



Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска

И. А. КОЗЛОВ¹, Д. А. СОКОЛОВ^{2,3}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

³ Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в периоперационный период вмешательств на сосудах инфузию дексмететомидина.

Материалы и методы. Обследовали 204 больных с высоким сердечным риском (пересмотренный индекс сердечного риска > 2, риск периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца > 1%), которым выполняли плановые операции на сосудах. Больных рандомизировали на 2 группы. Больные 1-й группы получали периоперационную инфузию дексмететомидина в дозе 0,40 [0,34–0,47] мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ в течение 7,0 [6,0–8,0] часов, 2-я группа была контрольной. Анализировали частоту периоперационных ССО, содержание в крови N-терминальной части предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и кардиоспецифического тропонина I (cTnI). Данные статистически обработали, использовали точный критерий Фишера, критерий Манна – Уитни и логистическую регрессию.

Результаты. Периоперационные ССО без учета артериальной гипотензии зарегистрировали у 3 (2,9%) больных 1-й группы и у 14 (13,7%) – 2-й ($p = 0,009$). Артериальную гипотензию зарегистрировали у 14 (13,7%) больных 1-й группы и у 5 (4,9%) – 2-й ($p = 0,051$). Периоперационная инфузия дексмететомидина снижала риск ССО, за исключением артериальной гипотензии (ОШ 0,1905, 95% ДИ 0,0530–0,6848, $p = 0,011$) и повышала риск артериальной гипотензии (ОШ 3,5787, 95% ДИ 1,1254–11,3796, $p = 0,031$). Уровень cTnI у больных 1-й и 2-й групп составлял 0,017 [0,011–0,024] и 0,019 [0,011–0,028] нг/мл ($p = 0,196$) перед операцией, 0,02 [0,011–0,029] и 0,02 [0,015–0,039] нг/мл ($p = 0,050$) после операции, 0,018 [0,014–0,024] и 0,028 [0,018–0,033] нг/мл ($p = 0,0002$) перед выпиской из стационара. На тех же этапах уровень NT-proBNP составлял 221,5 [193,3–306,5] и 237,8 [171,3–310,1] пг/мл ($p = 0,572$), 237,0 [205–303,5] и 289,0 [217,5–409,5] пг/мл ($p = 0,007$), 250,5 [198,8–302,0] и 259,6 [171,0–421,6] пг/мл ($p = 0,933$).

Заключение. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, периоперационная инфузия дексмететомидина снижает риск комбинированного исхода, включающего кардиальную летальность, нефатальный инфаркт миокарда, ишемию миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипертензию и нарушения сердечного ритма, при этом существенно возрастает риск артериальной гипотензии. Периоперационная динамика cTnI и NT-proBNP нуждается в дальнейших исследованиях. Начало инфузии дексмететомидина в 2,7% наблюдений сопровождается выраженной брадикардией, требующей отмены препарата.

Ключевые слова: кардиопротекция, дексмететомидин, агонисты α_2 -адренорецепторов, сердечно-сосудистые осложнения, операции на сосудах, кардиальный риск, некардиальная хирургия

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 6–17. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17.

The effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients

I. A. KOZLOV¹, D. A. SOKOLOV^{2,3}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the occurrence of perioperative cardiovascular complications (CVC) and clinical and laboratory cardioprotection parameters in patients treated with dexmedetomidine infusion in perioperative period of vascular surgery.

Materials and methods. The study involved 204 patients with high cardiac risk (revised cardiac risk index > 2, risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest > 1%) who underwent elective vascular surgery. The patients were randomly divided into two groups. Group I patients received perioperative infusion of dexmedetomidine at a dose 0.40 [0.34–0.47] mg/kg/h during 7.0 [6.0–8.0] hours. Group II was a control group. In the perioperative period, the occurrence of CVC, the blood level of the N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiospecific troponin I (cTnI) were analyzed. The data were statistically processed, using the Fisher's exact test, Mann–Whitney test and logistic regression.

Results. Perioperative CVC without taking into account arterial hypotension were recorded in 3 (2.9%) patients in group I and in 14 (13.7%) patients in group II ($p = 0.009$). Arterial hypotension was recorded in 14 (13.7%) patients in group I and in 5 (4.9%) patients in group II ($p = 0.051$). Perioperative dexmedetomidine infusion reduced the risk of CVC, except for arterial hypotension (OR 0.1905, 95% CI 0.0530–0.6848, $p = 0.011$) and increased the risk of arterial hypotension (OR 3.5787, 95% CI 1.1254–11.3796, $p = 0.031$). The cTnI level in patients of groups I and II was 0.017 [0.011–0.024] and 0.019 [0.011–0.028] ng/ml ($p = 0.196$) before surgery, 0.02 [0.011–0.029] and 0.02 [0.015–0.039] ng/ml ($p = 0.050$) after surgery, 0.018 [0.014–0.024] and 0.028 [0.018–0.033] ng/ml ($p = 0.0002$) before discharge from the hospital. At the same stages, the level of NT-proBNP was 221.5 [193.3–306.5] and 237.8 [171.3–310.1] pg/ml ($p = 0.572$), 237.0 [205–303.5] and 289.0 [217.5–409.5] pg/ml ($p = 0.007$), 250.5 [198.8–302.0] and 259.6 [171.0–421.6] pg/ml ($p = 0.933$).

Conclusion. In patients at high cardiac risk undergoing vascular surgery, perioperative dexmedetomidine infusion reduces the risk of a composite outcome including cardiac mortality, nonfatal myocardial infarction, myocardial ischemia, pulmonary embolism, stroke, hypertension, and arrhythmias, while the risk of arterial hypotension increases significantly. The perioperative dynamics of cTnI and NT-proBNP require further research. The start of dexmedetomidine infusion in 2.7% of cases is accompanied by severe bradycardia, requiring discontinuation of the infusion.

Key words: cardioprotection, dexmedetomidine, α_2 -adrenoreceptor agonists, cardiovascular complications, vascular surgery, cardiac risk, non-cardiac surgery

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. The effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 6–17. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17.

Для корреспонденции:
Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:
Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

Селективный агонист центральных α_2 -адренорецепторов (АР) дексмететомидин вошел в арсенал отечественной анестезиологии-реаниматологии около 11 лет назад, хотя в зарубежной клинической практике его применяют с 1990-х гг. [7]. Учитывая гемодинамические эффекты препарата, практически сразу начали обсуждать его кардиопротективные свойства [37, 38]. В начале 2000-х гг. были опубликован мета-анализ [45] и Кохрейновский обзор [43], которые показали, что при назначении агонистов α_2 -АР, в том числе дексмететомидина, в некардиальной хирургии снижается частота периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем кардиопротективный эффект оказался особенно выражен у больных, оперируемых на сосудах. В актуальных для тех лет зарубежных клинических рекомендациях назначение агонистов α_2 -АР считали показанным для контроля артериальной гипертензии у больных с ишемической болезнью сердца или наличием хотя бы одного фактора кардиального риска [16], а также для снижения риска ССО при вмешательствах на сосудах [34]. В эти же годы в эксперименте были показаны отчетливые защитные эффекты дексмететомидина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда [24, 28, 48]. В дальнейшем, однако, доказательства кардиопротективного действия агонистов α_2 -АР в реальной клинической практике признали неубедительными и препараты этой группы перестали рекомендовать для снижения риска ССО [17, 29]. В 2018 г. был опубликован Кохрейновский обзор, который также не подтвердил эффективности агонистов α_2 -АР в профилактике ССО и продемонстрировал значимое повышение риска артериальной гипотензии и брадикардии [15]. В клинических рекомендациях последних лет назначение препаратов этой группы в рамках риск-снижающей стратегии при некардиальных операциях считают непоказанным [14, 18, 20].

Тем не менее, вопрос о дексмететомидиновой кардиопротекции в рассматриваемой клинической ситуации нельзя признать окончательно закрытым. Например, в одноцентровом исследовании при операциях на аорте получены вполне убедительные доказательства защитного влияния дексмететомидина на миокард [35]. Продолжается экспериментальное изучение кардиопротективных эффектов препарата, в результате чего уточняются их внутриклеточные механизмы [13, 47]. Наконец, в 2023 г. начато развернутое многоцентровое исследование, посвященное использованию дексмететомидина для снижения риска периоперационных ССО у пожилых

некардиохирургических больных [31]. В этой связи изучение дексмететомидиновой кардиопротекции у больных с высоким кардиальным риском представляется вполне актуальным, тем более, что современные публикации, посвященные этому вопросу, крайне немногочисленны.

Цель исследования – оценить частоту периоперационных ССО и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в периоперационный период вмешательств на сосудах инфузию дексмететомидина.

Материалы и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы в период с 01.11.2022 г. по 31.06.2023 г. выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50 от 28.10.2021 г.).

Критерии включения в исследование: возраст 45–85 лет, плановая операция на сосудах в условиях общей анестезии, наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании, значения индексов кардиального риска (ИКР), указывающие на повышенную вероятность ССО: пересмотренный ИКР (ПИКР) > 2 баллов и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МІСА) > 1%. **Критерии не включения:** клинически значимые пороки сердца, значения фракции изгнания левого желудочка по результатам эхокардиографии < 40%, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², креатининемия > 130 мкмоль/л. **Критерии исключения:** отмена операции, невозможность осуществить инфузию дексмететомидина в связи со стойким урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) до уровня < 50 мин⁻¹, тяжелые хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения кардиальных биомаркеров по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

На основе данных о частоте ССО при операциях на сосудах в Ярославской областной клинической больнице рассчитали необходимый объем выборки при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия (1- β) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в 2 группах. Минимально достаточный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). Проанализировали 222 медицинские

Таблица 1. Демографические и клинические показатели обследованных больных**Table 1. Demographic and clinical indicators of the examined patients**

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Мужчин/женщин, n (%)	65/37	70/32	0,554
Возраст, лет	65,5 [60,0–70,0]	67,0 [62,3–71,0]	0,094
ИМТ, кг/м ²	26,6 [24,2–29,6]	27,0 [24,7–29,7]	0,897
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,378
ПИКР, баллы	3,0 [2,0–3,0]	3,0 [2,0–3,0]	0,493
ИКР МІСА, %	1,6 [1,1–2,3]	1,7 [1,5–1,8]	0,059
<i>Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)</i>			
ИБС	52 (51,0)	54 (52,9)	0,889
Гипертоническая болезнь	84 (82,4)	91 (89,2)	0,229
Хроническая сердечная недостаточность	30 (29,4)	28 (27,5)	0,877
ОНМК в анамнезе	31 (30,4)	36 (35,3)	0,551
Сахарный диабет II типа	23 (22,6)	21 (20,6)	0,865
<i>Выполненные оперативные вмешательства, n (%)</i>			
Операции на аорте и крупных сосудах	23 (22,5)	19 (18,6)	0,604
Операции на сонных артериях	79 (77,5)	83 (81,4)	0,604

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ASA – Американская ассоциация анестезиологов, ИКР – индекс кардиального риска, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

карты, не включили в исследование 6 больных: 1 с фракцией изгнания левого желудочка 28% (ишемическая кардиомиопатия), 2 в связи с морбидным ожирением (ИМТ 41,5 и 42,1 кг/м²) и 3 с гиперкреатинемией > 140 мкмоль/л. Первично отобрали 216 больных, исключили 12: 3 со стойкой выраженной брадикардией на фоне инфузии дексмететомидина, 1 с тяжелым хирургическим осложнением, 5 с реоперациями в госпитальный период, 1, отказавшегося от участия в исследовании, и 2, которым не удалось выполнить определение биомаркеров. В исследование включили 204 больных (135 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 45 до 85 лет, которым выполнили сосудистые операции с высоким или средним кардиальным риском [20]. Методом конвертов больных рандомизировали на группы:

1-я (n = 102) – больные, которым периоперационно вводили дексмететомидин;

2-я (n = 102) – контрольная.

Демографические показатели, функциональное состояние, ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий (табл. 1). В 1-й и 2-й группах возраст больных составлял 45–83 и 47–85 лет, ИМТ 18,7–38,5 и 19,0–37,6 кг/м², функциональный класс ASA – II–IV и III–IV, ИКР МІСА – 1,01–6,86 и 1,05–7,12%. ПИКР в обеих группах варьировался от 2 до 4 баллов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС.

Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. В обеих группах для индукции общей анестезии назначали пропофол в дозе 1,2–2,3 (1,9 [1,6–2,1]) мг/кг и фентанил в дозе 0,07–0,15 (0,13 [0,12–0,15]) мкг/кг, для миоплегии – рокуроний в дозе 0,4–1,1 (0,67

[0,52–0,76]) мг/кг. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 0,6–1,2 (0,8 [0,7–0,9]) МАК и фентанил в дозе 0,7–2,2 (1,4 [1,1–1,5]) мкг·кг^{–1}·ч^{–1}. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозе 0,1–0,5 (0,21 [0,18–0,32]) мг/кг. Общий расход фентанила составил 2,0–6,6 (4,9 [4,3–5,1]) мкг/кг, рокурония – 0,3–1,8 (1,31 [0,89–1,27]) мг/кг.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы и ЧСС, измерение артериального давления (АД) неинвазивным методом, пульсоксиметрию, термометрию, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси и контроль концентрации в них севофлурана. Контроль жизненно важных функций осуществляли с помощью монитора состояния пациента Mindray ePM12 (фирма Mindray), интраоперационную ИВЛ и ингаляционную анестезию – аппаратами Fabius Plus (фирма Dräger). После окончания операций всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии, где продолжали неинвазивный контроль гемодинамики. Продленную ИВЛ использовали у 44 (21,6%) больных.

Методика введения дексмететомидина. Использовали лекарственную форму Дексмедин (ООО «Аспект-фарма», Россия). Концентрат препарата разводили 0,9% раствором натрия хлорида, получая раствор, содержащий 4 мкг/мл дексмететомидина. Инфузию последнего начинали после вводной анестезии и продолжали в послеоперационный период. Скорость введения препарата с помощью шприцевого дозатора подбирали, учитывая ЧСС и уровень систолического АД (АДс). Допустимыми считали ЧСС > 50 мин^{–1} и АДс > 90 мм рт. ст. Дозировка дексмететомидина варьировалась от 0,2 до 0,9 (0,40 [0,34–0,47]) мкг·кг^{–1}·ч^{–1}. Инфузия продолжалась

4–8 (7,0 [6,0–8,0]) часов. Общая доза дексмететомидина составила 1,6–3,9 (2,6 [2,4–2,9]) мкг/кг.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность (СН) или декомпенсацию хронической СН, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма, артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии. Учитывая, что введение дексмететомидина может сопровождаться снижением АД [10, 42], композитной конечной точкой исследования (композитный исход) считали развитие одного или нескольких ССО, за исключением артериальной гипотензии. Встречаемость последней учитывали отдельно.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (5–7-е сутки после операции) изучали уровень кардиальных биомаркеров. После забора проб венозной крови их подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при -20°C . Результаты лабораторного исследования кардиальных биомаркеров анализировали ретроспективно.

Содержание N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dyplex Тес., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения составляла 200 пг/мл.

Уровень кардиоспецифического тропонина I (сTn I) в сыворотке крови количественно определяли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dyplex Тес., США). Значимым превышением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, являлся уровень $> 0,2$ нг/мл.

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA), наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ПИКР и ИКР МІСА [3], длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемии, определенные до операции и в первые послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Характер распределения данных

анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представили в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) между 25-м и 75-м перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитывали их относительную частоту (fi). Сравнение количественных данных в 2 несвязанных выборках выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, в связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Прогностическую значимость факта применения дексмететомидина в отношении риска развития ССО оценили с помощью логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость (p). Отличия и выявленные зависимости считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных 1-й группы развития рефрактерной артериальной гипотензии не зарегистрировали. Стойкую выраженную брадикардию, обусловившую отказ от применения дексмететомидина, отметили в 3 наблюдениях (см. «Больные, исключенные из исследования»). От общего числа больных, получивших препарат ($n = 112$), частота этого осложнения составила 2,7%.

Не было межгрупповых отличий в длительности анестезии, объемах интраоперационной кровопотери и инфузионной терапии (табл. 2). Продолжительность анестезии в 1-й группе варьировалась от 120 до 560 мин, во 2-й группе – от 150 до 510 мин. Максимальная кровопотеря в 1-й группе была 900,0 мл, во 2-й группе – 1000,0 мл, продленную ИВЛ использовали одинаково часто. Основные лабораторные показатели до операции и в 1-е послеоперационные сутки не имели межгрупповых отличий.

В обеих группах не было зарегистрировано острой СН или декомпенсации хронической СН. Кардиальная летальность в группах не отличалась (табл. 3). Частота развития ССО без учета артериальных гипотензий (композитный исход) у больных, получивших дексмететомидин, была значимо ниже. У больных 1-й группы не было нефатальных ОИМ, преходящей ишемии миокарда, артериальной гипертензии и клинически значимых аритмий. При использовании дексмететомидина отметили выраженную тенденцию ($p < 0,1$) к большей частоте эпизодов артериальной гипотензии, требующей медикаментозной коррекции. Встречаемость остальных вариантов ССО не имела межгрупповых отличий. Также не различалась встречаемость более чем одного ССО у больного ($p = 0,229$): в 1-й группе таких наблюдений не было, во 2-й – их было 3.

Логистическая регрессия подтвердила, что применение дексмететомидина снижает (на 19%) риск развития ССО за исключением артериальной гипотензии (композитный исход): ОШ 0,1905, 95% ДИ 0,0530–0,6848, $p = 0,011$. Одновремен-

Таблица 2. Периоперационные показатели у обследованных больных**Table 2.** Perioperative parameters in the examined patients

Показатель	I группа	II группа	P
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–240,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,204
Кровопотеря, мл	100,0 [50,0–100,0]	100,0 [50,0–100,0]	0,078
Инфузия, мл/кг	13,9 [12,2–21,8]	13,3 [11,4–17,6]	0,265
Продленная ИВЛ, n (%)	26 (25,5)	17 (16,6)	0,169
До операции			
Креатинемия, мкмоль/л	89,0 [79,0–101,0]	90,0 [81,0–103,0]	0,392
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,3–6,7]	6,0 [5,2–6,5]	0,881
Гемоглобин, г/л	140,0 [129,0–152,0]	140,0 [131,0–147,0]	0,568
1-е сутки после операции			
Креатинемия, мкмоль/л	125,0 [96,7–134,2]	96,7 [93,4–108,6]	0,377
Гликемия, ммоль/л	5,9 [5,4–7,0]	6,0 [4,7–7,4]	0,796
Гемоглобин, г/л	119 [110–133,5]	120,0 [111,5–127,5]	0,475

Таблица 3. Периоперационные ССО у больных сравниваемых групп**Table 3.** Perioperative cardiovascular complications in patients of the compared groups

Осложнения	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Кардиальная летальность	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Нефатальный периоперационный ОИМ	–	2 (1,96)	0,497
Преходящая ишемия миокарда	–	3 (2,94)	0,246
ТЭЛА	1 (0,98)	2 (1,96)	1,0
ОНМК	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	–	5 (4,9)	0,059
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	–	2 (1,96)	0,497
Композитный исход	3 (2,9)	14 (13,7)	0,009
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	14 (13,7)	5 (4,9)	0,051

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения.

но существенно (в 3,6 раза) возрастает риск артериальной гипотензии: ОШ 3,5787, 95% ДИ 1,1254–11,3796, $p = 0,031$.

Потребность в продленной послеоперационной ИВЛ ассоциировалась как с композитным исходом (ОШ 2,8378, 95% ДИ 1,0124–7,9547, $p = 0,0473$), так и с артериальной гипотензией (ОШ 36,8667, 95% ДИ 7,9656–170,6279, $p < 0,0001$).

Предоперационный уровень NT-proBNP в группах не отличался (табл. 4), варьируясь у больных 1-й группы в диапазоне 143–1027 пг/мл, во 2-й – 51–1267 пг/мл. После операции (II этап) медианные значения показателя в 2-й группе были выше, чем в 1-й. Через 5–7 суток после операций межгрупповых отличий не было.

Медианные значения сTnI в периоперационный период у больных обеих групп не выходили за пределы референсных значений (табл. 4). На I этапе уровень этого биомаркера в группах не отличался, а на II и III этапах в 1-й группе был ниже, чем во 2-й. У больных, получивших дексметомидин, гипертропонинемии на этапах исследования не было. Встречаемость патологически повышенных значений сTnI во 2-й группе на II и III этапах составила 2,9% (3 наблюдения) и 0,98% (1 наблюдение). Межгрупповые отличия относительных частот этого ла-

бораторного признака были статистически незначимы ($p = 0,246$ и $p = 1,0$).

Для дополнительной верификации результатов выполнили post-hoc анализ эффективности кардиопротекции у больных с повышенным до операции уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периоперационных ССО (> 220 пг/мл) [4]. Таких больных в 1-й группе было 52 (34 мужчины и 18 женщин) и во 2-й – 55 (39 мужчин и 16 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст (65,0 [60,0–70,5] и 67 [63,0–71,0] лет; $p = 0,214$), ИМТ (27,3 [24,7–30,4] и 26,8 [24,7–29,2] кг/м²; $p = 0,418$) и длительность анестезии (180,0 [180,0–307,5] и 180,0 [180,0–230,0] мин; $p = 0,736$).

Периоперационные ССО, составляющие композитный исход, диагностировали у 3 (5,8%) больных 1-й подгруппы и у 13 (23,6%) – 2-й ($p = 0,013$). Артериальную гипотензию зарегистрировали в 10 (19,2%) наблюдениях 1-й подгруппы и в 4 (7,3%) – 2-й ($p = 0,087$). У больных с повышенным уровнем NT-proBNP сохранялась ассоциированность назначения дексметомидина с композитным исходом: ОШ 0,1492, 95% ДИ 0,0406–0,5492, $p = 0,004$. Значимой связи применения агониста α_2 -АР с развитием артериальной гипотензии не было: ОШ 3,0357, 95% ДИ 0,8879–10,3793, $p = 0,077$.

Таблица 4. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Table 4. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups

Показатель	Этапы	1-я группа	2-я группа	p
NT-proBNP, пг/мл	1	221,5 [193,3–306,5]	237,8 [171,3–310,1]	0,572
	2	237,0 [205–303,5]	289,0 [217,5–409,5]	0,007
	3	250,5 [198,8–302,0]	259,6 [171,0–421,6]	0,933
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,011–0,024]	0,019 [0,011–0,028]	0,196
	2	0,02 [0,011–0,029]	0,02 [0,015–0,039]	0,050
	3	0,018 [0,014–0,024]	0,028 [0,018–0,033]	0,0002

Примечание: этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

Таблица 5. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых подгрупп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Table 5. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared subgroups with elevated preoperative NT-proBNP level

Показатель	Этапы	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p
NT-proBNP, пг/мл	1	305,0 [249,5–381,0]	305,0 [263,75–384,75]	0,477
	2	295,5 [231,0–398,0]	346,0 [276,0–569,0]	0,021
	3	264,0 [237,5–410,0]	295,0 [222,0–560,0]	0,389
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,014–0,021]	0,020 [0,011–0,030]	0,274
	2	0,019 [0,013–0,036]	0,024 [0,014–0,039]	0,095
	3	0,017 [0,014–0,019]	0,028 [0,017–0,032]	0,002

Примечание: этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

Уровень NT-proBNP в 1-й подгруппе был ниже, чем во 2-й, на этапе II (табл. 5), других межгрупповых отличий не было. сTnI не отличался у больных выделенных подгрупп на I и II этапах. Перед выпиской из стационара медианные значения биомаркера были выше во 2-й подгруппе (табл. 5).

Таким образом, результаты основного и post-hoc анализов дают основания констатировать, что у больных высокого риска, оперируемых на сосудах, периоперационное назначение дексмететомидина снижает частоту различных ССО за исключением клинически значимой артериальной гипотензии. Риск этого осложнения на фоне введения препарата может значимо возрастать.

Обсуждение

При обсуждении влияния агонистов α_2 -АР на риск периоперационных ССО в некардиальной хирургии следует учитывать, что ряд обширных исследований, посвященных этой проблеме, не включает анализ эффектов дексмететомидина. В этих работах изучали результаты применения клофелина и мивазерола или нескольких агонистов α_2 -АР вместе [15, 43, 44]. Дексмететомидин, мивазерол и клофелин обладают разной степенью сродства к центральным α_2 -АР, имидазолиновым рецепторам и периферическим α_1 -АР, что результируется в фармакодинамических отличиях [2, 6, 27]. Кроме того, в публикациях существенно варьируются схемы и пути введения препаратов [43, 44]. Вероятно, результаты таких работ не могут прямо экстраполироваться на изученную клиническую ситуацию.

Как показало настоящее исследование, у больных с высоким кардиальным риском, оперируемых на со-

судах, периоперационная инфузия дексмететомидина снижала риск композитного исхода, включавшего различные ССО за исключением артериальной гипотензии. Преходящая ишемия миокарда и нефатальный ОИМ у больных, получивших агонист α_2 -АР, не развивались. Эти данные указывают на реализацию дексмететомидиновой кардиопротекции и, возможно, противовоспалительного эффекта с уменьшением эндотелиальной дисфункции [40]. В последние годы связь периоперационных ССО с воспалением, нарушением функции эндотелия и системы гемостаза привлекает все большее внимание [21].

Наши данные не совпали с результатами метаанализов, не выявивших значимого влияния препарата на частоту периоперационных ССО в некардиальной хирургии [8, 26, 33]. Вместе с тем, следует иметь в виду, что эти метаанализы включали материалы достаточно разнородных публикаций, среди которых лишь единичные были посвящены использованию дексмететомидина в сосудистой хирургии.

Водноцентровых исследованиях по применению дексмететомидина в сосудистой хирургии было отмечено значимое снижение проявлений ишемии миокарда [35], отсутствие периоперационных ССО [38], благоприятное влияние на гемодинамические и нейроэндокринные показатели [37]. Получены доказательства дексмететомидиновой кардиопротекции и в других областях некардиальной хирургии [46]. Поэтому представляется вполне обоснованным мнение ряда авторов о необходимости продолжать изучение эффектов дексмететомидина в клинике [11]. Тем более что кардиопротективные эффекты препарата при ишемии-реперфузии установлены в многочисленных экспериментальных исследованиях [4, 10, 39].

Влияние дексмедетомидина на сердечную мышцу является многокомпонентным. В ранних исследованиях акцентировали внимание на системных гемодинамических эффектах, прежде всего, урежении ЧСС, благоприятно сказывающемся на кислородном балансе миокарда [30]. Наряду с системными эффектами активно изучают прямые эффекты дексмедетомидина на венозный кровоток. Установлено, что препарат обладает «двунаправленным» действием [49]: его малые концентрации вызывают коронарную вазодилатацию, видимо, обусловленную активацией в сосудистой стенке кальций-зависимых калиевых каналов высокой проводимости и эндотелиальной синтазы оксида азота; при увеличении концентрации препарат начинает взаимодействовать с α_2 -АР гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, было показано, что в ишемизированном сердце препарат перераспределяет коронарный кровоток в эндокардиальные слои миокарда, сохраняя перфузию ишемизированных зон и снижая кислородный дефицит [25]. Уменьшение эффекта коронарного «обкрадывания» обусловлено тем, что в неишемизированных зонах миокарда агонист α_2 -АР вызывает вазоконстрикцию, которая в ишемизированных участках ослабляется факторами местной регуляции. Подтверждением кардиопротективного действия дексмедетомидина при коронарогенных осложнениях является уменьшение интенсивности стенокардитических приступов во время установки стентов [5].

В результате изучения прямого защитного действия препарата на кардиомиоциты [48] были продемонстрированы его противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [19, 36]. В настоящее время проявлениями дексмедетомидиновой кардиопротекции считают уменьшение ишемически-реперфузионного повреждения, угнетение аритмогенеза и предупреждение сократительной дисфункции [10].

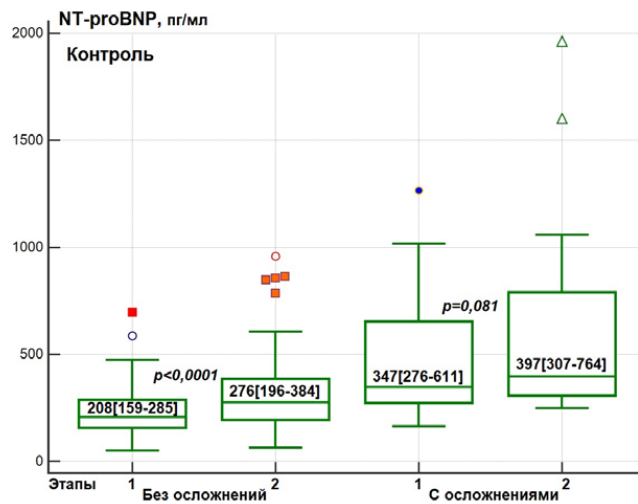
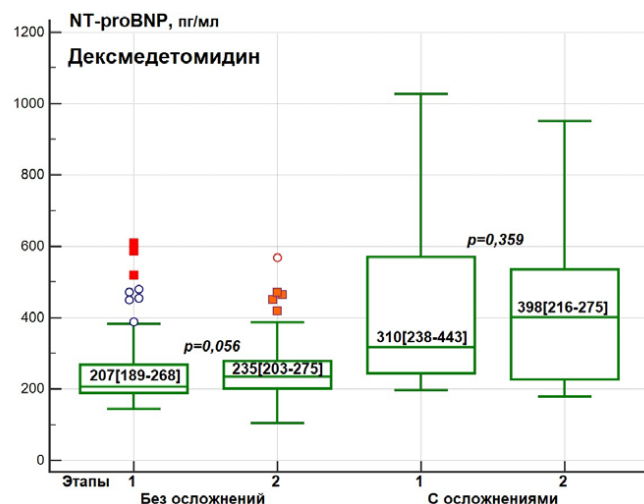
Показано, что дексмедетомидин обладает пре- и посткондиционирующим действием на миокард, реализуемым через рецепторы, связанные с G-белком, и активацию «киназы восстановления после реперфузионного повреждения» (англ. reperfusion injury salvage kinase – RISK), а также открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [10, 39], роль которых в кардиопротекции детально описана [39]. Путь RISK включает группу протеинкиназ, участвующих во внутриклеточном защитном сигнальном пути, активация которого сопровождается фосфорилированием протеинкиназы С, эндотелиальной синтазы оксида азота и киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK3 β) [22, 39]. Фосфорилирование последней предотвращает открытие гигантской митохондриальной поры и гибель клеток. Установлено влияние дексмедетомидина еще на ряд внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих в кардиомиоцитах воспаление и апоптоз [47], антиоксидантную защиту и аутофагию [9]. В уменьшении последствий окислитель-

ного стресса, воспалительных реакций и апоптоза важную роль играет запуск сигнального каскада фосфоинозитид-3-киназа/киназы Akt/мишень рапамицина млекопитающих (PI3K/Akt/mTOR) [39], регулирующего трансляцию мРНК и синтез белков в рибосомах. Еще одним эффектом активации сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR является усиление фосфорилирования GSK3 β [39] и регулирующее влияние на митохондрии. В последние годы продемонстрировано, что антиапоптотическое действие дексмедетомидина может реализовываться через микроРНК и экспрессию специфических регуляторных белков [10, 41]. Обсуждают возможность запуска кардиопротекции путем активации ацетилхолиновых рецепторов и других рецепторных структур, а также ряд других внутриклеточных механизмов [10, 13, 23, 39].

На фоне обширной экспериментальной доказательной базы данные о протективных эффектах дексмедетомидина у хирургических больных выглядят скромно. Опубликованы результаты метаанализов, подтвердившие наличие кардиопротективных и противовоспалительных эффектов дексмедетомидина в кардиохирургии [15]. Улучшение защиты миокарда проявлялось уменьшением послеоперационного уровня кардиоспецифических тропонинов и креатинкиназы-МВ [12], а противовоспалительный эффект – снижением послеоперационного прироста интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) [12]. Подобные метаанализы, посвященные применению дексмедетомидина в некардиальной хирургии, крайне немногочисленны. Например, в смешанной популяции хирургических больных показано, что периоперационная инфузия дексмедетомидина снижает уровень в крови IL-6, ФНО- α и С-реактивного белка, одновременно повышая содержание IL-10 [40]. Лабораторные признаки кардиопротекции в метаанализах не оценивали, ограничиваясь изучением клинических исходов [8, 15, 26, 33]. Маркеры повреждения миокарда изучали лишь в одноцентровых исследованиях, при этом были получены доказательства меньшей степени повреждения кардиомиоцитов у больных, получивших дексмедетомидин [35, 46].

Предпринятая нами попытка оценить биохимические показатели кардиопротекции не предоставила четких доказательств ее реализации. У больных, получивших дексмедетомидин, значения сTnI на II и III этапах, а также отсутствие на этих этапах гипертропниемии может указывать на лучшую сохранность миокарда [32]. С другой стороны, межгрупповое отличие уровня сTnI сразу после оперативных вмешательств по всем обследованным находилось на границе статистической значимости, а при post-hoc анализе не подтвердилось. Межгрупповые различия встречаемости гипертропниемии на этапах исследования также не имели статистического подтверждения.

Меньшие значения NT-proBNP на II этапе в группе дексмедетомидина могут свидетельствовать



Периоперационная динамика NT-proBNP у больных исследованных групп с отсутствующими и развившимися ССО
Perioperative dynamics of NT-proBNP in patients of the studied groups with absent and developed cardiovascular complications

о лучшем функциональном состоянии миокарда и меньшей степени его напряжения [1]. Вместе с тем, послеоперационный уровень биомаркера не является однозначным критерием качества кардиопротекции и показателем риска развития ССО [32]. На этом этапе поступление NT-proBNP в кровь определяется комплексом факторов, включая неспецифическую реакцию на операционный стресс [1]. Кроме того, дополнительный анализ у больных с отсутствующими и развившимися ССО продемонстрировал в группах практически одинаковую динамику и близкие значения биомаркера в ранний послеоперационный период (рисунок). Единственным значимым изменением был прирост NT-proBNP у больных контрольной группы без осложнений, что вряд ли можно трактовать как показатель худшей кардиопротекции.

Таким образом, зарегистрированные в настоящем исследовании значения кардиальных биомаркеров не поддаются уверенной однозначной трактовке, хотя и не исключают реализации дексмедетомидиновой кардиопротекции. Тем не менее, наши данные не совпадают с результатами авторов, сообщающих о значимом снижении под влиянием дексмедетомидина поступления в кровь маркеров повреждения миокарда [35, 46].

Несмотря на обсуждавшиеся положительные эффекты дексмедетомидина, результаты его назначения для снижения риска ССО в сосудистой хирургии являются примером неоптимального соотношения эффективности и безопасности лекарственного средства. В результате назначения препарата значительно возрастает риск артериальной гипотензии, на что указывают многие авторы [5]. По нашим данным, артериальная гипотензия была отчетливо ассоциирована с потребностью в продленной ИВЛ. Это подчеркивает связь нежелательной гемодинамической реакции с неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода. В одном из первых исследований, посвященных применению дексмедетомидина в сосудистой хирургии, авторы указывали, что агонист α_2 -АР полезен для

кардиопротекции, но может потребовать дополнительных фармакологических мер по поддержанию АД [38]. Наши данные о повышении риска артериальной гипотензии у всех обследованных в 3,6 раза практически совпали с результатами [8], свидетельствующими об увеличении вероятности развития осложнения в 3,8 раза. Представило интерес, что при предоперационном напряжении миокарда, приводящем к повышению уровня NT-proBNP [1], ассоциированность назначения дексмедетомидина с развитием нежелательной гемодинамической реакции не подтвердилась. Можно предположить, что у этой категории больных с максимально повышенным риском ССО реализовывались не только гипотензивные эффекты дексмедетомидина, но и риски дестабилизации гемодинамики, обусловленные дисфункцией миокарда [1]. Тем не менее, тенденция ($p < 0,1$) к повышению частоты артериальной гипотензии при назначении препарата в этих наблюдениях прослеживалась достаточно отчетливо.

Артериальная гипотензия, обусловленная дексмедетомидином, имеет комплексный патогенез. Умеренные и низкие концентрации препарата в плазме крови, взаимодействуя с пресинаптическими α_2 -АР, вызывают снижение симпатического тонуса центральной нервной системы (симпатоллизис), уменьшают выброс норадреналина в периферических синапсах симпатической нервной системы и активируют α_2 -АР в сосудистом эндотелии, что приводит к вазодилатации. Симпатоллизис с уменьшением содержания норадреналина и адреналина в крови сохраняется в течение достаточно длительного времени после прекращения введения дексмедетомидина [10, 42].

В плане дискуссии можно отметить, что артериальная гипотензия не создает абсолютных противопоказаний к использованию препарата, если у отдельных категорий больных реализация его кардиопротективных эффектов представляется необходимой и оправдывает назначение вазопрессоров. Вместе с тем, такой лечебно-профилактический

прием, безусловно, не может быть рекомендован для рутинного использования в некардиальной хирургии, как и указывают современные клинические рекомендации [14, 18, 20].

Отрицательный хронотропный эффект агонистов α_2 -АР может быть фактором кардиопротекции, а может приводить к нежелательной брадикардии [5, 8, 26]. Урежение ЧСС обусловлено симпатоллизом, активацией некоторых подтипов ацетилхолиновых рецепторов и повышением тонуса блуждающего нерва [10, 42]. По нашим данным, стойкая брадикардия в отдельных наблюдениях требует прекращения введения препарата, что также ухудшает соотношение его эффективности и безопасности.

В заключение отметим, что, несмотря на указанные недостатки дексмететомидина, категорический отказ от его назначения с целью кардиопротекции и прекращение соответствующих исследований представляются обоснованным не в полной мере. Перспективным направлением может явиться установление минимально достаточных дозировок препарата, обеспечивающих кардиопротекцию и противовоспалительный эффект, но не вызывающих гемодинамических нарушений. Такие дозировки до настоящего времени не верифицированы, что является ограничением метаанализов [8, 15, 26]. Не исключено, что уточнение показаний, стандартизация клинических моделей и схем введения дексмететомидина сможет обеспечить результаты, которые вернут интерес клиницистов к кардиопротекции с помощью этого агониста α_2 -АР.

Основными ограничениями исследования являются незаслепленность, отсутствие плацебо-контроля и данных о развитии ССО в постгоспитальный период. Недостаточное число наблюдений, в которых диагностировали отдельные виды ССО, не позволило оценить влияние дексмететомидина на риск их развития. Кроме того, отсутствовала техническая возможность определять кардиальные биомаркеры в предоперационный период, что ограничивало эффективность оценки степени кардиального риска.

Выводы

1. У больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах, периперационная инфузия дексмететомидина в дозе 0,40 [0,34–0,47] мкг·кг⁻¹·ч⁻¹ в течение 7,0 [6,0–8,0] часов снижает риск композитного исхода, включающего кардиальную летальность, нефатальный ОИМ, ишемию миокарда, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипертензию и нарушения сердечного ритма, при этом существенно возрастает риск артериальной гипотензии.

2. Периперационная динамика сTnI и NT-proBNP у хирургических больных высокого кардиального риска, получающих дексмететомидин, нуждается в дальнейших исследованиях.

3. Начало инфузии дексмететомидина в 2,7% наблюдений сопровождается выраженной брадикардией, требующей отмены препарата.

Конфликт интересов. Дексмететомидин, назначавшийся больным при выполнении настоящего исследования, входил в партию препарата, безвозмездно переданного ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» кафедре анестезиологии и реаниматологии Ярославского государственного медицинского университета.

Conflict of interest. Dexmedetomidine, prescribed to patients during this study, was part of a batch of the drug donated by CJSC “Firm EUROSERVICE” to the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Yaroslavl State Medical University.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Прогностическая и диагностическая значимость кардиального биомаркера NT-proBNP в периперационный период хирургических вмешательств на сосудах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 7–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
2. Лестева Н. А., Дрягина Н. В., Кондратьев А. Н. Динамика лабораторных маркеров системного воспаления при нейрохирургических операциях с использованием α -2-адреноагонистов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 19–27. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-19-27.
3. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
4. Улиткина О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Бершадский Ф. Ф. Органопротекторные свойства дексмететомидина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 55–61. DOI: 2078-5658-2018-15-2-55-61.
5. Царьков А. В., Левит А. Л. Дексмететомидин и комбинация бензодиазепамина с фентанилом при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий. Сравнительный анализ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 33–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-33-40.

REFERENCES

1. Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. Prognostic and diagnostic significance of the cardiac biomarker NT-proBNP in the perioperative period of vascular surgery procedures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 5, pp. 7–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
2. Lesteva N.A., Dryagina N.V., Kondratiev A.N. Dynamics of laboratory markers of systemic inflammation in neurosurgical operations using α -2-adrenoagonists. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 6, pp. 19–27. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-19-27.
3. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
4. Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadskiy F.F. Protective effect of dexmedetomidine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 55–61. (In Russ.) DOI: 2078-5658-2018-15-2-55-61.
5. Tsarkov A.V., Levit A.L. Dexmedetomidine and the combination of benzodiazepine and fentanyl in elective endovascular stenting of the coronary arteries. Comparative analysis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 33–40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-33-40.

6. Aantaa R., Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient // *Eur J Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 361–372. DOI: 10.1017/S0265021506000378.
7. Aantaa R., Kanto J., Scheinin M. et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 73, № 2. – P. 230–235. DOI: 10.1097/0000542-199008000-00007.
8. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Anaesthesia.* – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 4–14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x.
9. Borger M., von Haefen C., Bühner C. et al. Cardioprotective effects of dexmedetomidine in an oxidative-stress in vitro model of neonatal rat cardiomyocytes // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 1206. DOI: 10.3390/antiox12061206.
10. Castillo R. L., Ibacache M., Cortínez I. et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1641. DOI: 10.3389/fphar.2019.01641.
11. Chalikonda S. A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events // *AANA J.* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 103–108. PMID: 19388504.
12. Chen M., Li X., Mu G. Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis // *J Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 5–16. DOI: 10.1007/s00540-021-02982-0.
13. Chen Z. R., Hong Y., Wen S. H. et al. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling // *Anesth Analg.* – 2023. – Vol. 137, № 2. – P. 426–439. DOI: 10.1213/ane.00000000000006487.
14. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // *Can J Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
15. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D. N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 3, № 3. – P. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.
16. Fleisher L. A., Beckman J. A., Brown K. A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, № 17. – P. 1971–1996. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185700.
17. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 22. – P. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
18. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* – 2021. – Vol. 96, № 8. – P. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
19. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N. et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study // *Adv Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 683–689. DOI: 10.17219/acem/37214.
20. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
21. Handke J., Scholz A. S., Gillmann H. J. et al. elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery: the leukocytes and cardiovascular perioperative events study // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 128, № 6. – P. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000378.
22. Hausenloy D. J., Tsang A., Yellon D. M. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postcon-
6. Aantaa R., Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol.* 2006, vol. 23, no. 5, pp. 361–72. DOI: 10.1017/S0265021506000378.
7. Aantaa R., Kanto J., Scheinin M. et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1990, vol. 73, no. 2, pp. 230–235. DOI: 10.1097/0000542-199008000-00007.
8. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 4–14. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x.
9. Borger M., von Haefen C., Bühner C. et al. Cardioprotective effects of dexmedetomidine in an oxidative-stress in vitro model of neonatal rat cardiomyocytes. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 6, pp. 1206. DOI: 10.3390/antiox12061206.
10. Castillo R.L., Ibacache M., Cortínez I. et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 10, pp. 1641. DOI: 10.3389/fphar.2019.01641.
11. Chalikonda S.A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events. *AANA J*, 2009, vol. 77, no. 2, pp. 103–108. PMID: 19388504.
12. Chen M., Li X., Mu G. Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*, 2022, vol. 36, no. 1, pp. 5–16. DOI: 10.1007/s00540-021-02982-0.
13. Chen Z.R., Hong Y., Wen S.H., Zhan Y.Q., Huang W.Q. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling. *Anesth Analg*, 2023, vol. 137, no. 2, pp. 426–439. DOI: 10.1213/ane.00000000000006487.
14. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
15. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 3, no. 3, pp. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.
16. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 2007, vol. 116, vol. 17, pp. 1971–1996. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185700.
17. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64, no. 22, pp. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
18. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*, 2021, vol. 96, no. 8, pp. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
19. Guler L., Bozkirli F., Bedirli N. et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats – preliminary study. *Adv Clin Exp Med*, 2014, vol. 23, no. 5, pp. 683–689. DOI: 10.17219/acem/37214.
20. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
21. Handke J., Scholz A.S., Gillmann H.J. et al. elevated presepsin is associated with perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications in elevated-risk patients undergoing noncardiac surgery: the leukocytes and cardiovascular perioperative events study. *Anesth Analg*, 2019, vol. 128, no. 6, pp. 1344–1353. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000378.
22. Hausenloy D.J., Tsang A., Yellon D.M. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postcondi-

- ditioning // *Trends Cardiovasc Med*. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 69–75. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.03.001.
23. Hu B., Tian T., Li X. T. et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats // *Redox Rep*. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 2158526. DOI: 10.1080/13510002.2022.2158526.
 24. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z. et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – Vol. 1822, № 4. – P. 537–545. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.013.
 25. Jalonen J., Halkola L., Kuttala K. et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 1995. – Vol. 9, № 5. – P. 519–524. DOI: 10.1016/s1053-0770(05)80134-x.
 26. 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. – Vol. 39, № 4. – P. 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8.
 27. Khan Z. P., Ferguson C. N., Jones R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54, № 2. – P. 146–165. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.
 28. Kocoglu H., Karaaslan K., Gonca E. et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats // *Curr Ther Res Clin Exp*. – 2008. – Vol. 69, № 2. – P. 150–158. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.04.003.
 29. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, № 35. – P. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
 30. Lawrence C. J., Prinzen F. W., de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand // *Anesth Analg*. – 1996. – Vol. 82, № 3. – P. 544–550. DOI: 10.1097/0000539-199603000-00021.
 31. Liu H., Zhang J., Peng K. et al. Protocol: dexmedetomidine on myocardial injury after noncardiac surgery – a multicenter, double-blind, controlled trial // *Perioper Med (Lond)*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 57. DOI: 10.1186/s13741-023-00348-6.
 32. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelfa F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation // *Eur J Anaesthesiol*. – 2023. – Vol. 40, № 12. P. 888–927. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001865.
 33. Peng K., Ji F. H., Liu H. Y. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis // *Clin Ther*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 138–154. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022.
 34. Poldermans D., Bax J. J., Boersma E. et al. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur J Anaesthesiol*. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 92–137. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.
 35. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery // *Ann Card Anaesth*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 606–613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570.
 36. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M. et al. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 118, № 2. – P. 473–480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060.
 37. Talke P., Chen R., Thomas B. et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery // *Anesth Analg*. – 2000. – Vol. 90, № 4. – P. 834–839. DOI: 10.1097/0000539-200004000-00011.
 38. Talke P., Li J., Jain U. et al. of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Anesthesiology*. – 1995. – Vol. 82, № 3. – P. 620–633. DOI: 10.1097/0000542-199503000-00003.
 39. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches // *Anesth Analg*. – 2020. – Vol. 131, № 6. – P. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
 40. Wang K., Wu M., Xu J. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis // *Br J Anaesth*. – 2019. – Vol. 123, № 6. – P. 777–794. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027.
 - tioning. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, vol. 15, no. 2, pp. 69–75. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.03.001.
 23. Hu B., Tian T., Li X.T. et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats. *Redox Rep*, 2023, vol. 28, no. 1, pp. 2158526. DOI: 10.1080/13510002.2022.2158526.
 24. Ibacache M., Sanchez G., Pedrozo Z. et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta*, 2012, vol. 1822, no. 4, pp. 537–45. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.013.
 25. Jalonen J., Halkola L., Kuttala K. et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995, vol. 9, no. 5, pp. 519–524. DOI: 10.1016/s1053-0770(05)80134-x.
 26. 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, vol. 39, no. 4, pp. 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8.
 27. Khan Z.P., Ferguson C.N., Jones R.M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999, vol. 54, no. 2, pp. 146–65. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.
 28. Kocoglu H., Karaaslan K., Gonca E. et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, vol. 69, no. 2, pp. 150–158. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.04.003.
 29. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*, 2014, vol. 35, no. 35, pp. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
 30. Lawrence C.J., Prinzen F.W., de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg*, 1996, vol. 82, no. 3, pp. 544–550. DOI: 10.1097/000539-199603000-00021.
 31. Liu H., Zhang J., Peng K. et al. Protocol: dexmedetomidine on myocardial injury after noncardiac surgery – a multicenter, double-blind, controlled trial. *Perioper Med (Lond)*, 2023, vol. 12, no. 1, pp. 57. DOI: 10.1186/s13741-023-00348-6.
 32. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelfa F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, vol. 40, no. 12, pp. 888–927. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001865.
 33. Peng K., Ji F.H., Liu H.Y. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*, 2019, vol. 41, no. 1, pp. 138–154.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022.
 34. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 92–137. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.
 35. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 606–613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570.
 36. Sukegawa S., Higuchi H., Inoue M. et al. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *Anesth Analg*, 2014, vol. 118, no. 2, pp. 473–480. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000060.
 37. Talke P., Chen R., Thomas B. et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*, 2000, vol. 90, no. 4, pp. 834–839. DOI: 10.1097/0000539-200004000-00011.
 38. Talke P., Li J., Jain U., Leung J. et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1995, vol. 82, no. 3, pp. 620–633. DOI: 10.1097/0000542-199503000-00003.
 39. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches. *Anesth Analg*, 2020, vol. 131, no. 6, pp. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
 40. Wang K., Wu M., Xu J. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2019, vol. 123, no. 6, pp. 777–794. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027.

41. Wang L., Tang S., Wang Z. et al. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 120. – P. 109463. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109463.
42. Weerink M. A. S., Struys M. M. R. F., Hannivoort L. N. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56, № 8. – P. 893–913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
43. Wijesundera D. N., Bender J. S., Beattie W. S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 4. – P. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
44. Wijesundera D. N., Choi P. T., Badner N. H. et al. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study // *Can J Anaesth.* – 2014. – Vol. 61, № 11. – P. 995–1003. DOI: 10.1007/s12630-014-0226-6.
45. Wijesundera D. N., Naik J. S., Beattie W. S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis // *The American journal of medicine.* – 2003. – Vol. 114, № 9. – P. 742–752. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00165-7.
46. Xu L., Hu Z., Shen J. et al. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 879–883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296.
47. Yang Y. F., Wang H., Song N. et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling // *J Inflamm Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1217–1233. DOI: 10.2147/jir.S292263.
48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T. et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs // *Shock.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 92–97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb.
49. Zhou S. Z., Li Z. M., Liu X. R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 1621–1626. DOI: 10.12659/msm.903501.
41. Wang L., Tang S., Wang Z. et al. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts. *Biomed Pharmacother.* 2019, vol. 120, pp. 109463. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109463.
42. Weerink M.A.S., Struys M.M.R.F., Hannivoort L.N. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017, vol. 56, no. 8, pp. 893–913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
43. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, no. 4, pp. CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
44. Wijesundera D.N., Choi P.T., Badner N.H. et al. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study. *Can J Anaesth.* 2014, vol. 61, no. 11, pp. 995–1003. DOI: 10.1007/s12630-014-0226-6.
45. Wijesundera D.N., Naik J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *The American journal of medicine.* 2003, vol. 114, no. 9, pp. 742–752. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00165-7.
46. Xu L., Hu Z., Shen J., McQuillan P.M. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014, vol. 41, no. 11, pp. 879–883. DOI: 10.1111/1440-1681.12296.
47. Yang Y.F., Wang H., Song N. et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia-reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling. *J Inflamm Res.* 2021, vol. 14, pp. 1217–1233. DOI: 10.2147/jir.S292263.
48. Yoshitomi O., Cho S., Hara T. et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. *Shock.* 2012, vol. 38, no. 1, pp. 92–97. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb.
49. Zhou S.Z., Li Z.M., Liu X.R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro. *Med Sci Monit.* 2017, vol. 23, pp. 1621–1626. DOI: 10.12659/msm.903501.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 631/2.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, Author ID: 646202

Соколов Дмитрий Александрович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13;

врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7, тел.: +7(4852) 58-23-42.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, Author ID: 969854

Любошевский Павел Александрович

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13;

врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN-код: 6991-9946, AuthorID: 571953

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN-код: 9019-8498, AuthorID: 646202

Sokolov Dmitrii A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Lyuboshevsky Pavel A.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13;

anesthesiologist, Regional Clinical Hospital, 7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN-код: 6991-9946, Author ID: 571953