiyama A., Ma L., Mashimo T., Fujino Y.* A comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (1): 84-89. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a2ad5f. PMID: 19535698
55. *Tamiya J., Ide R., Takahashi M., Saiki C.* Effects of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing newborn rats. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (12): 1245-1251. DOI: 10.1111/pan.12530. PMID: 25216395
56. *De Monte V., Staffieri F., Di Meo A., Vannucci J., Bufalari A.* Comparison of ketamine-dexmedetomidine-methadone and tiletamine-zolazepam-methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs. *Vet. J.* 2015; 205 (3): 364-368. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.05.011. PMID: 26070949
57. *Gu J., Sun P., Zhao H., Watts H.R., Sanders R.D., Terrando N., Xia P., Maze M., Ma D.* Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R153. DOI: 10.1186/cc10283. PMID: 21702944
58. *Hoffman W.E., Kochs E., Werner C., Thomas C., Albrecht R.F.* Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology.* 1991; 75 (2): 328-332. DOI: 10.1097/0000542-199108000-00022. PMID: 1677549
59. *Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Ali Kiraz H., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M.* Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Libyan J. Med.* 2015; 10 (1): 27828. DOI: 10.3402/ljm.v10.27828. PMID: 28349789
60. *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. PMID: 16369581
61. *Wijeyesundera 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; 4: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
62. *Wijeyesundera 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. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00165-7. PMID: 12829201
63. *Biccard B.M., Goga S., de Beurs J.* Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2008; 63 (1): 4-14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x. PMID: 18086064
64. *Talke P., Chen R., Thomas B., Aggarwall A., Gottlieb A., Thorborg P., Heard S., Cheung A., Son S.L., Kallio A.* The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (4): 834-839. DOI: 10.1213/00000539-200004000-00011. PMID: 10735784
65. *Singh S., Singh A.* Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2014; 5 (1): 182-183. DOI: 10.4103/0976-9668.127323. PMID: 24678223
66. *Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M.* Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41 (11): 879-883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296. PMID: 25132247
67. *Cho J.S., Kim S.H., Shin S., Pak H.N., Yang S.J., Oh Y.J.* Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation. *Am. J. Ther.* 2016; 23 (2): e369-e376. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID: 24832388
49. *Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z., Galvez F., Humeres C., Echevarria G., Duaso J., Hassi M., Garcia L., Diaz-Araya G., Lavandero S.* Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.013. PMID: 22230708
50. *Morishima N., Nakanishi K., Takenouchi H., Shibata T., Yasuhiko Y.* An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (37): 34287-34294. DOI: 10.1074/jbc.M204973200. PMID: 12097332
51. *Wang H., Zhang S., Xu S., Zhang L.* The efficacy and mechanism of dexmedetomidine in myocardial apoptosis via the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1274-1280. DOI: 10.1177/1470320314546941. PMID: 25172906
52. *Guler L., Bozkirli F., Bedirli N., Unal Y., Guler A., Oztas Y., Balta S., Cakar M., Demirkol S., Arslan Z., Unlu M.* Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 683-689. DOI: 10.17219/acem/37214. PMID: 25491680
53. *Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M., Nagatsuka H., Maeda S., Miyawaki T.* Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 473-480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060. PMID: 24445644
54. *Chang C., Uchiyama A., Ma L., Mashimo T., Fujino Y.* A comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (1): 84-89. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a2ad5f. PMID: 19535698
55. *Tamiya J., Ide R., Takahashi M., Saiki C.* Effects of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing newborn rats. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (12): 1245-1251. DOI: 10.1111/pan.12530. PMID: 25216395
56. *De Monte V., Staffieri F., Di Meo A., Vannucci J., Bufalari A.* Comparison of ketamine-dexmedetomidine-methadone and tiletamine-zolazepam-methadone combinations for short-term anaesthesia in domestic pigs. *Vet. J.* 2015; 205 (3): 364-368. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.05.011. PMID: 26070949
57. *Gu J., Sun P., Zhao H., Watts H.R., Sanders R.D., Terrando N., Xia P., Maze M., Ma D.* Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R153. DOI: 10.1186/cc10283. PMID: 21702944
58. *Hoffman W.E., Kochs E., Werner C., Thomas C., Albrecht R.F.* Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology.* 1991; 75 (2): 328-332. DOI: 10.1097/0000542-199108000-00022. PMID: 1677549
59. *Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Ali Kiraz H., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M.* Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Libyan J. Med.* 2015; 10 (1): 27828. DOI: 10.3402/ljm.v10.27828. PMID: 28349789
60. *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. PMID: 16369581
61. *Wijeyesundera 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; 4: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
62. *Wijeyesundera 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. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00165-7. PMID: 12829201
63. *Biccard B.M., Goga S., de Beurs J.* Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2008; 63 (1): 4-14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x. PMID: 18086064
64. *Talke P., Chen R., Thomas B., Aggarwall A., Gottlieb A., Thorborg P., Heard S., Cheung A., Son S.L., Kallio A.* The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (4): 834-839. DOI: 10.1213/00000539-200004000-00011. PMID: 10735784
65. *Singh S., Singh A.* Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2014; 5 (1): 182-183. DOI: 10.4103/0976-9668.127323. PMID: 24678223
66. *Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M.* Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41 (11): 879-883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296. PMID: 25132247
67. *Cho J.S., Kim S.H., Shin S., Pak H.N., Yang S.J., Oh Y.J.* Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation. *Am. J. Ther.* 2016; 23 (2): e369-e376. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID: 24832388



## Cardioprotectors

68. Rich J.M. Dexmedetomidine as a sole sedating agent with local anesthesia in a high-risk patient for axillofemoral bypass graft: a case report. *AANA J.* 2005; 73 (5): 357-360. PMID: 16261851
69. Harsoor S.S., Rani D.D., Lathashree S., Nethra S.S., Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (1): 25-30. DOI: 10.4103/0970-9185.125693. PMID: 24574589
70. Reddy S.V., Balaji D., Ahmed S.N. Dexmedetomidine versus esmolol to attenuate the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: a randomized double-blind clinical study. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2014; 4 (2): 95-100. DOI: 10.4103/2229-516X.136788. PMID: 25143884
71. Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A., Heikkilä H., Pertilä J., Salmenperä M., Valtonen M., Aantaa R., Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997; 86 (2): 331-345. DOI: 10.1097/0000542-199702000-00009. PMID: 9054252
72. Kunisawa T., Nagata O., Nagashima M., Mitamura S., Ueno M., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. 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. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.08.015. PMID: 19464613
73. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (1): 19-24. DOI: 10.5114/aoms.2014.40730. PMID: 24701209
74. Ji F., Li Z., Young N., Moore P., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (2): 267-273. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.022. PMID: 24182835
75. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H.C., Baskol G., Guler G., Boyaci A. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (4): 710-715. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.12.013. PMID: 23725681
76. Riha H., Kotulák T., Březina A., Hess L., Kramář P., Szárszoi O., Netuka I., Pirk J. 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. PMID: 22188112
77. Ammar A.S., Mahmoud K.M., Kasemy Z.A., Helwa M.A. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: a randomized controlled trial. *Saudi J. Anaesth.* 2016; 10 (4): 395-401. DOI: 10.4103/1658-354X.177340. PMID: 27833481
78. Ueki M., Kawasaki T., Habe K., Hamada K., Kawasaki C., Sata T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2014; 69 (7): 693-700. DOI: 10.1111/anae.12636. PMID: 24773263
79. Bulow N.M., Colpo E., Pereira R.P., Correa E.F., Waczuk E.P., Duarte M.F., Rocha J.B. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2016; 49 (4): e4646. DOI: 10.1590/1414-431X20154646. PMID: 26909786
80. Abd Aziz N., Chue M.C., Yong C.Y., Hassan Y., Awaisu A., Hassan J., Kamarulzaman M.H. Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 2011; 33 (2): 150-154. DOI: 10.1007/s11096-011-9480-7. PMID: 21744187
81. Yapici N., Coruh T., Kehlibar T., Yapici F., Tarhan A., Can Y., Ozler A., Aykac Z. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg. Forum.* 2011; 14 (2): E93-E98. DOI: 10.1532/HSF98.201011102. PMID: 21521683
82. Liu H., Ji F., Peng K., Applegate R.L., Fleming N. Sedation after cardiac surgery: is one drug better than another? *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1061-1070. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001588. PMID: 27984229
83. Liu X., Xie G., Zhang K., Song S., Song F., Jin Y., Fang X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 190-196. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.10.026. PMID: 27936404
84. 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 meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (5): R169. DOI: 10.1186/cc11646. PMID: 23016926
85. El Amrousy D.M., Elshmaa N.S., El-Kashlan M., Hassan S., Elsanosy M., Hablas N., Elrifayy S., El-Feky W. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004780. DOI: 10.1161/JAHA.116.004780. PMID: 28249845
86. Anger K.E., Szumita P.M., Baroletti S.A., Labreche M.J., Fanikos J. 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. DOI: 10.1097/HPC.0b013e3181f4ec4a. PMID: 21119342
68. Rich J.M. Dexmedetomidine as a sole sedating agent with local anesthesia in a high-risk patient for axillofemoral bypass graft: a case report. *AANA J.* 2005; 73 (5): 357-360. PMID: 16261851
69. Harsoor S.S., Rani D.D., Lathashree S., Nethra S.S., Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (1): 25-30. DOI: 10.4103/0970-9185.125693. PMID: 24574589
70. Reddy S.V., Balaji D., Ahmed S.N. Dexmedetomidine versus esmolol to attenuate the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation: a randomized double-blind clinical study. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2014; 4 (2): 95-100. DOI: 10.4103/2229-516X.136788. PMID: 25143884
71. Jalonen J., Hynynen M., Kuitunen A., Heikkilä H., Pertilä J., Salmenperä M., Valtonen M., Aantaa R., Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997; 86 (2): 331-345. DOI: 10.1097/0000542-199702000-00009. PMID: 9054252
72. Kunisawa T., Nagata O., Nagashima M., Mitamura S., Ueno M., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. 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. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.08.015. PMID: 19464613
73. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (1): 19-24. DOI: 10.5114/aoms.2014.40730. PMID: 24701209
74. Ji F., Li Z., Young N., Moore P., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (2): 267-273. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.06.022. PMID: 24182835
75. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H.C., Baskol G., Guler G., Boyaci A. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (4): 710-715. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.12.013. PMID: 23725681
76. Riha H., Kotulák T., Březina A., Hess L., Kramář P., Szárszoi O., Netuka I., Pirk J. 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. PMID: 22188112
77. Ammar A.S., Mahmoud K.M., Kasemy Z.A., Helwa M.A. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: a randomized controlled trial. *Saudi J. Anaesth.* 2016; 10 (4): 395-401. DOI: 10.4103/1658-354X.177340. PMID: 27833481
78. Ueki M., Kawasaki T., Habe K., Hamada K., Kawasaki C., Sata T. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2014; 69 (7): 693-700. DOI: 10.1111/anae.12636. PMID: 24773263
79. Bulow N.M., Colpo E., Pereira R.P., Correa E.F., Waczuk E.P., Duarte M.F., Rocha J.B. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2016; 49 (4): e4646. DOI: 10.1590/1414-431X20154646. PMID: 26909786
80. Abd Aziz N., Chue M.C., Yong C.Y., Hassan Y., Awaisu A., Hassan J., Kamarulzaman M.H. Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 2011; 33 (2): 150-154. DOI: 10.1007/s11096-011-9480-7. PMID: 21744187
81. Yapici N., Coruh T., Kehlibar T., Yapici F., Tarhan A., Can Y., Ozler A., Aykac Z. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg. Forum.* 2011; 14 (2): E93-E98. DOI: 10.1532/HSF98.201011102. PMID: 21521683
82. Liu H., Ji F., Peng K., Applegate R.L., Fleming N. Sedation after cardiac surgery: is one drug better than another? *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1061-1070. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001588. PMID: 27984229
83. Liu X., Xie G., Zhang K., Song S., Song F., Jin Y., Fang X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 190-196. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.10.026. PMID: 27936404
84. 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 meta-analysis. *Crit. Care.* 2012; 16 (5): R169. DOI: 10.1186/cc11646. PMID: 23016926
85. El Amrousy D.M., Elshmaa N.S., El-Kashlan M., Hassan S., Elsanosy M., Hablas N., Elrifayy S., El-Feky W. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004780. DOI: 10.1161/JAHA.116.004780. PMID: 28249845
86. Anger K.E., Szumita P.M., Baroletti S.A., Labreche M.J., Fanikos J. 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. DOI: 10.1097/HPC.0b013e3181f4ec4a. PMID: 21119342

87. 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. DOI: 10.1345/aph.1S156. PMID: 23535816
88. 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. DOI: 10.1007/s00101-010-1842-3. PMID: 21271232
89. Kunisawa T., Ueno M., Kurosawa A., Nagashima M., Hayashi D., Sasakawa T., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J. Anesth.* 2011; 25 (6): 818-822. DOI: 10.1007/s00540-011-1215-3. PMID: 21901330
90. But A.K., Ozgul U., Erdil F., Gulhas N., Toprak H.I., Durmus M., Ersoy M. O. 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. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01136.x. PMID: 16978159
91. Li X., Yang J., Nie X.-L., Zhang Y., Li X.-Y., Li L.-H., Wang D.-X., Ma D. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0170757. DOI: 10.1371/journal.pone.0170757. PMID: 28182690
92. 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. DOI: 10.1016/S1053-0770(03)00200-3. PMID: 14579210
93. Козлов И.А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Неотложная медицина.* 2013; 1: 22-31.
87. 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. DOI: 10.1345/aph.1S156. PMID: 23535816
88. 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. DOI: 10.1007/s00101-010-1842-3. PMID: 21271232
89. Kunisawa T., Ueno M., Kurosawa A., Nagashima M., Hayashi D., Sasakawa T., Suzuki A., Takahata O., Iwasaki H. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J. Anesth.* 2011; 25 (6): 818-822. DOI: 10.1007/s00540-011-1215-3. PMID: 21901330
90. But A.K., Ozgul U., Erdil F., Gulhas N., Toprak H.I., Durmus M., Ersoy M. O. 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. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01136.x. PMID: 16978159
91. Li X., Yang J., Nie X.-L., Zhang Y., Li X.-Y., Li L.-H., Wang D.-X., Ma D. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0170757. DOI: 10.1371/journal.pone.0170757. PMID: 28182690
92. 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. DOI: 10.1016/S1053-0770(03)00200-3. PMID: 14579210
93. Kozlov I.A. Modern approaches to sedation in intensive care units. *Neotlozhnaya Meditsina.* 2013; 1: 22-31. [In Russ.]

Поступила 20.04.17

Received 20.04.17

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,  
предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников.

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков