

## Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексмететомидина у пациентов нейрореанимационного профиля

Ю. Ю. Кирячков<sup>1\*</sup>, М. В. Петрова<sup>1</sup>, Б. Г. Муслимов<sup>2</sup>, О. В. Гриднев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского,  
Россия, 124489, г. Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

## Using Heart Rate Variability Monitoring for Dexmedetomidine Dosing in Neurointensive Care Patients

Yuri Yu. Kiryachkov<sup>1\*</sup>, Marina V. Petrova<sup>1</sup>, Bagautdin G. Muslimov<sup>2</sup>, Oleg V. Gridnev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

<sup>2</sup> M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital,  
2 Kashtanovaya Alley Str., Build 1, 124489 Zelenograd, Russia

**Для цитирования:** Ю. Ю. Кирячков, М. В. Петрова, Б. Г. Муслимов, О. В. Гриднев. Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексмететомидина у пациентов нейрореанимационного профиля. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-16-26> [На русск. и англ.]

**For citation:** Yuri Yu. Kiryachkov, Marina V. Petrova, Bagautdin G. Muslimov, Oleg V. Gridnev. Using Heart Rate Variability Monitoring for Dexmedetomidine Dosing in Neurointensive Care Patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-16-26> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

**Цель.** Обоснование возможности применения мониторинга вариабельности ритма сердца при применении дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

**Материал и методы исследования.** В исследование включили 25 пациентов (мужчин — 14, женщин — 11, средний возраст — 58,2±1,81 лет), в период более 20-ти дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ( $n=9$ ; 36%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ( $n=4$ ; 16%); аноксического повреждения головного мозга ( $n=6$ ; 24%); субарахноидального кровоизлияния (САК) ( $n=6$ ; 24%). Дексмететомидин применяли при симпатической гиперактивности, исходя из показателей вариабельности ритма сердца (BPC). Регистрировали следующие показатели: SI — стресс-индекс Бавеского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения) в нормализованных единицах (н. е.); SDNN — среднееквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднееквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% — долю R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общую мощность спектра частот в мсек<sup>2</sup>. Параметры BPC регистрировали до инфузии дексмететомидина (исходно), на 1–3-и; 4–5-е; 9–10-е; 15–20-е сутки применения лекарственного препарата. Симпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN < 13,31 мс; для rMSSD < 5,78 мс; для pNN50% < 0,110%; для SI > 900 н. е. (нормализованных ед.); для TP < 200 мс<sup>2</sup>; норму параметров BPC принимали в пределах значений для SDNN [13,31–41,4 мс]; для rMSSD [5,78–42,3 мс]; для pNN50% (0,110–8,1%); для SI (80–900 н. е.); для TP (200–2000 мс<sup>2</sup>).

**Результаты.** Стартовая доза дексмететомидина при симпатической гиперактивности составила у пациентов от 0,12 до 0,24 мкг/кг/час (средняя доза 0,16±0,01; суммарно 200 мкг/сутки). По цифровым данным BPC эффективная доза дексмететомидина ЭД<sub>50</sub> составила 0,26±0,03 мкг/кг/час (суммарно за сутки 353,8 + 35,1 мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмететомидина.

**Заключение.** Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния автономной нервной системы повышает эффективность применения дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

**Ключевые слова:** симпатическая гиперактивность; автономная нервная система; вариабельность ритма сердца; дексмететомидин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Юрий Юрьевич Кирячков\*  
E-mail: kirychyu@yandex.ru

Correspondence to:

Yuri Yu. Kiryachkov\*  
E-mail: kirychyu@yandex.ru

## Summary

**Aim:** to validate the use of heart rate variability monitoring during dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

**Material and methods.** The study included 25 patients (14 male, 11 female, mean age  $58.2 \pm 1.81$  years) 20 and more days after traumatic brain injury (TBI) ( $n=9$ ; 36%), acute stroke ( $n=4$ ; 16%), anoxic brain injury ( $n=6$ ; 24%), subarachnoid hemorrhage (SAH) ( $n=6$ ; 24%). Dexmedetomidine was prescribed because of sympathetic hyperactivity as diagnosed by heart rate variability (HRV). The following indices were measured: SI (stress index, in normalized units [nu]), SDNN (standard deviation of all normal sinus RR intervals over 24 h, in ms), RMSSD (root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference, in ms), pNN 50% (the percentage of successive normal sinus RR intervals  $>50$  ms), TP (total power of the frequency spectrum, in  $\text{ms}^2$ ). HRV parameters were determined prior to dexmedetomidine infusion (baseline), on days 1–3, 4–5, 9–10, 15–20 of drug administration. Sympathetic hyperactivity was diagnosed by determining following values: SDNN  $< 13.31$  ms, RMSSD  $< 5.78$  ms, pNN 50%  $< 0.110\%$ , SI  $> 900$  nu, and TP  $< 200 \text{ ms}^2$ . Normal reference ranges for HRV parameters were as follows: SDNN (13.31–41.4 ms), RMSSD (5.78–42.3 ms), pNN50% (0.110–8.1%), SI (80–900 nu), and TP (200–2000  $\text{ms}^2$ ).

**Results.** The starting dose of dexmedetomidine for sympathetic hyperactivity was  $0.12\text{--}0.24 \mu\text{g/kg/hr}$  (mean dose  $0.16 \pm 0.01$ ; total  $200 \mu\text{g/day}$ ). According to digital HRV data, the effective dose  $\text{ED}_{50}$  of dexmedetomidine was  $0.26 \pm 0.03 \mu\text{g/kg/hour}$  ( $353.8 \pm 35.1 \mu\text{g}$  total per day) that was achieved on day 9–10 of drug administration.

**Conclusion.** Electrophysiological neuromonitoring of the autonomic nervous system function increases the efficacy of dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

**Keywords:** sympathetic hyperactivity; autonomic nervous system; heart rate variability; dexmedetomidine

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-16-26

## Введение

В настоящее время стандартные показания к применению дексметомидина приведены в Регистре Лекарственных Средств России: седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина которой не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до  $-3$  баллов по шкале RASS (шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale) Применение препарата требует тщательного подбора и титрования дозы, так как зачастую сопровождается рядом побочных реакций — до 10% и более в виде гипотензии, брадикардии, брадипноэ и т. д. [1–4]. Следует отметить, что применение шкалы RASS во многом субъективно, и у ряда пациентов с низким уровнем сознания (вегетативный статус, минимальное сознание) не позволяет воспользоваться приведенными в ней клиническими критериями при подборе дозы дексметомидина. Эти и другие факторы побуждают к поиску объективных критериев, основанных на оценке многократно воспроизводимых физиологических параметров для применения данного лекарственного препарата [5, 6]. Представляется важным поиск метода объективизации показаний и подбора дозы дексметомидина в анестезиологии-реаниматологии.

Цель исследования — обоснование возможности применения мониторинга вариа-

## Introduction

The current indications for the use of dexmedetomidine are given in the Russian Registry of Medicines and include sedation in adult patients in the intensive care unit with the required depth, which does not exceed awakening in response to vocal stimulation (corresponding to a range from 0 to  $-3$  points on the RASS [Richmond Agitation-Sedation Scale]). The use of the drug requires careful selection and titration of the dose because it is commonly (in 10% of cases and more) accompanied by adverse reactions such as hypotension, bradycardia, bradypnoea, etc. [1–4]. It should be noted that the use of the RASS scale is largely subjective and in some patients with a low level of consciousness (vegetative state, minimal consciousness state) the approved clinical criteria cannot be used to select the optimal dose of dexmedetomidine. These and other factors prompt the search for objective criteria for drug dosing based on the evaluation of reproducible physiological parameters [5, 6]. It is currently important to select clear indications for dexmedetomidine dose selection in intensive care.

The aim of the study was to validate the use of heart rate variability monitoring during dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

## Materials and Methods

The study included 25 patients (14 male, 11 female, mean age  $58.2 \pm 1.81$  years) 20 and more days after traumatic brain injury (TBI) ( $n=9$ ; 36%), acute stroke ( $n=4$ ;

бельности ритма сердца при применении дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

## Материал и методы

В исследование включили 25 пациентов (мужчин — 14, женщин — 11, ср. возраст —  $58,2 \pm 1,81$  лет), в период более 20-ти дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ( $n=9$ ; 36%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ( $n=4$ ; 16%); аноксического повреждения головного мозга ( $n=6$ ; 24%); субарахноидального кровоизлияния (САК) ( $n=6$ ; 24%).

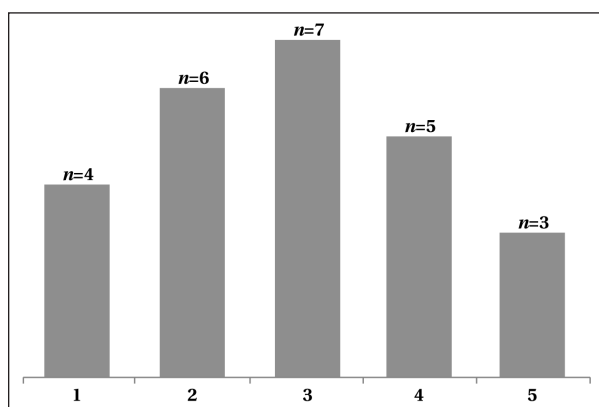
Исследование выполнили согласно Хельсинкской Декларации; Конституции РФ, ст. 21; Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, приказам и инструкциям Минздрава РФ. Протокол исследования был рассмотрен этическим комитетом, который убедился в том, что уверенность в ожидаемой пользе оправдана, риски минимизированы и разумны, а испытуемые или их официально утвержденные представители обеспечены достаточной и адекватной информацией.

Возрастной состав пациентов, включенных в исследование, представили на рис. 1.

Критерии проведения в/в инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основаны на показателях вариабельности ритма сердца (ВРС), характерных для симпатической гиперреактивности. Целевой задачей титрования доз дексмететомидина являлось достижение нормы по показателям ВРС. Появление парасимпатической гиперактивности являлось основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовали 5-ти минутные записи кардиоинтервалов, прибор Полиспектр-8 EX, фирма Нейрософт, Россия).

Пациенты с электрофизиологической навигацией дексмететомидина по данным ВРС составили 1-ю группу ( $n=17$ , мужчин — 11, женщин — 6; с последствиями ЧМТ — 7; САК — 5; ОНМК — 3; аноксия головного мозга — 2; средний возраст  $45,7 \pm 3,46$  лет). Во 2-ю группу вошли пациенты, которым применение дексмететомидина проводили по стандартным клиническим критериям (процедурная седация при ИВЛ), ( $n=8$ , мужчин — 3, женщин — 5; с последствиями ЧМТ — 2; САК — 1; ОНМК — 1; аноксия головного мозга — 4; средний возраст  $38,5 \pm 5,72$  лет).

Регистрировали следующие показатели ВРС: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения) в нормализованных единицах (н. е.); SDNN — среднее квадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% — долю R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общую мощность спектра частот в мсек<sup>2</sup>. Параметры ВРС регистрировали исходно до инфузии дексмететомидина, на 1–3-и; 4–5-е; 9–10-е; 15–25-е сутки применения лекарственного препарата. Симпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN < 13,31 мс; для RMSSD < 5,78 мс; для pNN 50% < 0,110%; для SI > 900 н. е.;



**Рис 1. Возрастной состав пациентов, включенных в исследование.**

**Fig. 1. Age distribution of patients included in the study.**

**Note.** Above the bars, the total number of patients by age group is given. The age groups: 1 — 20–29 years; 2 — 30–39 years; 3 — 40–49 years; 4 — 50–59 years; 5 — 60–69 years.

**Примечание.** Над столбиками приведено общее количество пациентов по возрастным группам. Возрастные группы: 1. 20–29 лет; 2. 30–39 лет; 3. 40–49 лет; 4. 50–59 лет; 5. 60–69 лет.

16%), anoxic brain injury ( $n=6$ ; 24%), subarachnoid hemorrhage (SAH) ( $n=6$ ; 24%).

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, the Constitution of the Russian Federation (Article 21), the Basic Law on the Health Protection of the Citizens of the Russian Federation, orders and instructions of the Russian Ministry of Health. The study protocol was reviewed by the ethical committee, which determined that the research risks were minimized and reasonable in relation to the anticipated benefits, and complete adequate information was provided to the subjects or their officially approved representatives.

The age distribution of patients enrolled in the study is shown in Fig. 1.

The indication for intravenous infusion of dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) included heart rate variability (HRV) values typical for the sympathetic hyperactivity. The aim of dexmedetomidine dose titration was to achieve normal HRV values. The parasympathetic hyperactivity detection served as a rationale for a drug dose reduction or withdrawal (5-minute cardiac intervals recording on Polispectr-8 EX device, Neurosoft company, Russia, was used).

Group 1 consisted of patients with electrophysiological guidance of dexmedetomidine administration according to HRV data ( $n=17$ , 11 males and 6 females), of them 7 had prior TBI, 5 had SAH, 3 suffered from stroke, and 2 patients experienced consequences of brain anoxic injury. The mean age of patients was  $45.7 \pm 3.46$  years. Group 2 included patients administered with dexmedetomidine according to the standard clinical criteria (procedural sedation during ventilation) ( $n=8$ , 3 males and 5 females), of them 2 had prior TBI, 1 had SAH, 1 suffered from stroke, and 4 had brain anoxic injury. The mean age of patients in this group was  $38.5 \pm 5.72$  years.

The following HRV indices were determined: SI (stress index, in normalized units [nu]), SDNN (standard deviation of all normal sinus RR intervals over 24 h, in



для TP < 200 мс<sup>2</sup>. Норму параметров ВРС принимали в пределах значений для SDNN (13,31–41,4 мс); для RMSSD (5,78–42,3 мс); для pNN 50% (0,110–8,1%); для SI (80–900 н. е.); для TP (200–2000 мс<sup>2</sup>). Парасимпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN > 41,4 мс; для RMSSD > 42,3 мс; для pNN 50% > 8,1%; для SI < 80 н. е.; для TP > 2000 мс<sup>2</sup>. Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности принимали значения 3-х из 5-и указанных параметров ВРС [7]. Регистрировали также следующие параметры ВРС: HF — спектр высоких частот в мс<sup>2</sup> и %; LF — спектр низких частот в мс<sup>2</sup> и %; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот в н. е. (нормализованных ед.); VLF — спектр очень низких частот в мс<sup>2</sup> и %. Расчет эффективной дозы (ЭД<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>) проводили путем определения дозы дексмететомидина, которая обеспечивала коррекцию симпатической гиперактивности у половины (50%) пациентов.

Для сравнительной оценки эффективности применения дексмететомидина изучили частоту появления побочных эффектов (артериальная гипотензия, брадикардия, брадипноэ, отсутствие эффекта, отмена препарата) в группах. Оценку динамики состояния пациентов при применении дексмететомидина на основании параметров ВРС провели по следующим параметрам: уровень сознания по шкалам FOUR; CRS-R — Coma Recovery Scale-Revised; частота выхода пациентов из вегетативного состояния; зависимость пациентов от искусственной вентиляции легких (ИВЛ);

Статистическую обработку данных провели с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавали различия при  $p \leq 0,05$ . «Нулевую» гипотезу оценивали с применением критерия Пирсона ( $\chi^2$  — «хи-квадрат»), анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance).

## Результаты и обсуждение

Все пациенты 1-й группы, по данным электрофизиологического мониторинга ВРС, имели показатели, характерные для симпатической гиперактивности (SDNN < 13,31 мс; для RMSSD < 5,78 мс; для pNN50% < 0,110%; для SI > 900 н. е.; для TP < 200 мс<sup>2</sup>). Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмететомидина привели в табл. 1.

При симпатической гиперактивности у пациентов 1-й группы стартовая доза дексмететомидина составила от 0,12 до 0,24 мкг/кг/час (средняя доза 0,16±0,01; суммарно за сутки 200 мкг/сутки). На 1–3-и сутки после начала инфузии дексмететомидина у пациентов провели контроль показателей ВРС (табл. 1). Значительное изменение параметров временного диапазона ВРС (увеличение SDNN и RMSSD; снижение SI) и увеличение спектра мощности частот ВРС (TP; VLF; LF; HF) на 1–3-и сутки постоянной инфузии дексмететомидина характеризует начало снижения активности симпатической нервной

ms), RMSSD (root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference, in ms), pNN50% (the percentage of successive normal sinus RR intervals >50 ms), TP (total power of the frequency spectrum, in ms<sup>2</sup>). The HRV parameters were recorded prior to the dexmedetomidine infusions (baseline), on days 1–3, 4–5, 9–10, 15–25 after the start of drug administration. Sympathetic hyperactivity was considered if the following HRV values were revealed: SDNN < 13.31 ms, RMSSD < 5.78 ms, pNN50% < 0.110%; SI > 900 nu, TP < 200 ms<sup>2</sup>. Normal reference ranges for the HRV parameters were as follows: SDNN 13.31–41.4 ms, RMSSD 5.78–42.3 ms, pNN50% 0.110–8.1%, SI 80–900 nu, TP 200–2000 ms<sup>2</sup>. Parasympathetic hyperactivity was diagnosed using the following values: SDNN > 41.4 ms, RMSSD > 42.3 ms, pNN50% > 8.1%, SI < 80 nu; TP > 2000 ms<sup>2</sup>. To confirm sympathetic hyperactivity, normal HRV or parasympathetic hyperactivity, 3 out of 5 HRV parameters meeting the above criteria were required [7]. Additional HRV parameters recorded were HF (high frequency power, in ms<sup>2</sup> and %), LF (low frequency power, in ms<sup>2</sup> and %), LF/HF (ratio of low and high frequency power, in nu), VLF (very low frequency power, in ms<sup>2</sup> and %). Calculation of the effective dose (ED<sub>50</sub>) was performed by determining the dose of dexmedetomidine ensuring correction of sympathetic hyperactivity in 50% of patients.

To compare the efficacy of dexmedetomidine administration, the frequency rate of side effects (hypotension, bradycardia, bradypnea, no effect, drug withdrawal) in the groups was assessed. We evaluated patients' condition changes with dexmedetomidine administration guided by HRV parameters based on the following variables: level of consciousness according to FOUR and CRS-R (Coma Recovery Scale-Revised) scales, frequency rate of patients' recovery from vegetative state, patients' dependence on ventilation.

Statistical data analysis was performed using MedCalc Software, version 18.10.2. Differences were considered statistically significant if  $P \leq 0.05$ . The «null» hypothesis was tested using Pearson's  $\chi^2$  test and Anova analysis of variance.

## Results and Discussion

All the patients from group 1 had electrophysiological HRV parameters typical for sympathetic hyperactivity (SDNN < 13.31 ms, RMSSD < 5.78 ms, pNN50% < 0.110%, SI > 900 nu, TP < 200 ms<sup>2</sup>). The mean values for the time domain and spectral HRV analysis prior to and during dexmedetomidine administration are given in Table 1.

In patients with sympathetic hyperactivity (group 1), the starting dose of dexmedetomidine was 0.12–0.24 µg/kg/h (mean dose 0.16±0.01, total 200 µg/day). On days 1–3 after the start of dexmedetomidine infusions the HRV parameters were measured (Table 1). A significant change in time domain parameters (increased SDNN and RMSSD, reduced SI) and increased spectral HRV parameters (higher TP, VLF, LF, HF) on days 1–3 of continuous dexmedetomidine infusion indicate early decrease in activity of sympathetic nervous system. However, the values of parameters assessed

**Таблица 1. Динамика показателей временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца и доза дексмететомидина ( $M \pm m$ ).****Table 1. Changes in relationship between time domain and spectral analysis of heart rate variability parameters and the dose of dexmedetomidine ( $M \pm m$ ).**

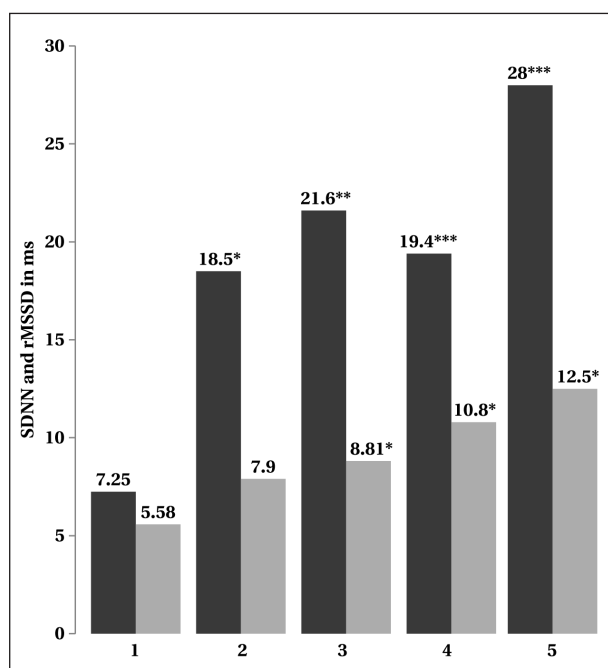
Parameters	Timing of intravenous administration of dexmedetomidine				
	Baseline	Days 1–3	Days 4–5	Days 9–10	Day 20–30
SDNN, ms	7.25±0.7	18.5±5.1*	21.6±4.2**	19.4±2.2***	28.0±10.6***
RMSSD, ms	5.58±0.8	7.9±1.9	8.81±1.1*	10.8±3.5*	12.5±4.4**
pNN 50, %	0.19 ±0.1	0.21±0.1	0.16±0.09	0.43±0.2	1.22±1.1
SI (stress index), nu	1980±350	1440±637	732±144**	614±167.3***	523±183***
TP, ms <sup>2</sup>	74.6±15.8	790.8±490*	823±343.2**	504.7±114.2***	521±177.1**
LF/HF, nu	3.06±0.9	3.28±0.7	2.82±0.9	5.27±1.96	2.9±0.7
VLF, %	60.6±4.4	70.5±6.35	77.9±4.22	68.5±7.5	71.1±5.12
LF, %	20.8±3.5	19.7±3.8	11.75±2.2	17.1±3.9	15.1±3.9
HF, %	18.1±3.9	8.9±2.2	9.39±3.0	13.8±5.6	7.16±2.03
VLF, ms <sup>2</sup>	45.7±10.6	689.6±474.6	774.6±323*	376.3±109.4**	1300.7±992*
LF, ms <sup>2</sup>	18.5±6.9	309.3±26.5*	72.4±23.3*	111.3±35.2**	270.1±175.5**
HF, ms <sup>2</sup>	9.8±1.8	27.3±10.1	32.3±6.9*	68.3±40.4	147.4±121.2
Dose of dexmedetomidine, µg/kg/hour	—	0.16±0.01	0.23±0.02	0.26±0.03	0.27±0.04

**Note.** SDNN — standard deviation of R–R intervals; RMSSD — the square root of the mean squared differences of successive NN intervals; pNN50 — the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms; SI — stress index in nu (normalized units); VLF — the very low frequency power in % and ms<sup>2</sup>; LF — the low frequency power in % and ms<sup>2</sup>; HF — the high frequency power in % and ms<sup>2</sup>; LF/HF — ratio of low and high powers in nu (normalized units); TP — total power of variance of all NN intervals, ms<sup>2</sup>. \* —  $P < 0.05$ ; \*\* —  $P < 0.01$ ; the difference between the parameter from the baseline. \* —  $P < 0.05$ ; \*\* —  $P < 0.01$ ; \*\*\* —  $P < 0.001$ , calculated using  $t$ -test or Anova analysis of variance.

**Примечание.** Timing of intravenous administration of — сроки внутривенного введения; SDNN — среднее квадратическое отклонение R–R кардиоинтервалов в мс; RMSSD — среднее квадратическое отклонение разности двух смежных отсчетов R–R кардиоинтервалов в мс; pNN50 — доля R–R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; SI — стрессовый индекс Баевского в норм. единицах. HF — спектр высоких частот в % и мс<sup>2</sup>; LF — спектр низких частот в % и мс<sup>2</sup>; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот в н. е.; VLF — спектр очень низких частот в % и мс<sup>2</sup>; TP — общая мощность спектра частот, (total power spectrum — TP), мс<sup>2</sup>. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по  $t$ -тесту или дисперсионному анализу.

системы. Значения регистрируемых параметров у большинства пациентов данной группы (у 15-ти пациентов из 17; 88,2%) в 1–3-и сутки от начала постоянной инфузии дексмететомидина еще оставались в диапазоне симпатической гиперактивности. Исходя из цифровых параметров ВРС дозу дексмететомидина после 3-х суток от начала его применения увеличили до средних значений 0,23±0,02 мкг/кг/час (от 0,12 до 0,36 мкг/кг/час, суммарно за сутки 337,5±38,3 мкг). На 4–5-е сутки по параметрам ВРС (таблица 1) ликвидировать симпатическую активность удалось уже у 8-и пациентов из 17-и. Исходя из сохранения симпатической гиперактивности у 7-и пациентов (41,1%) дозу дексмететомидина после 5-х суток от начала его применения увеличили до средних значений 0,26±0,03 мкг/кг/час (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/час, суммарно за сутки 353,8±35,1 мкг). На 9–10-й день от начала инфузии дексмететомидина симпатическую гиперактивность ликвидировали у более 50% пациентов (у 12-ти пациентов из 17 — 70,6%). На 5–10-е сутки наблюдали значимые 2–8 — кратные изменения параметров временного диапазона ВРС (увеличение SDNN и RMSSD; снижение SI) и увеличение спектра мощности частот ВРС (TP; VLF; LF; HF) (табл. 1), что характеризовало ликвидацию симпатической гиперактивности. Скорость

in most patients of the group (15 out of 17, 88.2%) were still within the sympathetic hyperactivity range on days 1–3 of continuous dexmedetomidine infusion. Based on HRV, the mean dexmedetomidine dose was increased up to 0.23±0.02 µg/kg/h (0.12–0.36 µg/kg/h, total 337.5±38.3 µg/day) on day 3 of daily infusions. On days 4–5, the HRV parameters (Table 1) showed that sympathetic overactivity was suppressed in 8 out of 17 patients. Because sympathetic hyperactivity was still present in 7 patients (41.1%), after the day 5 of dexmedetomidine administration, its dose was increased to the mean values 0.26±0.03 µg/kg/hour (0.14–0.42 µg/kg/hour, total 353.8±35.1 µg/day). On days 9–10 from the beginning of dexmedetomidine infusion, sympathetic hyperactivity was suppressed in more than 50% of patients (12 patients out of 17, 70.6%). On days 5–10 we observed significant 2–8-fold changes in time domain HRV parameters (increase of SDNN and RMSSD, decrease of SI) and increased spectral HRV parameters (TP, VLF, LF, HF) (Table 1) demonstrating the suppression of sympathetic hyperactivity. The infusion rate after 10 days from the start of the drug did not alter compared with the doses after 5 days of its administration and averaged 0.27±0.02 µg/kg/hr (0.14 to 0.42 µg/kg/hr, totaling 353.8±35.1 µg/day). On days 20–30 of dexmedetomidine infusion, sympathetic hyperactivity was suppressed in 15 patients out of 17



**Рис. 2. Динамика SDNN и rMSSD до и после введения дексметомидина.**

**Fig. 2. Changes in SDNN and rMSSD before and after the dexmedetomidine administration.**

**Note.** The changes in SDNN in ms (dark coloured columns) and rMSSD in ms (light coloured columns) are presented. 1. Baseline (prior to the dexmedetomidine administration); 2. Days 1–3; 3. Days 4–5; 4. Days 9–10; 5. Days 20–30 of dexmedetomidine administration. \* —  $P < 0.05$ ; \*\* —  $P < 0.01$ ; \*\*\* —  $P < 0.001$  vs the baseline values (before dexmedetomidine administration).

**Примечание.** Динамика SDNN в msec (черные столбцы) и rMSSD ms (серые столбцы). 1. Исходно (до начала введения дексметомидина); 2. 1–3-и сутки; 3. 4–5-е сутки; 4. 9–10-е сутки; 5. 20–30-е сутки (время введения дексметомидина и регистрации параметров). \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  от исходного, использованием  $t$ -теста или дисперсионного анализа (Анновa).

инфузии после 10 суток от начала применения лекарственного препарата не изменялась в сравнении с дозами после 5-ти суток его использования и составила в среднем  $0,27 \pm 0,02$  мкг/кг/час (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/час, суммарно  $353,8 \pm 35,1$  мкг/сутки). На 20–30-й день от начала инфузии дексметомидина симпатическую гиперактивность ликвидировали у 15-ти пациентов из 17 (88,2%). Таким образом, по цифровым данным ВРС эффективная доза дексметомидина ЭД<sub>50</sub> составила  $0,26 \pm 0,03$  мкг/кг/час (суммарно за сутки  $353,8 \pm 35,1$  мкг) и была достигнута на 9–10-й день его применения.

Динамику значений SDNN и rMSSD, как основных маркеров временного анализа ВРС и указывающих на присутствие или ликвидацию симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексметомидина, представили на рис. 2.

Рост значений SDNN и rMSSD носил статистически значимый характер, начиная с

(88,2%). Therefore, according to HRV data, the effective dose of dexmedetomidine (ED<sub>50</sub>) was  $0.26 \pm 0.03$  µg/kg/hour ( $353.8 \pm 35.1$  µg/day in total) and was reached on day 9–10 after beginning of drug administration.

The changes in SDNN and RMSSD values, being the main markers of time domain HRV analysis and indicating the presence or suppression of sympathetic hyperactivity during intravenous continuous infusion of dexmedetomidine, are presented in Fig. 2.

The rise in SDNN and rMSSD values was statistically significant starting from day 9–10 of dexmedetomidine administration. These trends persisted up to 20–30 days from the start of dexmedetomidine intravenous infusion, indicating the achievement of sustained sympathetic block.

The changes in SDNN, an essential electrophysiological HRV parameter, in relation to the rate and duration of the continuous dexmedetomidine infusion, are shown in Fig. 3.

The rise in SDNN was related to the dose and duration (days) of dexmedetomidine administration. Analysis of gradual dose-effect relationship curves showed that the most dramatic rise in SDNN was seen in the first 3 days of dexmedetomidine infusion. Later on, the SDNN increase persisted and associated with an increase in the dose of the drug and elimination of sympathetic hyperactivity.

When analyzing the incidence of side effects in the groups 1 and 2, we obtained the results summarized in Table 2.

The mean duration of continuous dexmedetomidine infusion in Group 1 patients was  $26.07 \pm 7.63$  days (ranging from 4 to 42 days), in Group 2 —  $5.8 \pm 1.55$  days (ranging from 1 to 9 days). This difference is due to the frequent development of side effects and lack of clinical efficacy of dexmedetomidine in Group 2 patients compared to Group 1. Thus, hypotension (systolic BP less than 90 mm Hg) in Group 1 was observed in only 2 patients (11.7%) compared to Group 2, where arterial hypotension developed in 6 patients (75%), ( $P < 0.001$ ). Sinus bradycardia (heart rate less than  $60 \text{ min}^{-1}$ ) in Group 1 was observed in 1 patient (5.8%) compared to Group 2, where sinus bradycardia developed in 6 patients (75%) ( $P < 0.001$ ). Decrease in respiratory rate to  $10 \text{ min}^{-1}$  or less in Group 1 was observed in 1 patient (5.8%) compared to Group 2, where bradypnea developed in 3 patients (37.5%) ( $P < 0.05$ ). Failure to achieve the clinical endpoint (elimination of sympathetic hyperactivity signs such as agitation, hypertension, tachycardia, tachypnea, desynchronization with ventilator) was observed in 1 patient (5.8%) in the group 1 and in 4 patients (50%) from group 2.

The following parameters showed significant differences in Group 1 patients prior to and on days 30–60<sup>th</sup> day of dexmedetomidine administration:



9–10-х суток применения дексметомидина. Данная динамика сохранялась вплоть до 20–30-х суток от начала внутривенной инфузии дексметомидина, что указывало на достижение устойчивого симпатолитизиса.

Динамику изменения одного из электрофизиологических показателей ВРС (SDNN) в зависимости от скорости и длительности постоянной инфузии дексметомидина представили на рис. 3.

Рост SDNN соотносился с дозой и временем (сутки) применения дексметомидина. Анализ градуальных кривых зависимости «доза-эффект» показал, что наиболее значительный прирост SDNN наблюдали в первые 3 дня от начала введения дексметомидина. В дальнейшем увеличение SDNN продолжалось и было взаимосвязано с ростом дозы вводимого лекарственного препарата и ликвидацией симпатической гиперактивности.

При анализе частоты развития побочных эффектов в 1-й и 2-й группах пациентов получили результаты, суммированные в табл. 2.

Средняя длительность постоянной инфузии дексметомидина в 1-й группе пациентов составила  $26,07 \pm 7,63$  дня (диапазон 4–42 дня), во 2-й группе —  $5,8 \pm 1,55$  дня (диапазон 1–9 дней). Данная разница связана с частым развитием ряда побочных эффектов и отсутствием клинической эффективности дексметомидина во 2-й группе пациентов в сравнении с 1-й группой. Так, развитие артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) в 1-й группе наблюдали только у 2-х пациентов (11,7%) в сравнении со 2-й группой, где артериальная гипотензия развилась у 6-ти пациентов (75%), ( $p \leq 0,001$ ). Развитие синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений менее  $60 \text{ мин}^{-1}$ ) в 1-й группе наблюдали у 1-го пациента (5,8%) в сравнении со 2-й группой, где синусовая брадикардия развилась у 6-ти пациентов (75%), ( $p \leq 0,001$ ). Уменьшение частоты дыхания до  $10 \text{ мин}^{-1}$  и менее в 1-й группе наблюдали у 1-го пациента (5,8%) в сравнении со 2-й группой, где брадипноэ развилась у 3-х пациентов (37,5%), ( $p \leq 0,05$ ). Отсутствие клинического результата (недостижение цели применения дексметомидина в виде ликвидации симпатической

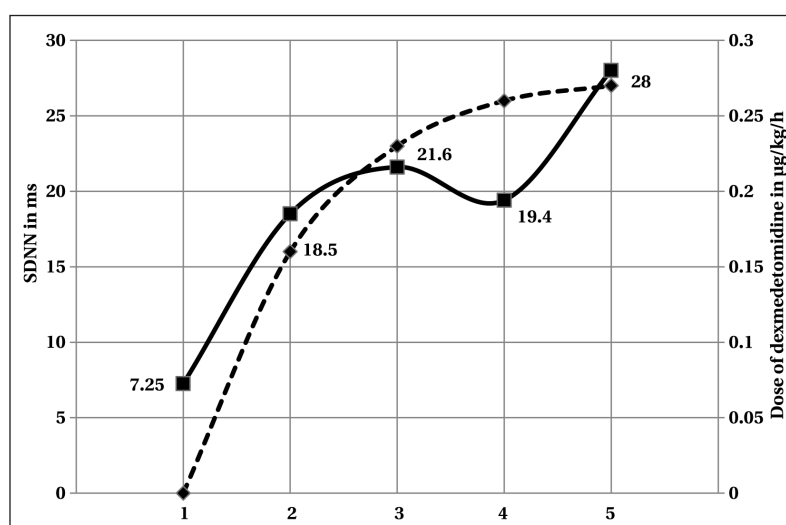


Рис. 3. Градуальные кривые зависимости «доза-эффект». Изменения SDNN в ms от дозы дексметомидина.

Fig. 3. Gradual dose-effect relation curves. Relationship between SDNN and the dose of dexmedetomidine.

**Note.** Changes in SDNN in ms (solid line with squares) with the dose of dexmedetomidine (dashed line with diamonds) are presented. 1. Baseline (prior to the dexmedetomidine administration); 2. Days 1–3; 3. Days 4–5; 4. Days 9–10; 5. Days 20–30 of dexmedetomidine administration.

**Примечание.** Изменение SDNN ms (сплошная линия с квадратами) в зависимости от дозы дексметомидина (прерывистая линия с ромбами). 1. Исходно (до начала введения дексметомидина); 2. 1–3-и сутки; 3. 4–5-е сутки; 4. 9–10-е сутки; 5. 20–30-е сутки (время введения дексметомидина и регистрации параметров).

increased level of consciousness according to FOUR and CRS-R scales, reduced number of patients in vegetative state, decreased dependence on ventilator with restoration of spontaneous breathing ( $P < 0.05$ , Table 3).

Autonomic nervous system dysfunction with increased sympathetic drive is the leading factor underlying both acute and chronic critical illness in brain injury and many other conditions [8]. Persistent sympathetic overactivity in patients post traumatic brain injury, cerebral circulation disorders of vascular and other origins provokes increased blood flow abnormalities, secondary brain inflammation and prevents restoration of nutritional status and respiratory function along with increasing the risk of tachyarrhythmias and heart failure [9, 10]. Hence, the use of drugs eliminating autonomic dysfunction constitutes a new direction in intensive care medicine. Dexmedetomidine as a central alpha-2 receptor agonist has both experimentally and clinically proven effect on the correction of autonomic nervous system imbalance [11–20].

The use of dexmedetomidine guided by electrophysiological HRV assessment being a sensitive indicator of autonomic function has high prospects for accurate personalized adjustment of dexmedetomidine administration and dosing in intensive care. Several studies on the use of dexmedetomidine under HRV control have been

**Таблица 2. Частота побочных реакций и длительность инфузии дексмететомидина у пациентов исследуемых групп.****Table 2. The frequency of adverse reactions and the duration of dexmedetomidine infusion in studied groups of patients.**

Type of adverse reaction	Groups		$\chi^2$ -dispersion	P value
	1, n=17	2, n=8		
Hypotension (systolic BP below 90 mm Hg) requiring intervention with vasopressors	2 (11.7%)	6 (75.0%)	9.99	0.0015***
Sinus bradycardia (heart rate less than 60 min <sup>-1</sup> )	1 (5.8%)	6 (75.0%)	12.89	0.0003***
Bradypnea (respiratory rate less than 10 min <sup>-1</sup> )	1 (5.8%)	3 (37.5%)	4.04	0.044*
The frequency of drug withdrawal due to undesirable effects (hypotension, bradypnea, bradycardia)	1 (5.8%)	6 (75.0%)	12.89	0.0003***
Lack of clinical effect (1)	1 (5.8%)	4 (50.0%)	6.61	0.01**
Duration of dexmedetomidine administration, days	26.07±7.63 [4–42]	5.8±1.55 [1–9]	—	—

**Note.** Group 1 included patients with a continuous and prolonged infusion of dexmedetomidine with the efficacy assessed by heart rate variability parameters; Group 2 included patients with continuous infusion of dexmedetomidine, administered on clinical indications without monitoring of HRV parameters. (1) — lack of clinical effect was considered as one of the following: failure to achieve the target level of sedation on Richmond Agitation-Sedation Scale 0 to -3; persistent sympathetic drive (tachycardia above 100 min<sup>-1</sup>, systolic BP above 140 mmHg, tachypnea more than 18 min<sup>-1</sup>) [Godo S. et al., 2017]. \* —  $P<0.05$ ; \*\* —  $P<0.01$ ; \*\*\* —  $P<0.001$  vs. Group 2 by  $\chi^2$ -test.

**Примечание.** 1-я группа — пациенты с проведением постоянной длительной инфузии дексмететомидина с навигацией эффективности по параметрам вариабельности ритма сердца; 2-я группа — пациенты с проведением постоянной инфузии дексмететомидина по клиническим показаниям без навигации по параметрам вариабельности ритма сердца. Type of adverse reaction — побочная реакция; hypotension requiring intervention with vasopressors — снижение артериального давления, требующее введения вазопрессоров; sinus bradycardia (heart rate less than...) — синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее чем...); bradypnea (respiratory rate...) — брадипноэ (частота дыхания...); the frequency of drug withdrawal due to undesirable effects (hypotension, bradypnea, bradycardia) — частота отмены препарата вследствие нежелательных эффектов (гипотензия, брадипноэ, брадикардия...); lack of clinical effect (1) — отсутствие клинического эффекта (отсутствие достижения целевого уровня седации Richmond Agitation-Sedation Scale 0 до -3; сохранение симпатикотонии — тахикардия выше 100 мин<sup>-1</sup>, гипертензия — сист. А/Д выше 140 mmHg, тахипноэ — частота дыхания более 18 мин<sup>-1</sup>), [Godo S. et al. 2017]; duration of dexmedetomidine administration, days — продолжительность приема дексмететомидина, дней. \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ ; \*\*\* —  $p<0,001$  относительно 2-й группы с использованием  $\chi^2$ .

**Таблица 3. Данные по шкалам уровня сознания, зависимость от аппарата ИВЛ 1-й группы пациентов.**

Parameters	M±m / Number of cases (%)		P value
	Baseline	Days 30–60 of intensive care and rehabilitation	
FOUR, points	12±0.51	13.8±0.51	0.0014
CRS-R, points	7.13±0.69	9.83±1.04	0.0349
Vegetative state	17 (45.9%)	9 (24.3%)	0.05
On mechanical ventilation	15 (40.5%)	7 (18.9%)	0.0434

**Note.** Group 1 included patients receiving continuous and prolonged infusion of dexmedetomidine with the efficacy assessed by heart rate variability parameters. FOUR — Full Outline of UnResponsiveness, CRS-R — Coma Recovery Scale — Revised (2004).

**Примечание.** 1-я группа — пациенты с проведением постоянной длительной инфузии дексмететомидина с навигацией эффективности по параметрам вариабельности ритма сердца. FOUR, points — шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (дословно: «полный контур неответственности»), баллы; CRS-R — шкала восстановления после комы (пересмотренная, 2004); vegetative state — вегетативное состояние; on mechanical ventilation — на искусственной вентиляции легких.

гиперактивности — устранение ажитации, артериальной гипертензии, тахикардии, тахипноэ, десинхронизации с аппаратом ИВЛ) наблюдали в 1-й группе у 1 пациента (5,8%), тогда как во 2-й группе — у 4-х пациентов (50%).

В 1-й группе пациентов статистически значимые различия до и на 30–60-е сутки лечения получили по следующим показателям: повышение уровня сознания по шкалам Four и CRS-R; уменьшение количества пациентов, находящихся в вегетативном состоянии; уменьшение зависимости пациентов от аппа-

published [21–23]. However, in these studies the ranges of normal and dysfunctional autonomic parameters based on HRV variables (LF/HF, LF) were not elaborated. The ranges of sympathetic or parasympathetic hyperactivity parameters developed using HRV measurement and applied in our study proved to be reliable electrophysiological criteria useful for prescribing and subsequent titration of dexmedetomidine dose for prolonged use in intensive therapy. Despite sympatholytic effect and neuroprotection that comprise the key pharmacological properties of dexmedetomidine, the latter is



рата ИВЛ с восстановлением самостоятельного дыхания (табл. 3).

Ведущим патогенетическим фактором развития как острого, так и хронического критического состояния при повреждении головного мозга и многих других клинических состояниях является дисфункция автономной нервной системы, основным элементом которой является тоническое напряжение симпатического звена [8]. Постоянная симпатoadренальная активация (симпатическая гиперактивность) у пациентов с последствиями ЧМТ, расстройствами мозгового кровообращения сосудистого и несосудистого генеза провоцирует дальнейшее расстройство мозгового кровообращения, вторичные воспалительные изменения ЦНС, не позволяет добиться нормализации нутритивного статуса, функции дыхания, усиливает риск развития тахикардий и сердечной недостаточности [9, 10]. В этой связи применение лекарственных препаратов, устраняющих дисфункцию АНС, формирует новое направление в реаниматологии. Дексмететомидин как центральный агонист альфа-2 рецепторов, имеет как экспериментально, так и клинически доказанный эффект ликвидации дисбаланса автономной нервной системы [11–20].

Применение дексмететомидина под контролем чувствительного индикатора функционального состояния АНС в виде электрофизиологической оценки ВРС имеет высокие перспективы точной навигации и применения стратегии подбора дозы данного лекарственного препарата в реаниматологии. Имеется ряд работ, посвященных применению дексмететомидина под контролем ВРС [21–23]. Однако в данных работах на основании параметров ВРС (LF/HF, LF) не были разработаны диапазоны показателей нормы и дисфункции АНС. Разработанные и примененные в нашем исследовании диапазоны показателей нормы симпатической или парасимпатической гиперактивности по параметрам ВРС показали себя как надежные электрофизиологические навигационные критерии назначения и последующего титрования дозы дексмететомидина при пролонгированном применении в интенсивной терапии. Несмотря на наличие симпатолитического и нейропротекторного — основных фармакологических свойств дексмететомидина, его применение проводится без контроля целевых показателей снижения активности симпатического звена автономной нервной системы. Как мы показали в данном исследовании, индивидуальное, таргетированное использование дексмететомидина позволяет избежать развития побочных эффектов препарата и существенно увеличивать эффективность лечения пациентов в критических состояниях.

used without monitoring the target indicators of reduction of autonomous sympathetic activity. As we have shown in this study, the personalized targeted administration of dexmedetomidine allows avoiding the development of side effects and significantly increases the efficacy of treatment of critically ill patients.

## Conclusion

Electrophysiological digital parameters of heart rate variability reflecting sympathetic hyperactivity are the guiding parameters to start the intravenous dexmedetomidine therapy.

Electrophysiological assessment of autonomic function using heart rate variability parameters is an informative way of selecting and titrating the dose of dexmedetomidine.

The level of sympathetic hyperactivity serves as an indication for starting dexmedetomidine therapy. Reaching the normal values of autonomic function parameters is the target, while parasympathetic hyperactivity serves as a rationale for discontinuing the drug or reducing the dose of dexmedetomidine.

Electrophysiological neuromonitoring of autonomous nervous system as the main regulator of the body homeostasis increases the efficacy of dexmedetomidine in patients with brain injury of different etiologies.

**Author contribution.** Yuri Yu. Kiryachkov, DM, developed the aims, suggested the methodology of the study and was responsible for the statistical data analysis. Marina V. Petrova, DM, professor, refined the presentation of material and authored the «Discussion» section of the paper. Bagautdin G. Muslimov performed the literature search and contributed to categorization of materials. Oleg V. Gridnev, DM, professor, selected the patients for the study participation.

## Заклучение

Навигационными параметрами для начала внутривенного применения дексмететомидина являются электрофизиологические цифровые параметры вариабельности ритма сердца, отражающие симпатическую гиперактивность.

Электрофизиологическая оценка функции автономной нервной системы по параметрам вариабельности ритма сердца является информативным способом подбора и титрования дозы дексмететомидина.

Уровень симпатической гиперактивности служит показанием к началу применения дексмететомидина. Достижение диапазона нормы функционального состояния автономной нервной системы является целевой задачей, а показатели парасимпатической гиперактивно-

сти служат основанием для отмены или снижения дозы дексмететомидина.

Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния автономной нервной системы, как главного регулятора гомеостаза организма, повышает эффективность применения дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

**Вклад авторов.** Кирычков Юрий Юрьевич, д. м. н. — разработка цели, метода

исследования. Применение статистических методов анализа данных; Петрова Марина Владимировна, д. м. н., профессор — оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Муслимов Багаутдин Гусенович — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала; Гриднев Олег Владимирович, д. м. н., профессор — выборка пациентов для проведения исследования.

## Литература

1. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
2. Sharp D.B., Wang X., Mendelowitz D. Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res.* 2014; 1574: 1–5. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.010. PMID 24933328.
3. Aikaterini A., Ioannis D., Dimitrios G., Konstantinos S., Vasilios G., George P. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol.* 2018; 2018: 2896032. DOI: 10.1155/2018/2896032. PMID: 30627445.
4. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39 (4): 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 2866046.
5. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226]
6. Peng Y., Haifeng Z., Haodong C., Zijin Z., Huahai Z., Shuguang Z., Lili G., Lei S., Xiaoliang L., Zhengxiang L. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 69012–69019. DOI: 10.18632/oncotarget.16920 PMCD5620316.
7. Кирычков Ю.Ю., Салтанов А.И., Хмелевский Я.М. Компьютерный анализ вариабельности ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей. *Вестник интенсивной терапии.* 2002 1: 3–8.
8. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 11; 7 (8). DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081.
9. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID 28816118.
10. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.11. PMID 28890524.
11. Jiang L., Hu M., Lu Y., Cao Y., Chang Y., Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 25–32. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.04.003. PMID 28625441.
12. Yamanaka D., Kawano T., Nishigaki A., Aoyama B., Tateiwa H., Shigematsu-Localatti M., Localatti F.M., Yokoyama M. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017; 31 (1): 25–35. DOI: 10.1007/s00540-016-2264-4. PMID 27738803.
13. Kanashiro A., Sônego F., Ferreira R.G., Castanheira F.V., Leite C.A., Borges V.F., Nascimento D.C., Côlon D.F., Alves-Filho J.C., Ulloa L., Cunha F.Q. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017; 117: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.014. PMID 27979692.
14. Samuel S., Allison T.A., Lee K., Choi H.A. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J. Neurosci. Nurs.* 2016; 48 (2): 82–89. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000207. PMID: 26954919.
15. Wang X., Ji J., Fen L., Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj.* 2013; 27 (13–14): 1617–1622. DOI: 10.3109/02699052.2013.831130. PMID 24102571.
16. Ding X.D., Zheng N.N., Cao Y.Y., Zhao G.Y., Zhao P. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016; 126 (3): 249–256. DOI: 10.3109/00207454.2015.1005291. PMID 25565380.
17. Wu G.J., Chen J.T., Tsai H.C., Chen T.L., Liu S.H., Chen R.M. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apop-

## References

1. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
2. Sharp D.B., Wang X., Mendelowitz D. Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res.* 2014; 1574: 1–5. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.010. PMID 24933328.
3. Aikaterini A., Ioannis D., Dimitrios G., Konstantinos S., Vasilios G., George P. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol.* 2018; 2018: 2896032. DOI: 10.1155/2018/2896032. PMID: 30627445.
4. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39 (4): 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 2866046.
5. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226]
6. Peng Y., Haifeng Z., Haodong C., Zijin Z., Huahai Z., Shuguang Z., Lili G., Lei S., Xiaoliang L., Zhengxiang L. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 69012–69019. DOI: 10.18632/oncotarget.16920 PMCD5620316.
7. Kiryachkov Yu. Yu., Saltanov A. I., Khmelevsky Ya. M. Computer analysis of heart rate variability. New opportunities for the anesthesiologist and doctors of other specialties. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2002 1: 3–8 [In Russ.].
8. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 11; 7 (8). DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081.
9. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID 28816118.
10. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.11. PMID 28890524.
11. Jiang L., Hu M., Lu Y., Cao Y., Chang Y., Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 25–32. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.04.003. PMID 28625441.
12. Yamanaka D., Kawano T., Nishigaki A., Aoyama B., Tateiwa H., Shigematsu-Localatti M., Localatti F.M., Yokoyama M. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017; 31 (1): 25–35. DOI: 10.1007/s00540-016-2264-4. PMID 27738803.
13. Kanashiro A., Sônego F., Ferreira R.G., Castanheira F.V., Leite C.A., Borges V.F., Nascimento D.C., Côlon D.F., Alves-Filho J.C., Ulloa L., Cunha F.Q. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017; 117: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.014. PMID 27979692.
14. Samuel S., Allison T.A., Lee K., Choi H.A. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J. Neurosci. Nurs.* 2016; 48 (2): 82–89. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000207. PMID: 26954919.
15. Wang X., Ji J., Fen L., Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj.* 2013; 27 (13–14): 1617–1622. DOI: 10.3109/02699052.2013.831130. PMID 24102571.
16. Ding X.D., Zheng N.N., Cao Y.Y., Zhao G.Y., Zhao P. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016; 126 (3): 249–256. DOI: 10.3109/00207454.2015.1005291. PMID 25565380.
17. Wu G.J., Chen J.T., Tsai H.C., Chen T.L., Liu S.H., Chen R.M. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apop-

- totit insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway. *J Cell Biochem.* 2017; 118 (9): 2635–2644. DOI: 10.1002/jcb.25847. PMID 27987330.
18. Endesfelder S., Makki H., von Haefen C., Spies C.D., Bühner C., Siffringer M. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171498. DOI: 10.1371/journal.pone.0171498. PMID 28158247.
  19. Akpýnar O., Nazýrođlu M., Akpýnar. Different doses of dexmedetomidine reduce plasma cytokine production, brain oxidative injury, PARP and caspase expression levels but increase liver oxidative toxicity in cerebral ischemia-induced rats. *Brain Res Bull.* 2017; 130: 1–9. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.005. PMID 28007581.
  20. Xu K.L., Liu X.Q., Yao Y.L., Ye M.R., Han Y.G., Zhang T., Chen G., Lei M. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495 (1): 421–426. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.124. PMID 29080744.
  21. Shin S., Lee J.W., Kim S.H., Jung Y.S., Oh Y.J. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58 (2): 168–176. DOI: 10.1111/aas.12233. PMID 24261345.
  22. 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): e369–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID 24832388.
  23. Kim M.H., Lee K.Y., Bae S.J., Jo M., Cho J. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (5): 468–477. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12992-0. PMID: 30226342.

Поступила 06.05.20

- totit insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway. *J Cell Biochem.* 2017; 118 (9): 2635–2644. DOI: 10.1002/jcb.25847. PMID 27987330.
18. Endesfelder S., Makki H., von Haefen C., Spies C.D., Bühner C., Siffringer M. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171498. DOI: 10.1371/journal.pone.0171498. PMID 28158247.
  19. Akpýnar O., Nazýrođlu M., Akpýnar. Different doses of dexmedetomidine reduce plasma cytokine production, brain oxidative injury, PARP and caspase expression levels but increase liver oxidative toxicity in cerebral ischemia-induced rats. *Brain Res Bull.* 2017; 130: 1–9. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.005. PMID 28007581.
  20. Xu K.L., Liu X.Q., Yao Y.L., Ye M.R., Han Y.G., Zhang T., Chen G., Lei M. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495 (1): 421–426. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.124. PMID 29080744.
  21. Shin S., Lee J.W., Kim S.H., Jung Y.S., Oh Y.J. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58 (2): 168–176. DOI: 10.1111/aas.12233. PMID 24261345.
  22. 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): e369–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID 24832388.
  23. Kim M.H., Lee K.Y., Bae S.J., Jo M., Cho J. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (5): 468–477. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12992-0. PMID: 30226342.

Received 06.02.20