



Эффект дексмедетомидина при выполнении видеоторакоскопических операций: рандомизированное контролируемое исследование

©В.А. Жихарев^{1,2*}, А.С. Бушуев¹, Р.А. Арутюнян¹, В.А. Порханов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.А. Жихарев, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, Vasilii290873@mail.ru

Поступила в редакцию 13 февраля 2024 г. Исправлена 28 февраля 2024 г. Принята к печати 5 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Для улучшения хирургической визуализации и облегчения выполнения торакоскопических манипуляций используют вентиляцию одного легкого, однако такой режим провоцирует дисбаланс соотношения вентиляции и перфузии с усугублением воспалительной реакции, которая в свою очередь приводит к гипоксемии в периоперационном периоде. Опиоидные анальгетики используются в качестве основных обезболивающих препаратов при проведении VATC-операций, но их применение связано с побочными эффектами и более высоким риском развития осложнений со стороны респираторной системы. Корректирующие меры по устранению гипоксемии, снижению воспалительной реакции, контролю боли и минимизации побочных эффектов, обусловленных опиоидами, являются актуальной задачей в торакальной хирургии.

Цель: Изучение эффективности дексмедетомидина для уменьшения повреждения легких и снижения частоты послеоперационных осложнений при проведении видеоторакоскопических операций.

Материалы и методы: Обследовано 100 пациентов, которым выполняли лобэктомии торакоскопическим доступом. Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от анестезиологического обеспечения: в 1-й группе (n = 50) интраоперационно использовали дексмедетомидин, во 2-й группе (n = 50) – не использовали дексмедетомидин. Определяли уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО. Рассчитывали показатель $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и A-aDO_2 . Оценивали интенсивность послеоперационного болевого синдрома, потребность в тримеперидине и трамадоле, частоту возникновения послеоперационных осложнений.

Результаты: При однологочной вентиляции пациенты 1-й группы имели выше показатель $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ($p\text{-value}=0,025$). Показатель A-aDO_2 был выше у пациентов 2-й группы ($p\text{-value}=0,006$). После операции выявлены различия по содержанию ФНО и ИЛ-8 ($p\text{-value}<0,001$). Через 24 ч после операции более значимое превалирование исследуемых цитокинов фиксировали у пациентов 2-й группы ($p\text{-value}<0,001$). Достоверных различий по динамике болевого синдрома в 1-е послеоперационные сутки не выявлено ($p\text{-value}>0,05$). Потребность в опиоидных анальгетиках в 1-й группе была меньше, чем во 2-й группе ($p\text{-value}<0,001$). Частота возникновения осложнений не имела достоверных различий.

Заключение: Дексмедетомидин при торакальных операциях улучшает оксигенацию и снижает процент внутривидеолегочного шунтирования за счет угнетения выброса провоспалительных цитокинов. В послеоперационном периоде дексмедетомидин снижает потребность в опиоидных анальгетиках, но не влияет на уровень болевого синдрома и частоту развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: видеоторакоскопические операции, VATC, однологочная вентиляция, дексмедетомидин

Цитировать: Жихарев В.А., Бушуев А.С., Арутюнян Р.А., Порханов В.А. Эффект дексмедетомидина при выполнении видеоторакоскопических операций: рандомизированное контролируемое исследование. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(3):24–32. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-24-32>

Effect of Dexmedetomidine in Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Study

©Vasilii A. Zhikharev^{1,2*}, Alexandr S. Bushuev¹, Robert A. Arutyunyan¹, Vladimir A. Porhanov^{1,2}

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Vasilii A. Zhikharev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, Vasilii290873@mail.ru

Received: February 13, 2024. Received in revised form: February 28, 2024. Accepted: March 5, 2024.

Abstract

Background: One-lung ventilation is used to improve surgical visualization and facilitate thoracoscopic manipulations; however, it induces ventilation/perfusion mismatch, exacerbating the inflammatory response that causes hypoxemia in the perioperative period. Opioid analgesics are the main analgesic drugs used during video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), but their use is associated with adverse effects and higher risk of respiratory complications. Corrective measures to eliminate hypoxemia, reduce the inflammatory response, control pain, and minimize opioid-induced adverse effects are crucial in thoracic surgery.



Objective: To study the efficacy of dexmedetomidine in reducing lung damage and postoperative complications after VATS.

Materials and methods: We examined 100 patients who underwent lobectomy via a thoracoscopic approach. The patients were grouped based on anesthetic management: group 1 (n=50) with intraoperative dexmedetomidine and group 2 (n=50) without it. We determined the level of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, and TNF and calculated $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and A-a DO_2 . We also assessed the postoperative pain intensity, need for trimeperidin promedol and tramadol, and incidence of postoperative complications.

Results: During one-lung ventilation, patients from group 1 had higher $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values ($P=.025$). The A-a DO_2 value was higher in group 2 ($P=.006$). After surgery, we found differences in the content of TNF and IL-8 ($P<.001$). Twenty-four hours after surgery, we recorded a more significant prevalence of the studied cytokines in group 2 ($P<.001$). There were no significant differences in the pain dynamics on the first postoperative day ($P>.05$). Opioid analgesics were less needed in group 1 than in group 2 ($P<.001$). The incidence of postoperative complications did not differ significantly.

Conclusions: Dexmedetomidine in thoracic surgery improves the oxygenation and reduces the percentage of intrapulmonary shunting by inhibiting the release of pro-inflammatory cytokines. In the postoperative period, dexmedetomidine reduces the need for opioid analgesics, but does not affect the pain level or incidence of complications.

Keywords: video-assisted thoracoscopic surgery, VATS, one-lung ventilation, dexmedetomidine

Cite this article as: Zhikharev VA, Bushuev AS, Arutyunyan RA, Porhanov VA. Effect of dexmedetomidine in video-assisted thoracoscopic surgery: a randomized controlled study. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(3):24–32. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-24-32>

Введение

За последние несколько десятилетий достигнут существенный прогресс в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легких на ранних стадиях. После внедрения видеоторакоскопической хирургии (ВАТС) резекцию легких можно выполнять минимально инвазивно, что способствует меньшему повреждению тканей и выраженности операционного стресса, более быстрому послеоперационному восстановлению. Для облегчения выполнения ВАТС-манипуляций часто используют вентиляцию одного легкого, что приводит к дисбалансу вентиляционно-перфузионного соотношения, усугублению воспаления и, как следствие, к гипоксемии в интраоперационном и остром легочному повреждению в послеоперационном периоде [1]. Опиоидные анальгетики при проведении ВАТС-операций на сегодняшний день являются основой анестезиологического пособия, несмотря на широкий спектр вызываемых ими побочных эффектов, влияющих как на течение анестезии, так и на риски развития осложнений со стороны дыхательной системы [2]. В последнее время все чаще исследуются возможные преимущества использования дексметомидина в комплексном анестезиологическом пособии не только за счет его опиоидсберегающих свойств, обусловленных сильным симпатолитическим эффектом, но и за счет улучшения функции легких, обусловленных агонизмом к α -2-адренорецепторам, большое количество которых расположено на слизистой оболочке бронхов [3, 4]. В настоящее время данный препарат достаточно широко используется в клинической практике для седации в отделении реанимации и интенсивной терапии, а противовоспалительные свойства делают его потенциальным анестетиком и для пациентов, нуждающихся в одноплеменной вентиляции (ОЛВ) [3, 5].

Сегодня существует мало работ, посвященных эффективности применения дексметомидина при торакальных операциях. В связи с этим **целью данного исследования** явилось изучение эффективности

дексметомидина в отношении уменьшения повреждения легких и снижения послеоперационных осложнений при проведении ВАТС-операций.

Материалы и методы

В период с ноября 2022 по июнь 2023 г. на базе НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое вошли 100 пациентов с верифицированным диагнозом «рак легкого». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (протокол № 20 от 21.07.2022 г.). После поступления пациентов в отделение торакальной хирургии и решения хирургического совета о необходимости выполнения оперативного вмешательства в объеме ВАТС-лобэктомии пациентам было предложено участие в исследовании. В случае положительного ответа подписывалось информированное добровольное согласие и проводилось определение каждого исследуемого пациента методом простой рандомизации в одну из групп с соотношением распределения 1:1. Рандомизация выполнялась при помощи модуля «random» языка программирования Python (Python Software Foundation, США) утром перед операцией.

Критерии включения:

- наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании;
- планируемая лобэктомия ВАТС-доступом по поводу основного онкологического процесса;
- возраст пациента старше 60 лет.

Критерии исключения:

- кардиологическая патология (со снижением фракции выброса левого желудочка менее 30%; грубая патология клапанов, дооперационные нарушения ритма сердца);
- низкий респираторный резерв (прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1-ю сек. (FEV_1) менее 60%;

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела, функциональному статусу по ASA

Table 1

Distribution of patients by gender, age, body mass index, functional status according to ASA classification system

Параметры	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	p-value (Манна-Уитни)	p-value (χ^2)
Пол (м/ж)	14/1	13/2		0,721
Возраст, годы	65 [64–68]	65 [63–68]	0,982	
ИМТ, кг/м ²	24 [21–26]	25 [23–28]	0,104	
ASA	2 [2–21]	2 [2–21]	0,784	

Прим.: ИМТ – индекс массы тела, ASA – физический статус пациентов по классификации американского общества анестезиологов

Note: ИМТ, body mass index; ASA, physical status according to ASA classification system

- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).

Межгрупповое распределение пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), функциональному статусу по ASA представлено в таблице 1.

Проверка нулевой гипотезы показала, что значимые различия по возрасту, ИМТ, половому составу и функциональному статусу по ASA отсутствуют.

В 1-й группе после преоксигенации (концентрация кислорода на выдохе > 80%) проводили индукцию пропофолом (2 мг/кг), фентанилом (1–3 мкг/кг), рокурнием (0,5–0,7 мг/кг) и дексмететомидином (1 мкг/кг). Интубировали трахею и главный бронх двухпросветной трубкой. Однолегочную вентиляцию осуществляли в режиме по давлению в соответствии с основными принципами протективной искусственной вентиляции легких (дыхательный объем 4–6 мл/кг, driving pressure <15 см вод. ст., с положительным давлением в конце выдоха \geq 5 см вод. ст.). Анестезию осуществляли севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией (МАК), необходимой для поддержания биспектрального индекса на уровне 45–55, дексмететомидином в дозировке 0,5 мкг/кг/час. На этапах кожного разреза и перед удалением препарата всем пациентам вводили 100 мкг фентанила. Достаточный уровень миорелаксации поддерживали непрерывной инфузией рокурония в дозе 0,3 мг/кг в час. Во время операции осуществляли инфузию раствора Рингера со скоростью 2–4 мл/кг в час. Интраоперационный мониторинг соответствовал Гарвардскому стандарту, а также использовался BIS-мониторинг. В конце операции всем пациентам вводили 1 г парацетамола. После операции пациентов экстубировали и транспортировали в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Во 2-й группе в анестезиологическом обеспечении единственным отличием являлось то, что не использовался дексмететомидин как на индукцию, так и для поддержания анестезии.

После операции всем пациентам назначали кетопрофен (100 мг) и парацетамол (1000 мг) 2 раза в сут.

Регулярно через 1, 6, 12 и 24 ч после операции оценивали болевой синдром по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ). В зависимости от интенсивности болевого синдрома добавляли опиоидный анальгетик. Если болевой синдром соответствовал \leq 5 баллов по ЦРШ, назначали трамадол, если интенсивность болевого синдрома оказывалась > 5 баллов, использовали тримеперидин.

В периоперационном периоде в 3-х временных точках (1 – перед операцией, 2 – в конце операции, 3 – через 24 ч после операции) производился забор крови на исследование провосполительных цитокинов: интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО).

Исследовали газовый состав артериальной крови в 3-х временных точках (1 – сразу после интубации трахеи, 2 – через 30 мин после начала ОЛВ, 3 – через 10 мин после возобновления двулегочной вентиляции). В последующем рассчитывали показатель соотношения парциального давления кислорода к вдыхаемой фракции кислорода (PaO_2/FiO_2) и альвеоло-артериальная разницу по кислороду ($A-aDO_2$). При взятии второй пробы крови на газовый состав фиксировали МАК севофлурана.

После операции регистрировали интенсивность болевого синдрома в течение первых 24 ч после вмешательства, потребность в тримеперидине и трамадоле, частоту возникновения послеоперационной дыхательной недостаточности, артериальной гипотонии, почечной дисфункции, послеоперационной тошноты и рвоты, послеоперационного делирия.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен на языке программирования Python v. 3.0 (Python Software Foundation, США) в Jupyter Notebook (Anaconda3) с использованием библиотек Pandas, Numpy, Matplotlib, Scipy, PyNonpar, Pingouin.

Нормальность распределения оценивали графически (анализ гистограмм распределения) и с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки количественных

данных использовали U-критерий Манна-Уитни для двух сравниваемых групп. Для качественной оценки статистической значимости факторов применяли метод сопряженных таблиц критерий χ^2 . Нулевые гипотезы отвергали при $p\text{-value} < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлены межгрупповые различия параметров интраоперационного ведения у пациентов обеих групп.

Не было выявлено различий по длительности операции, кровопотери, объему инфузии, частоте развития гипотензии. Статистически достоверно чаще развивалась брадикардия у пациентов 1-й группы, где

потребовалось внутривенное введение раствора атропина в дозе 0,01 мг/кг.

В периоперационном периоде непосредственно после интубации, через 30 мин после начала ОЛВ и после возобновления двулегочной вентиляции исследовали показатели оксигенации – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и шунтирования крови – A-aDO_2 (рис. 1).

Основная причина снижения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при ОЛВ – значимое увеличение шунтирования артериальной крови. Это подтверждается существенным увеличением показателя A-aDO_2 после коллапса одного легкого.

В таблице 3 представлены межгрупповые различия показателей оксигенации и шунтирования в интраоперационном периоде.

Таблица 2

Межгрупповые различия параметров интраоперационного ведения у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2

Intergroup differences in intraoperative management parameters

Параметры	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	p-value (Манна-Уитни)	p-value (χ^2)
Длительность операции, мин	90 [82–98]	90 [78–100]	0,912	
Кровопотеря, мл	100 [60–200]	100 [50–190]	0,407	
Объем инфузии, мл/кг	5,8 [4,9–6,1]	5,7 [4,9–6,21]	0,838	
Брадикардия, n (%)	49 (98%)	19 (38%)		0
Гипотензия, n (%)	8 (16%)	7 (14%)		0,789

Таблица 3

Межгрупповые различия показателей оксигенации и шунтирования в интраоперационном периоде

Table 3

Intergroup differences in oxygenation and shunting parameters in the intraoperative period

Временная точка	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Me[p25-p75])		p-value (критерий Манна-Уитни)	A-aDO_2 (Me[p25-p75])		p-value (критерий Манна-Уитни)
	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)		1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	
1	405 [392–415]	400 [378–411]	0,208	12 [10–15]	12 [10–16]	0,865
2	123 [112–153]	113 [97–133]	0,025	376 [351–393]	394 [374–408]	0,006
3	383 [351–390]	374 [349–381]	0,238	14 [12–16]	19 [16–23]	0

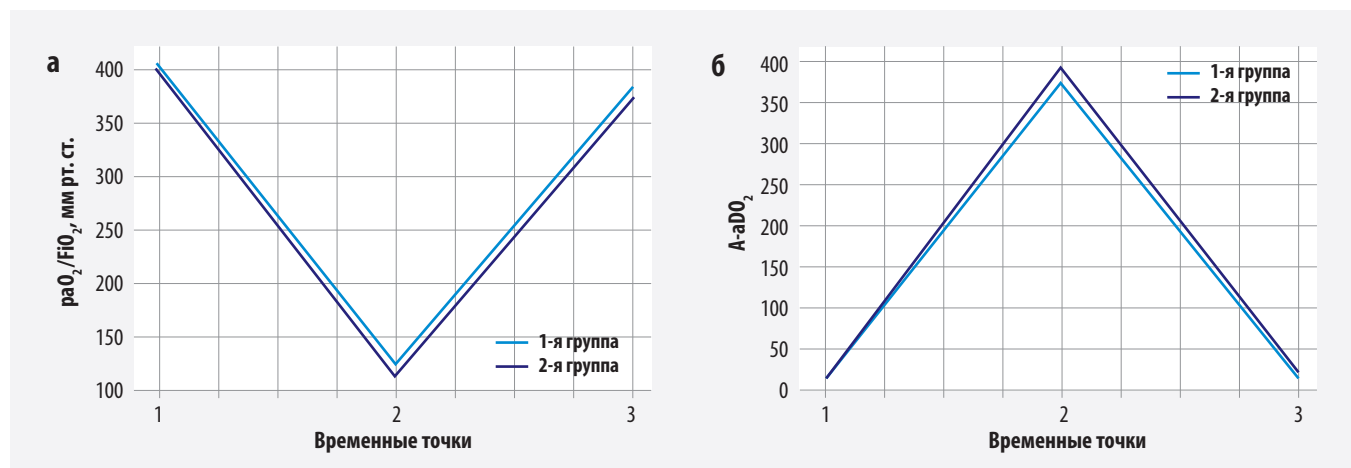


Рисунок 1. Динамика показателей $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (а) и A-aDO_2 (б) в интраоперационном периоде
Figure 1. Dynamics of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (a) and A-aDO_2 (b) values in the intraoperative period

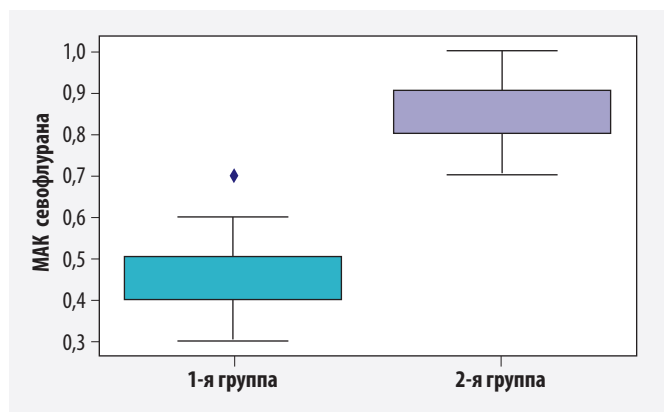


Рисунок 2. МАК севофлурана через 30 мин после начала однологочной вентиляции

Figure 2. Minimum alveolar concentration of sevoflurane 30 minutes after initiation of one-lung ventilation

После интубации трахеи различий по показателям $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и A-aDO_2 зафиксировано не было. При однологочной вентиляции пациенты 1-й группы имели достоверно выше показатель $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – 123 [112–153] и 113 [97–133] соответственно ($p\text{-value}=0,025$). Показатель A-aDO_2 составил 376 [351–393] и 394 [374–408], соответственно ($p\text{-value}=0,006$). После возобновления двулегочной вентиляции шунтирование артериальной крови во 2-й группе было более выражено, хотя достоверных различий по оксигенации не получено.

Одной из причин таких различий $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и A-aDO_2 при однологочной вентиляции может быть тот факт, что для достижения должного биспектрального индекса (40–50) в группе дексмететомидина требуется меньшая МАК севофлурана, чем у пациентов 2-й группы. Зарегистрированная МАК севофлурана через 30 мин после начала однологочной вентиляции представлена на рисунке 2.

МАК севофлурана у пациентов 1-й группы была почти в 2 раза меньше, чем у пациентов 2-й группы и составляла 0,4 [0,4–0,5] и 0,8 [0,8–0,9] соответственно ($p\text{-value}<0,001$ по критерию Манна-Уитни).

Другой причиной, связанной с периоперационным повреждением легких и развитием гипоксемии, является операционный стресс. Динамика значений медиан провоспалительных цитокинов представлена на рисунке 3.

В первой контрольной точке существенных межгрупповых различий не получено. Непосредственно после операции достоверные различия выявлены по содержанию ФНО и ИЛ-8, которые были выше у пациентов 2-й группы (ФНО $p\text{-value}<0,001$, ИЛ-8 $p\text{-value}<0,001$). Через 24 ч после операции, когда выраженность операционного стресса максимальна, рост показателей отмечен по всем исследуемым цитокинам в обеих группах, но достоверно более значимым являлся у пациентов 2-й группы (ФНО $p\text{-value}<0,001$, ИЛ-6 $p\text{-value}<0,001$, ИЛ-8 $p\text{-value}<0,001$).

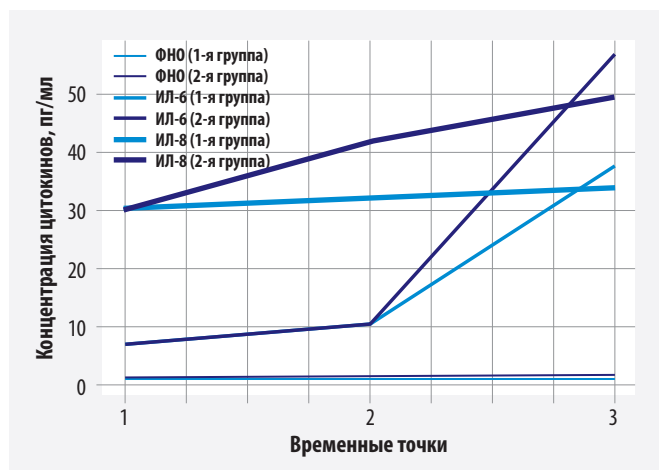


Рисунок 3. Динамика медиан провоспалительных цитокинов

В первые послеоперационные сутки проводился контроль болевого синдрома в покое по ЦРШ у всех исследуемых пациентов (рис. 4).

Достоверных межгрупповых различий по динамике болевого синдрома в 1-е послеоперационные сутки не выявлено. Через 1 ч после операции в 1-й группе болевой синдром составлял 2 [2–3] балла, во 2-й группе – 3 [3–4] ($p\text{-value}$ по критерию Манна-Уитни=0,124); через 6 ч – 5 [4–5] и 4 [4–5] баллов соответственно ($p\text{-value}=0,453$), через 12 ч – 4 [3–4] и 3 [3–4] баллов соответственно ($p\text{-value}=0,512$), через 24 ч после операции – 3 [3–4] и 4 [3–4] баллов соответственно ($p\text{-value}=0,239$). Об опиоидсберегающем эффекте дексмететомидина свидетельствовало более быстрое нарастание интенсивности болевого синдрома у пациентов 2-й группы (на 1–2-й ч). Потребность пациентов в опиоидных анальгетиках представлена на рисунке 5.

Потребность в сильных опиоидных анальгетиках (тримеперидин) в 1-й группе была значительно

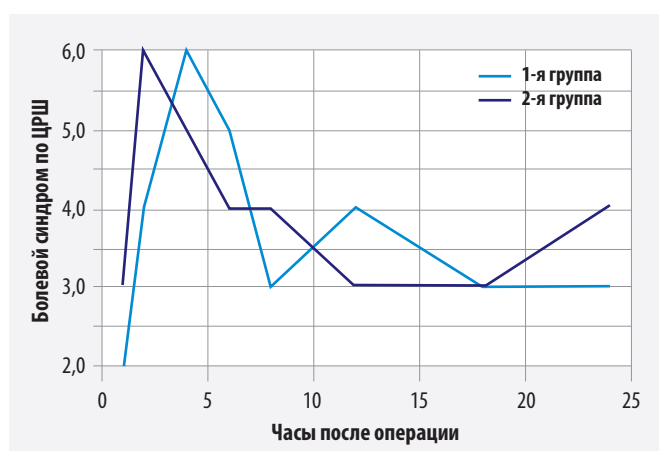


Рисунок 4. Динамика болевого синдрома по ЦРШ в первые сутки

Figure 4. Dynamics of pain according to the Numeric Rating Scale on the first day

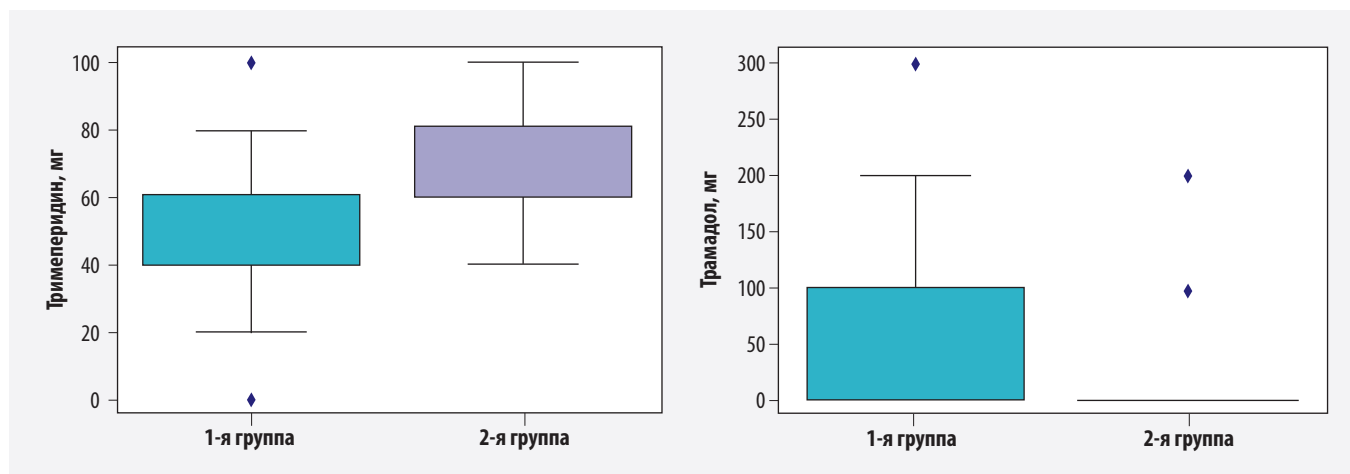


Рисунок 5. Потребность в опиоидных анальгетиках
Figure 5. Need for opioid analgesics

меньше, чем во 2-й группе: 40 мг [40–60] и 80 мг [60–80] соответственно (p -value < 0,001 по критерию Манна-Уитни). При этом в ряде случаев у пациентов группы дексмедетомидина использовались и слабые опиоидные анальгетики (трамадол) в средней суточной дозе 100 мг [0–100].

При регистрации послеоперационных осложнений выявлен 1 (2%) случай долевого ателектаза, потребовавший применения санационной фибробронхоскопии у пациента 1-й группы, и 2 (4%) случая послеоперационной гипотензии, требовавшие использования норадреналина в дозировке до 0,1 мкг/кг/мин в первые послеоперационные сутки. Во 2-й группе наблюдалось 2 (4%) случая дыхательной недостаточности, обусловленных ателектазом легкого, 1 (2%) из которых привел к развитию пневмонии, а также 1 (2%) случай послеоперационной гипотензии, потребовавший использования норадреналина в дозировке до 0,1 мкг/кг/мин в первые послеоперационные сутки.

Острой почечной недостаточности, послеоперационной тошноты и рвоты и делирия у пациентов обеих групп зарегистрировано не было.

Обсуждение

Нас сегодняшний день вентиляция одного легкого широко используется при торакальных операциях, но ее проведение приводит к вентиляционно-перфузионному несоответствию. Несмотря на то что гипоксическая легочная вазоконстрикция перенаправляет часть кровотока из невентилируемого легкого в вентилируемое, перфузия коллабированного легкого сохраняется, что в 4–10% случаев приводит к развитию гипоксемии [6, 7]. Основным методом устранения гипоксемии является увеличение подаваемой фракции кислорода и/или изменение параметров вентиляции с нередким превышением driving pressure более 15 см

вод. ст. В современной литературе достаточно много публикаций, демонстрирующих негативные последствия высокого уровня вдыхаемого кислорода и повышенного уровня driving pressure, которые приводят к развитию послеоперационной дыхательной недостаточности и удлиняют период восстановления пациентов [8, 9]. Поиск альтернативных методов нивелирования гипоксемии при проведении однолегочной вентиляции является целью многих исследований. В современной литературе появляются сообщения об интраоперационном применении дексмедетомидина как адъювантного препарата, позволяющего снижать вентиляционно-перфузионное несоответствие и повышать PaO_2 во время проведения ОЛВ [10]. Кроме того, продемонстрированы обезболивающий, седативный и анксиолитический эффекты, что позволяет использовать его в качестве дополнения к общей анестезии [4].

В гладкой мускулатуре бронхов кроме β -адренергических рецепторов, существуют α_1 -и α_2 -адренергические рецепторы, экспрессируемые в слизистой оболочке бронхов и ганглиях [11]. Дексмедетомидин, селективный агонист α -адренергических рецепторов, эффективно подавляет вызванную гистамином бронхоконстрикцию и уменьшает внутрилегочный шунт у здоровых пациентов во время однолегочной вентиляции [12], а также напрямую снижает давление в легочной артерии [13].

Имеются данные о прямом усилении гипоксической легочной вазоконстрикции дексмедетомидином за счет воздействия на альфа-2b рецепторы гладкой мускулатуры легочных сосудов [14]. Ряд проведенных метаанализов подтверждают, что индекс оксигенации в группе пациентов с использованием дексмедетомидина значительно выше, а шунтирование крови справа-налево ниже, чем в группах плацебо [15, 16]. В данной работе нами выполнено измерение соотношения

$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ в трех временных точках и выявлены значимые различия уровня $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ только при проведении однолегочной вентиляции. При расчете A-aDO_2 установлено значимое снижение шунтирования при каждом варианте вентиляции у 1-й группы пациентов.

Существуют противоречивые данные о влиянии дексмететомидина на сердечно-сосудистую систему. Некоторые исследования указывают на развитие брадикардии и гипотензии при его введении [15], в то время как другие данные свидетельствуют о более стабильном гемодинамическом профиле [17, 18]. В нашем исследовании у большинства пациентов, получавших дексмететомидин, наблюдалась брадикардия, требующая введения атропина, в то время как различий по уровню гипотензии между группами не обнаружено.

Повреждение тканей, связанное с хирургическим вмешательством, стимулирует системные воспалительные каскады, вызывая резкий выброс цитокинов и гормонов стресса, а также миграцию лейкоцитов к месту повреждения [19]. Чрезмерные воспалительные реакции негативно сказываются на заживлении ран и вызывают ряд осложнений в послеоперационном периоде [19, 20]. Продемонстрировано, что дексмететомидин в качестве периоперационного адъювантного анестетика значительно ингибирует выброс ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α [15, 16, 21], но авторы акцентируют внимание на необходимости болюсного введения с последующей непрерывной интраоперационной инфузией, показывая, что однократное введение может привести к повышению уровня провосполительных цитокинов в послеоперационном периоде [21]. Используемая нами схема введения дексмететомидина в виде 1 мкг/кг болюсно с последующим непрерывным интраоперационным введением со скоростью 0,5 мкг/кг/час приводит к значимо более низкой концентрации в сыворотке крови ИЛ-8 и ФНО в конце операции. Через 24 ч после операции выявленные различия по ИЛ-8 и ФНО увеличиваются. Схожие изменения зафиксированы и по уровню ИЛ-6 в сыворотке крови.

Одним из главных стресс-лимитирующих механизмов является назначение адекватной анальгетической терапии, в том числе за счет опиоидов, применение которых может быть ассоциировано с развитием ряда осложнений [22]. Интраоперационное использование дексмететомидина способно снизить интенсивность болевого синдрома и потребность в опиоидных анальгетиках у пациентов после торакальных операций в первые послеоперационные сутки [23]. А.М. Овечкин и соавт. (2018) в своем обзоре объясняют реализацию пролонгированного анальгетического эффекта дексмететомидина посредством иных, α -2-адренорецептор-опосредованных нисходящих тормозных механизмов, а также усилением анальгетического эффекта других, параллельно назначаемых

анальгетиков [24]. Кроме того, дексмететомидин включен в целый ряд рекомендаций по безопиоидной анестезии в бариатрической хирургии при операциях на позвоночнике [25, 26], а также имеются сведения об успешном и эффективном его использовании как адъюванта при эпидуральной и паравертебральной блокадах в торакальной хирургии [27]. Нами показано, что в группе, в которой анальгетический компонент анестезии обеспечивался дополнительным введением дексмететомидина, наблюдалось значительно меньшее использование сильных опиоидных анальгетиков в первые послеоперационные сутки, однако достоверной межгрупповой разницы по уровню болевого синдрома получено не было.

Значимым фактором, связанным с длительным периодом наблюдения и лечения после торакальных операций, является возникновение ателектазов и воспалительных изменений в легких, развитие послеоперационной тошноты и рвоты, делирия, почечной дисфункции [28]. Несмотря на то что в литературе есть данные о способности дексмететомидина снижать риск развития послеоперационных осложнений [21, 24], нами не получено достоверных различий по развитию послеоперационной дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения, делирия, послеоперационной тошноты и рвоты.

Таким образом, данная работа демонстрирует, что схемы анестезии с применением дексмететомидина снижают частоту и тяжесть интраоперационной гипоксемии, уменьшают потребность в опиоидах в послеоперационном периоде, без доказательств повышенного риска развития осложнений.

Заключение

Дексмететомидин при торакальных операциях улучшает оксигенацию и снижает процент внутрилегочного шунтирования за счет угнетения выброса провосполительных цитокинов и меньшей альвеолярной концентрации севофлурана.

В послеоперационном периоде дексмететомидин снижает потребность в опиоидных анальгетиках, но не влияет на уровень болевого синдрома и частоту развития послеоперационных осложнений.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.А. Жихарев, А.С. Бушуев, В.А. Порханов

Сбор, анализ и интерпретация данных: В.А. Жихарев, А.С. Бушуев

Написание статьи: В.А. Жихарев, А.С. Бушуев, Р.А. Арутюнян

Author contributions

Concept and design: Zhikharev, Bushuev, Porhanov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Zhikharev, Bushuev

Manuscript drafting: Zhikharev, Bushuev, Arutyunyan

Литература/References

- Li M, Jin Z, Zhan J, et al. Dexmedetomidine improved one-lung ventilation-induced cognitive dysfunction in rats. *BMC Anesthesiology*. 2022;22(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01658-w>
- Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2022;66(2):170–185. <https://doi.org/10.1111/aas.13994>
- Bai YX, Zhang JH, Zhao BC, et al. Dexmedetomidine attenuates one-lung ventilation associated lung injury by suppressing inflammatory responses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(9):1203–1214. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13525>
- Song C, Lu Q. Effect of dexmedetomidine supplementation for thoracoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01803-z>
- Bao N, Tang B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020:6136105. <https://doi.org/10.1155/2020/6136105>
- Durkin C, Romano K, Egan S, Lohser J. Hypoxemia during one-lung ventilation: does it really matter?. *Curr Anesthesiol Rep*. 2021;11(4):414–420. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00470-5>
- Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology*. 2015;122(4):932–946. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000569>
- Жихарев В.А., Бушуев А.С., Корячкин В.А., Порханов В.А. Оптимизация протективной вентиляции легких в торакальной хирургии. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;7(4):32–38. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-32-38>
- Zhikharev VA, Bushuev AS, Koryachkin VA, Porhanov VA. Optimization of protective lung ventilation in thoracic surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;7(4):32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-32-38>
- Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):272–280. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00057-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00057-6)
- Wang Y, Gong C, Yu F, et al. Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31818. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031818>
- Groebe H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology*. 2004;100(2):359–363. <https://doi.org/10.1097/00000542-200402000-00026>
- Xia R, Yin H, Xia ZY, et al. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1547–1550. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9659-8>
- Unal Y, Pampal HK, Arslan M, et al. The effects of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure in experiment. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(5):272–274. https://doi.org/10.4149/bll_2014_056
- Tao GH, Liu XL, Luo W, et al. Application of dexmedetomidine combined with parecoxib sodium in one lung ventilation in pulmonary lobectomy. *Lab Med Clin*. 2016;13:3348–3351. (In Chinese).
- Huang SQ, Zhang J, Zhang XX, et al. Can dexmedetomidine improve arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during one-lung ventilation in adults undergoing thoracic surgery? A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(14):1707–1714. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209891>
- Yang L, Cai Y, Dan L, et al. Effects of dexmedetomidine on pulmonary function in patients receiving one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2023;76(6):586–596. <https://doi.org/10.4097/kja.22787>
- Wang Q, Chen C, Wang L. Efficacy and safety of dexmedetomidine in maintaining hemodynamic stability in pediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(1):15–25. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.05.008>
- He H, Peng W, Luan H, et al. The effect of dexmedetomidine on haemodynamics during intracranial procedures: a meta-analysis. *Brain Inj*. 2018;32(13–14):1843–1848. PMID: 30203989. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1517225>
- Jin Z, Chun Suen K, Ma D. Perioperative “remote” acute lung injury: recent update. *J Biomed Res*. 2017;31(3):197–212. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160053>
- Faubel S, Edelstein C. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(1):48–60. PMID: 26434402. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.158>
- Bai YX, Zhang JH, Zhao BC, et al. Dexmedetomidine attenuates one-lung ventilation associated lung injury by suppressing inflammatory responses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(9):1203–1214. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13525>
- Bohringer C, Astorga C, Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med*. 2020;7(1):152–157. PMID: 31712783. PMID: PMC6844148.
- Cai X, Zhang P, Lu S, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3814. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003814>
- Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Дексмедетомидин как компонент анестезии и перспективная основа схем безопиоидной анальгезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018;12(2):82–90. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>
- Ovechkin AM, Politov ME, Bulanova EL. Dexmedetomidine as a component of anesthesia and promising base for opioid free analgesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2018;12(2):82–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>
- Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols for postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(5):21. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00853-z>
- Zhang Y, Zhou Y, Hu T, et al. Dexmedetomidine reduces postoperative pain and speeds recovery after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(6):846–853. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.03.002>
- Kar P, Durga P, Gopinath R. The effect of epidural dexmedetomidine on oxygenation and shunt fraction in patients undergoing thoracotomy and one lung ventilation: a randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(4):458–464. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.194771>
- Radke JB, Owen KP, Sutter ME, et al. The effects of opioids on the lung. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(1):54–64 <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8373-z>

Сведения об авторах

Жихарев Василий Александрович, д. м. н., врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации № 1, руководитель научного отдела инновационных методов интенсивной терапии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5147-5637>

Бушуев Александр Сергеевич, к. м. н., врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1427-4032>

Арутюнян Роберт Альбертович, врач-ординатор, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-8369-8171>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Resident, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 1, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Intensive Care, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Transfusiology, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5147-5637>

Alexandr S. Bushuev, Cand. Sci. (Med.), Resident, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1427-4032>

Robert A. Arutyunyan, Resident, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-8369-8171>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Conflict of interest: none declared.