

Ю.Ю. Кирычков¹, М.В. Петрова^{1, 3},
Б.Г. Муслимов², С.А. Босенко¹, М.М. Горлачев¹

¹ Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Москва, Российская Федерация

² Центральная городская больница им. М.П. Кончаловского, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза

Обоснование. Дексмететомидин используется при процедурной седации и ликвидации симптомов симпатической гиперактивности (ажитация, тахикардия, гипертензия и т.п.). Основным эффектом применения данного препарата — устранение дисфункции автономной нервной системы и симпатолитис. Представляются важными поиск метода объективизации показаний и подбор дозы дексмететомидина в интенсивной терапии. **Цель исследования** — улучшить возможности мониторинга и клиническую эффективность применения и дозирования дексмететомидина с помощью электрофизиологической навигации у пациентов с патологией головного мозга различного генеза. **Методы.** В исследование включено 83 пациента (51 мужчина, 32 женщины; средний возраст — $50,38 \pm 1,7$ года) в период более 20 дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n = 24$; 28,9%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n = 17$; 20,5%); аноксического повреждения головного мозга ($n = 16$; 19,3%); субарахноидального кровоизлияния ($n = 23$; 27,7%); нейрохирургических операций на головном мозге ($n = 3$; 3,6%). 37 пациентов (28 мужчин, 9 женщин; средний возраст — $49,6 \pm 2,3$ года) составили первую группу вмешательства с курсом клинического применения дексмететомидина и 46 пациентов (23 мужчины, 23 женщины; средний возраст $51 \pm 2,5$ года) — вторую (контрольную) группу без фармакологической коррекции дексмететомидином. Критерии начала пролонгированной инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основаны на показателях вариабельности ритма сердца (ВРС), характерных для симпатической гиперреактивности; таргетированной задачей titрования дозы дексмететомидина служили параметры достижения нормы показателей ВРС; появление парасимпатической гиперактивности служило основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов (прибор «Полиспектр-8 EX» фирмы «Нейрософт», Россия)). 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% — доля R–R-кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общая мощность спектра частот в мсек². Параметры ВРС регистрировали до инфузии дексмететомидина — исходно, на 1–3-и, 4–5-е, 9–10-е, 15–20-е сут применения лекарственного препарата. **Результаты.** Стартовая доза дексмететомидина при симпатической гиперактивности составила у пациентов от 0,12 до 0,24 мкг/кг/ч (средняя доза — $0,16 \pm 0,01$; суммарно 200 мкг/сут). По цифровым данным ВРС эффективная доза дексмететомидина ЭД₅₀ составила $0,26 \pm 0,03$ мкг/кг/ч (суммарно за сутки $353,8 \pm 35,1$ мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмететомидина. **Заключение.** Коррекция симпатической гиперактивности при применении дексмететомидина вызывает повышение уровня сознания, снижает частоту возникновения септического шока, дистресс синдрома легких, летальность. **Ключевые слова:** симпатическая гиперактивность, автономная нервная системы, вариабельность ритма сердца, дексмететомидин. **Для цитирования:** Кирычков Ю.Ю., Петрова М.В., Муслимов Б.Г., Босенко С.А., Горлачев М.М. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза. Вестник РАМН. 2020;75(5):490–499. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1271>

Обоснование

Главным триггером патофизиологических расстройств и клинической патологии как острого, так и хронического критического состояний, возникающих при повреждении головного мозга и многих других клинических состояниях, является дисфункция автономной нервной системы (АНС), основной элемент которой — тоническое напряжение симпатического звена [1]. Постоянная симпатoadrenalовая активация (симпатическая гиперактивность) у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ), расстройствами мозгового кровообращения сосудистого и несосудистого генеза провоцирует дальней-

шее расстройство мозгового кровообращения, вторичные воспалительные изменения ЦНС, не позволяет добиться нормализации нутритивного статуса, функции дыхания, усиливает риск развития тахикардий, ухудшает пропульсивную способность сердца [2, 3]. Тяжелые проявления дисфункции АНС по эпидемиологическим данным наблюдаются в различные сроки повреждения головного мозга от 62 до 92% пациентов [4–6]. В этой связи применение лекарственных препаратов, устраняющих дисфункцию АНС, формирует новое направление интенсивной терапии по коррекции и профилактике вторичных повреждений головного мозга и тяжелых общесоматических расстройств. Дексмететомидин как центральный агонист

альфа-2-рецепторов имеет доказанный как экспериментальный, так и клинический эффект по ликвидации имbalances АНС [7–17]. В настоящее время стандартными показаниями к применению дексмететомидина являются клинические критерии его использования для выполнения процедурной седации и ликвидации симптомов симпатической гиперактивности (ажитация, тахикардия, гипертензия и т.п.). В то же время основными эффектами применения данного препарата являются устранение дисфункции АНС и симпатолитизис. Представляются важными поиск метода объективизации показаний и подбор дозы дексмететомидина в интенсивной терапии.

Цель исследования — улучшение клинической эффективности применения дексмететомидина с помощью электрофизиологической навигации у пациентов с патологией головного мозга различного генеза.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное, одноцентровое, рандомизированное контролируемое исследование. Группы с и без применения дексмететомидина сформированы на основе генерации компьютером случайных четных и нечетных чисел: выпадение четного числа на дисплее компьютера приводило к назначению дексмететомидина (первая группа), при выпадении нечетного числа дексмететомидин не применялся (вторая группа). Использована методика онлайн-генератора случайных чисел (ГСЧ), который позволял сгенерировать число из заданного диапазона (для получения случайного числа был применен диапазон от 1 до 100). Использована сплошная выборка

с формированием групп, идентичных по параметрам variability ритма сердца, соответствующим симпатической гиперактивности.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты после ЧМТ, острого нарушения мозгового кровообращения, аноксического повреждения головного мозга, осложнений нейрохирургических операций давностью от 20 до 60 сут с показателями симпатической гиперактивности по данным анализа variability ритма сердца; возраст — от 18 лет.

Критерии исключения: острый период повреждения головного мозга, кардиогенный шок, постоянная форма фибрилляции предсердий.

Условия проведения

Исследование выполнено в стационаре ФГБУ «Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва.

Продолжительность исследования

Пациенты исследованы от момента поступления и на протяжении 60 сут интенсивной терапии и реабилитации. Период включения в исследование — июнь–декабрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Проведение внутривенной инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основано на показателях variability ритма сердца (BPC), характерных для симпатической гиперактивности. Таргетированной задачей титрования доз дексмететомидина

Y.Y. Kiryachkov¹, M.V. Petrova^{1, 3}, B.G. Muslimov², S.A. Bosenko¹, M.M. Gorlachev¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Konchalovsky Central City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

A Randomized Controlled Study of the Effectiveness of Electrophysiological Monitoring of Dexmedetomidine in Patients with Brain Damage of Various Origins

Background. At the same time, the main effect of the use of this drug is the elimination of the autonomic nervous system dysfunction and sympatholysis. It seems important to search for a method of indications and selection of a dose of dexmedetomidine in intensive care. **Aims** — to improve the clinical effectiveness of the electrophysiological navigation of the prolonged use of dexmedetomidine in patients with brain pathology of various origins. **Methods.** The study included 83 patients 20–50 days after the traumatic brain injury, anoxic damage; consequences of acute disorders of cerebral. 37 patients comprised the 1st intervention group with a clinical course of dexmedetomidine (male — 28; female — 9; average age 49.6 ± 2.3 years) and 46 patients comprised the 2nd control group without pharmacological correction with dexmedetomidine (male — 23; female — 23, average age 51 ± 2.5 years). Criteria for the inclusion of prolonged infusion of the drug dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) are based on heart rate variability (HRV) indicators characteristic of sympathetic hyperactivity, the target task of titration of doses of dexmedetomidine served as the parameters for achieving normal HRV indicators, the appearance of parasympathetic hyperactivity served as the basis for reducing the dosage of the drug or stopping it of application. HRV parameters were recorded before dexmedetomidine infusion—initially, on 1–3; 4–5; 9–10; 15–20 days of drug administration. **Results.** The starting dose of dexmedetomidine with sympathetic hyperactivity in patients was 0.12 to 0.24 µg.kg⁻¹.hr⁻¹ (average dose 0.16 ± 0.01; total 200 mg/day). According to digital data from HRV, the effective dose of dexmedetomidine ED50 was 0.26 ± 0.03 µg.kg⁻¹.hr⁻¹ (total daily 353.8 ± 35.1 µg) and was achieved on day 9–10 using dexmedetomidine. **Conclusions.** The protective role of dexmedetomidine with correction of sympathetic hyperactivity based on electrophysiological navigation according to the HRV is reliable in the following indicators: The improvement of consciousness; a significant decrease in the incidence of distress lung syndrome; septic shock; mortality.

Keywords: sympathetic hyperactivity, autonomic nervous system, heart rate variability, dexmedetomidine

For citation: Kiryachkov YY, Petrova MV, Muslimov BG, Bosenko SA, Gorlachev MM. A Randomized Controlled Study of the Effectiveness of Electrophysiological Monitoring of Dexmedetomidine in Patients with Brain Damage of Various Origins. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):490–499. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1271>

служат параметры достижения нормы показателей ВРС, появление парасимпатической гиперактивности является основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов, прибор «Полиспектр-8 EX» фирмы «Нейрософт», Россия). Регистрировали следующие показатели ВРС: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения), нормализованные единицы (н.е.); SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; TP — общая мощность спектра частот, мс². Параметры ВРС регистрировали исходно до инфузии дексмететомидина на 1–3-и, 4–5-е, 9–10-е, 15–20-е сут применения лекарственного препарата. Симпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN < 4,54 мс; rMSSD < 2,25 мс; pNN50% < 0,109%; SI > 900 н.е.; TP < 200 мс². Целевыми показателями нормы параметров ВРС и функционального состояния АНС принимались значения для SDNN [13,31–41,4 мс]; rMSSD [5,78–42,3 мс]; pNN50% [0,110–8,1%]; SI [80–900 н.е.]; TP [200–2000 мс²]. Парасимпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN > 41,5 мс; rMSSD > 42,4 мс; pNN50% > 8,1%; SI < 80 н.е.; TP > 2000 мс². Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности в указанных пределах должны быть 3 из 5 параметров ВРС [7]. Регистрировали также следующие параметры ВРС: HF — спектр высоких частот, мс² и %; LF — спектр низких частот, мс² и %; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, мс² и %.

Исходы исследования

Динамика электрофизиологических показателей вариабельности ритма сердца (SI, SDNN, rMSSD, TP, pNN50%) служила навигационными характеристиками для подбора дозы на основании снижения симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексмететомидина.

Методы регистрации исходов

Сравнительная и динамическая оценка клинических данных и исходов лечения проведена в группах с применением дексмететомидина и без его использования. Клинические данные оценки динамики общего состояния пациента проведены по следующим критериям:

- уровень сознания — определен по стандартным шкалам (GCS — шкала комы Глазго, шкала FOUR, шкала CRS-R (coma recovery scale-revised));
- выраженность мультиорганной дисфункции — по шкале SOFA (шкала оценки органной недостаточности);
- динамика социальной реинтеграции пациента оценивалась по шкале инвалидности DRS (the disability rating scale); наличие или отсутствию полисегментарной двусторонней пневмонии, проявлению дистресс-синдрома легких, сепсиса, септического шока, сердечной недостаточности (XCH ПБ—III стадии по Стражеско—Василенко и III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, эпизодам желудочно-кишечного кровотечения.

Изучена динамика лабораторных данных в группах с применением дексмететомидина и без его использования: уровень гемоглобина, г/л; количество лейкоцитов, 10⁹ ед/л; тромбоцитов, 10⁹ Ед/л; сывороточного альбумина, г/л; креатинина, мкмоль/л; билирубина, ммоль/л; концентрации электролитов Na, K, Cl, Ca, ммоль/л; С-реактивного протеина, мг/л; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂), мм рт. ст.; расчет респираторного индекса оксигенации — вычисляется по стандартной формуле PaO₂/FiO₂, усл. ед. Оценка клинических и лабораторных данных проводится на 1–3-и сут после поступления и на 30–60-е сут проведения интенсивной терапии и реабилитации.

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено комитетом по этике ФНКЦ РР (протокол этического комитета ФНКЦ РР № 1/19/7 от 27 мая 2019 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при $p \leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона (χ^2 — «хи-квадрат»), анализа дисперсий выборок (anova-analysis of variance). Статистическая разница между группами оценена также с определением относительного риска (ОР) с расчетом 95%-го доверительного интервала (ДИ) — диапазон колебаний истинных значений в популяции; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом (NNT — number need treatment) в течение определенного времени, чтобы достичь благоприятного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного; приводится вместе с 95%-м ДИ.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 83 пациента (51 мужчина, 32 женщины; средний возраст — 50,38 ± 1,7 года) в период более 20 дней с последствиями: ЧМТ ($n = 24$; 28,9%); остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n = 17$; 20,5%); аноксического повреждения головного мозга ($n = 16$; 19,3%); субарахноидального кровоизлияния ($n = 23$; 27,7%); нейрохирургических операций на головном мозге ($n = 3$; 3,6%). Краткая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1, из анализа данных которой видно, что пациенты первой и второй групп исходно сопоставимы по возрасту, полу, уровню сознания, тяжести соматической патологии, функциональному статусу, частоте зависимости от ИВЛ.

Основные результаты исследования

В первой группе пациентов был проведен курс интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином на основе электрофизиологической навигации по данным ВРС ($n = 37$; мужчины — 28, женщины — 9; средний возраст — 49,6 ± 2,3 года; с последствиями ЧМТ — 14; САК — 12; ОНМК — 6; аноксия головного мозга — 5). Во вторую

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, $M \pm m$

Показатель	Первая группа ($n = 37$)	Вторая группа ($n = 46$)	Достоверность (отличия между первой и второй группами)
Средний возраст, годы	49,6 \pm 2,3 [25–80]	51,0 \pm 2,5 [20–79]	$p > 0,05$
Гендерное соотношение, м/ж	28/9	23/23	$p > 0,05$
Шкала комы Глазго, баллы	9,4 \pm 0,41	9,11 \pm 0,41	$p > 0,05$
Шкала уровня сознания Foug, баллы	12,0 \pm 0,51	11,47 \pm 0,54	$p > 0,05$
CRS-R, шкала уровня сознания, баллы	7,13 \pm 0,69	7,39 \pm 0,78	$p > 0,05$
Sofa, баллы	3,18 \pm 0,23	3,34 \pm 0,26	$p > 0,05$
DRS, баллы	23,27 \pm 0,5	23,1 \pm 0,62	$p > 0,05$
Зависимость от аппарата ИВЛ, абс. (%)	15 (40,5)	21 (45,6)	

Примечание. Исходные данные обследованных пациентов первой и второй групп — проведение курса интенсивной терапии и реабилитации соответственно с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином и без коррекции.

группу вошли 46 пациентов, где дексмететомидин не применялся, но у всех пациентов данной группы регистрировалась симпатическая гиперактивность по электрофизиологическим параметрам как на этапе поступления, так и при завершении курса интенсивной терапии и реабилитации (мужчины — 23, женщины — 23; средний возраст — 51 \pm 2,5 года; с последствиями ЧМТ — 10; САК — 11; ОНМК — 11; аноксия головного мозга — 11; последствия нейрохирургических операций — 3).

Все пациенты первой группы по данным электрофизиологического мониторинга ВРС имели показатели, характерные для симпатической гиперактивности (SDNN < 4,54 мс; rMSSD < 2,25 мс; pNN50% < 0,109%; SI > 900 н.е.; TP < 200 мс²). Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмететомидина приведены в табл. 2.

При симпатической гиперактивности стартовая доза дексмететомидина составила у пациентов первой группы

493

Таблица 2. Динамика показателей временного и спектрального анализа международных единиц variability ритма сердца при проведении курса интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности внутривенной постоянной инфузией дексмететомидина, первая группа пациентов, $M \pm m$

Параметр ВРС	Период применения дексмететомидина				
	Исходно	1–3-й день	4–5-й день	9–10-й день	15–20-й день
SDNN, мс	7,25 \pm 0,7	18,5 \pm 5,1*	21,6 \pm 4,2**	19,4 \pm 2,2***	28,0 \pm 10,6***
rMSSD, мс	5,58 \pm 0,8	7,9 \pm 1,9	8,81 \pm 1,1*	10,8 \pm 3,5*	12,5 \pm 4,4**
pNN50%, %	0,19 \pm 0,1	0,21 \pm 0,1	0,16 \pm 0,09	0,43 \pm 0,2	1,22 \pm 1,1
SI (стресс-индекс), н.е.	1980 \pm 350	1440 \pm 637	732 \pm 144**	614 \pm 167,3***	523 \pm 183***
TP, мс ²	74,6 \pm 15,8	790,8 \pm 490*	823 \pm 343,2**	504,7 \pm 114,2***	521 \pm 177,1**
LF/HF, н.е.	3,06 \pm 0,9	3,28 \pm 0,7	2,82 \pm 0,9	5,27 \pm 1,96	2,9 \pm 0,7
VLF, %	60,6 \pm 4,4	70,5 \pm 6,35	77,9 \pm 4,22	68,5 \pm 7,5	71,1 \pm 5,12
LF, %	20,8 \pm 3,5	19,7 \pm 3,8	11,75 \pm 2,2	17,1 \pm 3,9	15,1 \pm 3,9
HF, %	18,1 \pm 3,9	8,9 \pm 2,2	9,39 \pm 3,0	13,8 \pm 5,6	7,16 \pm 2,03
VLF, мс ²	45,7 \pm 10,6	689,6 \pm 474,6	774,6 \pm 323*	376,3 \pm 109,4**	1300,7 \pm 992*
LF, мс ²	18,5 \pm 6,9	309,3 \pm 26,5*	72,4 \pm 23,3*	111,3 \pm 35,2**	270,1 \pm 175,5**
HF, мс ²	9,8 \pm 1,8	27,3 \pm 10,1	32,3 \pm 6,9*	68,3 \pm 40,4	147,4 \pm 121,2
Доза дексмететомидина мг/кг/ч	—	0,16 \pm 0,01	0,23 \pm 0,02	0,26 \pm 0,03	0,27 \pm 0,04

Примечание. SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; SI — стрессовый индекс Баевского, н.е.; HF — спектр высоких частот, % и мс²; LF — спектр низких частот, % и мс²; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, % и мс²; TP — общая мощность спектра частот (total power spectrum), мс².

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по t -тесту или дисперсионному анализу.

(с электрофизиологической навигацией) от 0,12 до 0,24 мкг/кг/ч (средняя доза — 0,16 ± 0,01; суммарно за сутки — 200 мкг/сут). После начала инфузии дексмедетомидина у пациентов проведен контроль показателей ВРС на 1–3-и сут инфузии (см. табл. 2). 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 сут постоянной инфузии дексмедетомидина характеризуют начало снижения активности симпатической нервной системы. Значения регистрируемых параметров у большинства пациентов данной группы (у 20 пациентов из 37; 54,1%) в 1–3-и сут от начала постоянной инфузии дексмедетомидина еще остаются в диапазоне симпатической гиперактивности. Исходя из цифровых параметров ВРС доза дексмедетомидина после 3 сут от начала применения дексмедетомидина увеличена до средних значений 0,23 ± 0,02 мкг/кг/ч (от 0,12 до 0,36 мкг/кг/ч, суммарно за сутки — 337,5 ± 38,3 мкг). На 4–5-е сут по параметрам ВРС (см. табл. 2) сохранение симпатической гиперактивности наблюдалось у 19 (51,3%) пациентов, доза лекарственного препарата после 5 сут от начала применения дексмедетомидина была увеличена до средних значений 0,26 ± 0,03 мкг/кг/ч (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/ч, суммарно за сутки — 353,8 ± 35,1 мкг). На 9–10-й день от начала инфузии дексмедетомидина симпатическая гиперактивность ликвидирована у более 50% пациентов и регистрировалась только у 7 пациентов из 37 (18,9%). Скорость инфузии после 10 сут от начала применения дексмедетомидина не изменялась и составила в среднем 0,27 ± 0,02 мкг/кг/ч (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/ч, суммарно — 353,8 ± 35,1 мкг/сут). На 15–20-й день от начала инфузии дексмедетомидина симпатическая гиперактивность оставалась только у 5 пациентов из 37 (13,5%). Таким образом, по цифровым данным ВРС эффективная доза дексмедетомидина

томидина ЭД₅₀ составила 0,26 ± 0,03 мкг/кг/ч (суммарно за сутки — 353,8 ± 35,1 мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмедетомидина.

Динамика SI, SDNN, rMSSD, TP, pNN50% как основных маркеров временного анализа ВРС указывает на достоверное снижение симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексмедетомидина. Очевидно, что рост SDNN, rMSSD, pNN50%, TP и снижение SI носят достоверный характер начиная 9–10-х сут применения дексмедетомидина. Данная динамика сохраняется вплоть до 15–20 сут от начала внутривенной инфузии дексмедетомидина, что указывает на устойчивый характер достижения симпатолитического эффекта.

При анализе динамики временных и спектральных показателей ВРС во второй группе пациентов, где применение дексмедетомидина не проводилось, регистрировалась симпатическая гиперактивность по электрофизиологическим параметрам у всех пациентов как на этапе поступления, так и при завершении курса интенсивной терапии и реабилитации. Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмедетомидина приведены в табл. 3.

Достоверных отличий всех изученных параметров ВРС до и после курса интенсивной терапии и реабилитации с симпатической гиперактивностью без применения дексмедетомидина не получено.

Достоверные статистические различия в первой группе пациентов (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмедетомидина) до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены по следующим показателям: повышение уровня сознания по шкалам FOUR и CRS-R; уменьшение количества пациентов, находящихся на вегетативном уровне сознания; снижение

Таблица 3. Динамика показателей временного и спектрального анализа международных единиц variability ритма сердца во второй группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмедетомидином, $M \pm m$

Параметр	Период исследования	
	Исходно	30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации
SDNN, мс	7,84 ± 0,42	8,54 ± 0,4
rMSSD, мс	4,26 ± 0,31	4,38 ± 0,31
pNN50%, %	0,01 ± 0,005	0
SI (стресс-индекс), н.е.	1973 ± 176,9	2038,07 ± 231,3
TP, мс ²	109,56 ± 11,4	123,56 ± 10,7
LF/HF, н.е.	4,61 ± 0,86	4,38 ± 0,67
VLF, %	69,46 ± 2,28	72,53 ± 2,37
LF, %	18,5 ± 1,62	18,01 ± 1,78
HF, %	10,95 ± 1,9	8,42 ± 1,23
VLF, мс ²	79,02 ± 8,9	91,99 ± 9,09
LF, мс ²	21,22 ± 3,5	22,06 ± 3,52
HF, мс ²	8,12 ± 1,26	9,41 ± 1,34

Примечание. SDNN — среднеквадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; SI — стрессовый индекс Баевского, н.е.; HF — спектр высоких частот, % и мс²; LF — спектр низких частот, % и мс²; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, % и мс²; TP — общая мощность спектра частот (total power spectrum), мс².

Таблица 4. Данные по шкалам уровня сознания, социальной реинтеграции (Раппопорта — DRS), Sofa, зависимость от аппарата ИВЛ первой группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	<i>M ± m, абс. (% случаев)</i>		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60 сут интенсивной терапии и реабилитации	
ШКГ (шкала комы Глазго), баллы	9,4 ± 0,41	10,18 ± 0,46	<i>p</i> > 0,05 (<i>p</i> = 0,2111)
Шкала уровня сознания Fourq, баллы	12 ± 0,51	13,8 ± 0,51	<i>p</i> < 0,01 (<i>p</i> = 0,0014)
Шкала уровня сознания, CRS-R, баллы	7,13 ± 0,69	9,83 ± 1,04	<i>p</i> < 0,05 (<i>p</i> = 0,0349)
Уровень ясного сознания	6 (16,2)	12 (32,4)	<i>p</i> > 0,05 (<i>p</i> = 0,1066)
Уровень минимального сознания	13 (35,1)	14 (37,8)	<i>p</i> > 0,05 (<i>p</i> = 0,8106)
Вегетативный уровень сознания	17 (45,9)	9 (24,3)	<i>p</i> < 0,05 (<i>p</i> = 0,05)
Кома	1 (2,7)	2 (5,4)	<i>p</i> > 0,05 (<i>p</i> = 0,8435)
Sofa, баллы	3,18 ± 0,23	2,4 ± 0,48	<i>p</i> > 0,05
DRS, баллы	23,27 ± 0,5	22,05 ± 0,73	<i>p</i> > 0,05 (<i>p</i> = 0,1761)
Зависимость от аппарата ИВЛ	15 (40,5)	7 (18,9)	<i>p</i> < 0,05 (<i>p</i> = 0,0434)

уровня органной дисфункции по шкале SOFA; уменьшение зависимости пациентов от аппарата ИВЛ с восстановлением самостоятельного дыхания (табл. 4).

При анализе гематологических, биохимических, респираторных показателей в первой группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекцией симпатической гиперактивности с применением

дексмететомидина достоверные отличия до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены только по уменьшению количества лейкоцитов в крови (табл. 5).

Статистические различия во второй группе пациентов (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности и без применения дексмететомидина) до и на 30–60-е сут

Таблица 5. Некоторые гематологические, биохимические, респираторные данные первой группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	<i>M ± m</i>		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
Гемоглобин, г/л	103,5 ± 3,17	97,13 ± 3,18	<i>p</i> > 0,05
Количество лейкоцитов в крови, 10 ⁹ /л	9,7 ± 0,78	7,73 ± 0,49	<i>p</i> < 0,05
Количество тромбоцитов в крови, 10 ⁹ /л	348,5 ± 20,7	295,2 ± 21,5	<i>p</i> > 0,05
Билирубин в крови, ммоль/л	10,26 ± 0,54	9,76 ± 0,94	<i>p</i> > 0,05
Креатинин в крови, мкмоль/л	77,13 ± 8,18	64,74 ± 3,78	<i>p</i> > 0,05
Сывороточный альбумин, г/л	27,73 ± 0,89	29,4 ± 0,98	<i>p</i> > 0,05
Общий белок, г/л	58,39 ± 1,54	57,21 ± 1,1	
С-реактивный белок крови (СРБ), мг/л	80,85 ± 10,6	67,44 ± 12,8	<i>p</i> > 0,05
Натрий крови, ммоль/л	136,6 ± 0,85	137 ± 1,14	<i>p</i> > 0,05
Калий крови, ммоль/л	3,81 ± 0,13	3,81 ± 0,13	<i>p</i> > 0,05
Хлор крови, ммоль/л	102,9 ± 1,15	100,6 ± 0,74	<i>p</i> > 0,05
pH артериальной крови	7,42 ± 0,01	7,44 ± 0,017	<i>p</i> > 0,05
HCO ₃ , ммоль/л	25,8 ± 1,23	28,23 ± 1,08	<i>p</i> > 0,05
PaCO ₂ артериальной крови, мм рт. ст.	39,8 ± 1,92	37,5 ± 2,44	<i>p</i> > 0,05
PaO ₂ артериальной крови, мм рт. ст.	79,1 ± 15,6	94,6 ± 22,8	<i>p</i> > 0,05
Лактат артериальной крови, ммоль/л	1,38 ± 0,21	1,26 ± 0,22	<i>p</i> > 0,05

Таблица 6. Данные по шкалам уровня сознания, социальной реинтеграции (Раппопорта – DRS), Sofa, зависимость от аппарата ИВЛ второй группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	M ± m, абс. (% случаев)		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
ШКГ (шкала комы Глазго), баллы	9,11 ± 0,41	7,23 ± 0,51	p < 0,01 (p = 0,0054)
Шкала уровня сознания Four, баллы	11,47 ± 0,54	8,60 ± 0,75	p < 0,01 (p = 0,0025)
Шкала уровня сознания CRS-R, баллы	7,39 ± 0,78	4,73 ± 0,88	p < 0,05 (p = 0,0269)
Уровень ясного сознания	5 (10,8)	4 (8,6)	p > 0,05 (p = 0,7229)
Уровень минимального сознания	17 (36,9)	8 (17,4)	p < 0,05 (p = 0,0365)
Вегетативный уровень сознания	18 (39,1)	11 (23,9)	p > 0,05 (p = 0,11865)
Кома	6 (13,0)	23 (50)	p < 0,001 (p = 0,0001)
Sofa, баллы	3,34 ± 0,26	6,8 ± 0,74	p < 0,001 (p = 0,0001)
DRS, баллы	23,1 ± 0,62	25,15 ± 0,68	p < 0,05 (p = 0,0344)
Зависимость от аппарата ИВЛ	21 (45,6)	29 (63)	p > 0,05 (p = 0,0957)

интенсивной терапии получены по следующим показателям: снижение уровня сознания по всем регистрируемым шкалам (шкала комы Глазго, шкалы уровня сознания Four и CRS-R); уменьшение количества пациентов на уровне минимального сознания и увеличение количества пациентов, уровень сознания которых расценивался как кома; рост органной дисфункции по шкале SOFA; отрицательная динамика социальной реинтеграции пациентов по шкале DRS; экстремально высокая зависимость пациентов от аппаратов ИВЛ, отсутствие восстановления самостоятельного дыхания (табл. 6).

При анализе гематологических, биохимических, респираторных показателей во второй группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации, но без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином достоверные отличия до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены по следующим параметрам: уменьшение количества гемоглобина крови, тромбоцитов; снижение сывороточного альбумина; рост С-реактивного белка крови; рост лактата; снижение рН крови (табл. 7).

Оценены статистически различия между первой (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмететомидина) и второй (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности и без применения дексмететомидина) группами по следующим клиническим параметрам (табл. 8):

- частота регресса (улучшения) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»;
- частота появления двусторонней полисегментарной пневмонии, сепсиса, септического шока, дистресс-

синдрома легких, колита, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечного кровотечения, сердечной недостаточности IIБ–III стадии по Стражеско–Василенко, III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;

- трансфер пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений во время проведения исследования отмечено не было.

Обсуждение

Дексмететомидин — агонист альфа-2-адренергических рецепторов, проявляет симпатолитическое, анксиолитическое, седативное и обезболивающее действие. Кроме того, благодаря активации рецепторов α7-никотинового ацетилхолина дексмететомидин снижает транскрипцию цитокинов и ингибирует воспаление, делая его полезным при септических состояниях [18]. Применение дексмететомидина под контролем чувствительного индикатора функционального состояния АНС в виде электрофизиологической оценки ВРС имеет высокие перспективы точной навигации и применения оптимальной стратегии дозы данного лекарственного препарата в интенсивной терапии. Имеется ряд работ, описывающих применение дексмететомидина именно под контролем ВРС [19–21]. Однако в данных исследованиях для параметров ВРС (LF/HF, LF) не разработаны диапазоны нормы и дисфункции АНС. В то же время разработанные и примененные в данной работе диапазоны показателей нормы, симпатической или парасимпатической гиперактивности

Таблица 7. Некоторые гематологические, биохимические, респираторные данные второй группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	$M \pm m$		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
Гемоглобин, г/л	101,27 ± 3,46	86,8 ± 3,47	$p < 0,001$
Количество лейкоцитов в крови, 10^9 /л	9,84 ± 0,74	10,79 ± 1,36	$p > 0,05$
Количество тромбоцитов в крови, 10^9 /л	300,5 ± 22,5	221,25 ± 32,84	$p < 0,0083$
Билирубин в крови, ммоль/л	10,92 ± 1,05	13,5 ± 3,43	$p > 0,05$
Креатинин в крови, мкмоль/л	68,47 ± 8,34	92,01 ± 16,6	$p > 0,05$
Сывороточный альбумин, г/л	29,63 ± 0,68	25,7 ± 0,53	$p < 0,0005$
Общий белок, г/л	56,6 ± 1,52	52,79 ± 1,61	$p < 0,05$
С реактивный белок крови (СРБ), мг/л	73,84 ± 12,4	124,44 ± 20,4	$p < 0,01$
Натрий крови, ммоль/л	136,58 ± 1,24	139,2 ± 1,61	$p > 0,05$
Калий крови, ммоль/л	3,72 ± 0,12	3,59 ± 0,15	$p > 0,05$
Хлор крови, ммоль/л	103,1 ± 3,2	102,5 ± 0,83	$p > 0,05$
pH артериальной крови	7,44 ± 0,01	7,33 ± 0,042	$p < 0,0008$
HCO_3 , ммоль/л	28,6 ± 1,23	26,33 ± 1,33	$p > 0,05$
PaCO_2 артериальной крови, мм рт. ст.	39,58 ± 1,25	39,21 ± 1,41	$p > 0,05$
PaO_2 артериальной крови, мм рт. ст.	76,5 ± 9,2	76,5 ± 11,4	$p > 0,05$
Лактат артериальной крови, ммоль/л	1,66 ± 0,27	3,7 ± 1,12	$p < 0,05$

497

Таблица 8. Клинико-диагностические данные пациентов первой (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмететомидина) и второй (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином) групп

Показатель	Первая группа ($n = 37$)	Вторая группа ($n = 46$)	χ^2 между первой и второй группами	Достоверность (отличия между первой и второй группами)
	Абс. (% случаев)			
Регресс (улучшение) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»	12 (32,4)	5 (10,8)	5,8541	$p < 0,05$ ($p = 0,0240$)
Двусторонняя полисегментарная пневмония	34 (91,8)	36 (78,2)	0,2435	$p > 0,05$ ($p = 0,74086$)
Сепсис	9 (24,3)	25 (54,3)	3,3148	$p > 0,05$ ($p = 0,06866$)
Дистрес-синдром легких	5 (13,5)	19 (41,3)	7,7051	$p < 0,05$ ($p = 0,0055$)
Септический шок	5 (13,5)	19 (41,3)	7,7051	$p < 0,05$ ($p = 0,0055$)
Псевдомембранозный колит	12 (32,4)	24 (52,1)	3,2538	$p > 0,05$ ($p = 0,07125$)
Инфекция мочевыводящих путей	16 (43,2)	26 (56,5)	0,9974	$p > 0,05$ ($p = 0,31794$)
Желудочно-кишечное кровотечение	3 (8,1)	6 (13,3)	0,5167	$p > 0,05$ ($p = 0,47227$)
Сердечная недостаточность ПБ–III стадии (III–IV функциональный класс по NYHA)	7 (18,9)	18 (39,1)	6,65	$p < 0,05$ ($p = 0,4604$)
Трансфер (перевод) пациента из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации	31 (83,7)	12 (26,1)	27,3409	$p < 0,001$ ($p = 0,00001$)
Летальность	4 (10,8)	25 (54,3)	17,0987	$p < 0,001$ ($p = 0,00035$)

по параметрам ВРС показали себя как надежные электрофизиологические навигационные критерии назначения, титрования дексмедетомидина в интенсивной терапии. Как показало проведенное исследование, индивидуальное, таргетированное использование дексмедетомидина позволяет существенно увеличивать эффективность интенсивной терапии пациентов с повреждениями головного мозга травматического и нетравматического генеза.

Резюме основного результата исследования

Таким образом, использование оценки эффективности применения дексмедетомидина в интенсивной терапии на основе динамического электрофизиологического контроля параметров variability ритма сердца открывает перспективы совершенно нового пути ликвидации симпатической гиперактивности у пациентов с повреждениями головного мозга различного генеза и позволяет реализовать концепцию персонализированного применения лекарственного препарата.

Обсуждение основного результата исследования

Электрофизиологические цифровые параметры ВРС — достоверные навигационные параметры контроля эффективности применения дексмедетомидина у пациентов при симпатической гиперактивности. Устранение симпатической гиперактивности при применении дексмедетомидина вызывает повышение уровня сознания, снижает частоту возникновения септического шока, дистресс-синдрома легких, увеличивает вероятность трансфера пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации и частоту восстановления адекватного самостоятельного дыхания, снижает частоту возникновения сердечной недостаточности и летальность. Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния АНС как главного регулятора гомеостаза организма повышает эффективность применения дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Ограничения исследования

Проведение исследования невозможно в остром периоде повреждения головного мозга ввиду противопоказаний, изложенных в Государственном реестре лекарственных средств, к применению дексмедетомидина и при постоянной форме фибрилляции предсердий из-за сложности интерпретации параметров variability ритма сердца. Использование шкалы RASS (Richmond agitation-sedation scale — шкала возбуждения–седации Ричмонда) при применении дексмедетомидина для контроля глубины седации у данной когорты пациентов с низким уровнем сознания (вегетативный статус, минимальное сознание) также невозможно.

Заключение

Прослеживаются статистически значимые различия между первой и второй группами по следующему клиническому состоянию: регресс (улучшение) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»; увеличение частоты перевода (трансфер) пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации при курсе коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмедетомидина (первая группа) [ОР 0,75; 95%-й ДИ от 0,59 до 0,96; ЧБНЛ (NNT) 4,638]; достоверное уменьшение частоты наступления дистресс-синдрома легких [ОР 0,32; 95%-й ДИ от 0,13 до 0,79; ЧБНЛ (NNT) 3,598], септического шока [ОР 0,32; 95%-й ДИ от 0,13 до 0,79; ЧБНЛ (NNT) 3,598], сердечной недостаточности (ПБ–III стадии по Стражеско–Василенко, III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) [ОР 0,48, 95%-й ДИ от 0,22 до 1,03; ЧБНЛ (NNT) 4,948]; снижение летальности в группе пациентов с применением дексмедетомидина с 54,3 до 10,8% [ОР 0,19; 95%-й ДИ от 0,07 до 0,52; ЧБНЛ (NNT) 2,297]. ОР менее единицы при данных состояниях указывает на достоверную протективную роль дексмедетомидина.

Следовательно, применение дексмедетомидина на основе электрофизиологических параметров ВРС имеет достоверный клинический эффект.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Бюджет ФНКЦ РР. Исследование проведено в соответствии с разработкой новых медицинских технологий ФГБНУ ФНКЦ РР, тема № 2.17 «Алгоритм электрофизиологического и фармакодинамического контроля эффективности курсов лекарственной интенсивной терапии при проведении реабилитационных мероприятий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Ю.Ю. Кирячков — разработка цели, метода исследования, применение статистических методов анализа данных; М.В. Петрова — оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Б.Г. Муслимов — непосредственное проведение анализа variability ритма сердца у пациентов с применением дексмедетомидина и без его применения; С.А. Босенко — регистрация клинического течения, исходов лечения по медицинским картам в контрольной группе и группе вмешательства; М.М. Горлачев — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, а также согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esterov D, Greenwald BD. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017;11(7):100. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci7080100>
2. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017;16(9):721–729. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30259-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30259-4)
3. Godo S, Irino S, Nakagawa A, et al. 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: <https://doi.org/10.1620/tjem.243.11>
4. Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):39–43. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.1.39>
5. Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21(11):1175–1181. doi: <https://doi.org/10.1080/02699050701687375>

6. Baguley IJ, Nott MT, Slewa-Younan S, et al. Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(4):580–586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.10.020>
7. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and procedural applications and limitations. *Br J Anaesth.* 2015;115(2):171–182. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev226>
8. Jiang L, Hu M, Lu Y, et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;40:25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.04.003>
9. Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, et al. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017;31(1):25–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2264-4>
10. Kanashiro A, Sónego F, Ferreira RG, et al. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017;117:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.014>
11. Samuel S, Allison TA, Lee K, Choi HA. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J Neurosci Nurs.* 2016;48(2):82–89. doi: <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000207>
12. 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: <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.831130>
13. Ding XD, Zheng NN, Cao YY, et al. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016;126(3):249–256. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1005291>
14. Wu GJ, Chen JT, Tsai HC, et al. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptotic Insults to Neuronal Cells Occurs Via an Intrinsic Mitochondria-Dependent Pathway. *J Cell Biochem.* 2017;118(9):2635–2644. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25847>
15. Endesfelder S, Makki H, von Haefen C, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171498. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171498>
16. Akpınar O, Nazıroğlu M, Akpınar H. 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: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.12.005>
17. Xu KL, Liu XQ, Yao YL, et al. 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: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.124>
18. Dardalas I, Stamoula E, Rigopoulos P, et al. Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *Eur J Pharmacol.* 2019;856:172401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.030>
19. Raue JF, Tarvainen MP, Kästner SB. Experimental study on the effects of isoflurane with and without remifentanyl or dexmedetomidine on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different MAC multiples in cats. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2004-8>
20. Cho JS, Kim SH, Shin S, et al. Effects of Dexmedetomidine on Changes in Heart Rate Variability and Hemodynamics During Tracheal Intubation. *Am J Ther.* 2016;23(2):e369–e376. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000074>
21. Kim MH, Lee KY, Bae SJ, et al. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(5):468–477. doi: <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12992-0>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кирячков Юрий Юрьевич, д.м.н. [*Yuri Y. Kiryachkov*, MD, PhD]; адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25 bld 2 Petrovka str., 107031, Moscow, Russia]; e-mail: kiryachyu@yandex.ru, SPIN-код: 2726-8833, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-199X>

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Petrova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: mail@petrovamv.ru, SPIN-код: 9132-4190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Муслимов Багаутдин Гусенович, врач-анестезиолог-реаниматолог [*Bagautdin G. Muslimov*, MD]; e-mail: muslimov.bagautdin@mail.ru, SPIN-код: 4472-0245, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2941-304X>

Босенко Сергей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог [*Sergey A. Bosenko*, MD]; e-mail: bosenich@mail.ru, SPIN-код: 3285-5759, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9447-0622>

Горлачев Михаил Михайлович, врач анестезиолог-реаниматолог [*Mikhail M. Gorlachev*, MD]; e-mail: doc-gorlachov@rambler.ru, SPIN-код: 7203-2639, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5193>