

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.217.24.03:616.12-089

Н. А. Трекова, Б. А. Аксельрод, И. А. Толстова, В. А. Гулешов, И. В. Поплавский, Д. А. Гуськов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И УПРАВЛЯЕМОСТЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ ЭСМОЛОЛОМ (БРЕВИБЛОК) ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ И АОРТЕ

ФГБУ РНХЦ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

В статье проведен анализ ретроспективного и проспективного исследований применения селективного ультракороткого β -адреноблокатора эсмолола в интраоперационном периоде у кардиохирургических больных в течение последних лет. Данный препарат является высокоэффективным и управляемым средством для лечения и профилактики тахикардии, возникающей в результате активации симпатoadреналовой системы во время вводной анестезии (ларингоскопия, интубация трахеи) в интраоперационном периоде (при манипуляциях на сердце и аорте). Необходимо учитывать, что применение эсмолола носит дозозависимый эффект. Для лечения тахикардии на фоне гипертензии рекомендована доза 0,6–1 мг/кг, при нормальном артериальном давлении дозу эсмолола рекомендуется уменьшить до 0,3–0,6 мг/кг. Возможно инфузионное введение эсмолола в дозе 50–200 мкг/кг/мин для пролонгирования адренергической блокады при операциях на сердце и аорте.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, гипердинамический синдром, кардиоанестезиология, кардиохирургия, эсмолол

EFFICIENCY AND CONTROLLABILITY OF ESMOLOL (BREVIBLOCK)-INDUCED ADRENERGIC BLOCKADE DURING THE HEART AND AORTA SURGERY

Trekova N.A., Akselrod B.A., Tolstova I.A., Guleshov V.A., Poplavskiy I.V., Guskov D.A.

This article contains analysis of retrospective and prospective studies of use of selective ultrashort Beta-blocker esmolol during intraoperative period in cardiac surgery patients in recent years.

The drug is highly effective and controlled the means for prevention and treatment of tachycardia, arising as a result of the sympathoadrenal system activation during anaesthesia induction (laryngoscopy, trachea intubation) and intraoperative period (during heart and aorta manipulations). It should be considered that the use of esmolol has dose-dependent effect. For the treatment of tachycardia against the background of hypertension is recommended dose of 0.6-1.0 mg/kg, with normal blood pressure it is recommended to decrease the esmolol dose up to 0.3-0.6 mg/kg. It is possible to use esmolol-infusion in the dose of 50-200 g/kg/min prolonging adrenergic blockade during heart and aorta surgery.

Key words: beta-blockers, hyperdynamic syndrome, cardioanaesthesia, cardiac surgery, esmolol

В настоящее время β -адреноблокаторы (БАБ) широко применяются до и после операций у кардиохирургических и некардиохирургических больных с факторами риска для лечения и профилактики аритмии, ишемии миокарда, артериальной гипертензии. Особое место занимают БАБ в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). С их помощью достигаются уменьшение сосудистого тонуса, ЧСС, напряжения стенки левого желудочка (ЛЖ), снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение диастолической функции, профилактика аритмий, улучшение регуляции β -адренорецепторов. Этим не ограничиваются показания к применению БАБ при ХСН. Согласно современным представлениям, ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению при ХСН обусловлено не только повреждением миокарда, но и дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [2]. БАБ, помимо уменьшения активности симпатoadреналовой системы (САС), воздействуют на другие нейрогуморальные системы, активация которых имеет место при ХСН, ренин-ангиотензиновую

систему, систему цитокинов, эндотелиновую [1, 2]. По данным зарубежных авторов, пред- и послеоперационное применение БАБ способствует улучшению результатов хирургических вмешательств на сердце, сосудах и других органах и системах [5, 7, 13, 24, 29].

Интраоперационный период даже при современных средствах подготовки больных и анестезии может сопровождаться активацией САС и других нейрогуморальных факторов, ответственных за развитие артериальной гипертензии, тахикардии, возрастание потребности миокарда в кислороде, а у больных ИБС — ишемии миокарда.

Из лекарственных средств для интраоперационной профилактики последствий активации САС наиболее обоснованным является применение БАБ. Они корректируют тахикардию и гипертензию и тем самым предупреждают кислородный дисбаланс и ишемию миокарда, способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки, снижают летальность в общей и сердечной хирургии [9–11, 21, 23].

В настоящее время количество БАБ для внутривенного введения ограничено. Большинство из них имеют длительный период полувыведения, что делает их малоуправляемыми и увеличивает возможный риск развития длительной гипотонии, брадикардии. На сегодняшний день есть только один селективный БАБ ультракороткого действия с периодом полураспада 9 мин — эсмолол (Бревиблок, "Бакстер Хелскеа Лимитед", Великобритания). Он быстро гидроли-

Информация для контакта.

Трекова Нина Александровна — д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием кардиоанестезиологии ФГБУ РНХЦ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва. E-mail: ninaTREKOVA@mail.ru

зуется эстеразой эритроцитов до неактивных метаболитов [19]. Согласно многочисленным исследованиям, включая метаанализ, присущие эсмололу фармакодинамические и фармакокинетические свойства обуславливают широкое применение его в анестезиологической практике за рубежом для интраоперационной профилактики и лечения тахикардии и гипертензии, эпизодов ишемии миокарда, аритмии в сердечной и несердечной хирургии, включая больных с высоким операционным риском [5, 6, 9, 12, 14, 15, 18, 21, 31]. Однако в отечественной литературе в течение последнего десятилетия практически отсутствуют специальные публикации, посвященные использованию эсмолола в анестезиологическом обеспечении кардиохирургических операций. В какой-то мере этому способствует преувеличение потенциальной опасности его использования с учетом возможных фатальных последствий, связанных с передозировкой, о чем имеются указания в инструкции по применению. Это явилось основанием для настоящей работы, целью которой было определение эффективности и безопасности интраоперационного использования эсмолола при операциях на сердце и аорте.

Материал и методы. Исследование носило ретроспективный и проспективный характер. Ретроспективно анализировали частоту и результаты применения эсмолола за последние 10 лет, определяли оптимальные дозы, эффективность и безопасность. В общий анализ включены взрослые больные, которым эсмолол вводили при операциях АКШ/МКШ, коррекции клапанов сердца и в аортальной хирургии. Показанием для введения эсмолола служили эпизоды тахикардии во время анестезии и операции на фоне нормального артериального давления (АД) и гипердинамии. Эсмолол применяли также для профилактики учащения ритма и гипертензии в периоды рефлекторной адренергической стимуляции (ларингоскопии и интубация трахеи, хирургические манипуляции на сердце и аорте).

В проспективном плане изучали влияние препарата на гемодинамику большого и малого круга кровообращения в зависимости от дозы, исходной производительности сердца, вида дисфункции миокарда, в сочетании с катехоламинами в общей сложности у 150 больных. Анализ гемодинамики проводили на основе мониторинга ЭКГ, АД, ЦВД, транспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Для оценки малого круга кровообращения катетеризировали легочную артерию катетером Свана—Ганса. МОС и СИ определяли термодилуционным методом. Рассчитывали также величину RPP, являющегося косвенным показателем потребления кислорода миокардом.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с представлением их в виде $M \pm \sigma$. Сравнение результатов проводили с применением *t*-критерия Стьюдента, различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В РНЦХ РАМН за последние 10 лет эсмолол был применен более чем у 2000 кардиохирургических больных в нагрузочных дозах от 0,3 до 1,5 мг/кг. Частота его интраоперационного болюсного использования составила 24,8% в суммарной дозе от 20 до 260 мг (0,3—2,8 мг/кг). Различия в частоте применения по нозологии не превышали 5%. Инфузионно препарат применяли в дозах 50—200 мкг/кг/мин методом титрования. За годы применения эсмолола не было зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с его применением в используемых дозах. Указанные в инструкции по применению препарата смертельные осложнения были связаны с недопустимой передозировкой препарата: ударные болюсные дозы эсмолола составили 12,5—50 мг/кг, что в 10—50 раз выше рекомендуемых клинических доз. Следует подчеркнуть, что накопленный за годы применения эсмолола опыт убедил кардиоанестезиологов не только в эффективности, но и безопасности его применения в адекватных дозах в различных клинических ситуациях во время операции на сердце и сосудах.

Вопрос о выборе эффективной и безопасной дозы имеет важное практическое значение. По данным ли-

Таблица 1

Влияние эсмолола на показатели гемодинамики ($M \pm \sigma$)

Показатель	Доза эсмолола, мг/кг															
	0,3 ± 0,06 (n = 9)			0,6 ± 0,04 (n = 8)			1 ± 0,04 (n = 10)			1,5 ± 0,07 (n = 11)						
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
ЧСС в 1 мин	115,1 ± 11,3	104,0 ± 12,7	94,5 ± 10,4*	96,8 ± 9,5*	110,6 ± 5,5	96,9 ± 8,2*	88,3 ± 6,5*	88,0 ± 6,0*	104,9 ± 3,8	82,2 ± 8,4*	82,4 ± 8,6*	84,6 ± 9,0*	109,7 ± 9,2	90,4 ± 16,2*	84,1 ± 14,3*	88,1 ± 16,74*
АД _{сер} , мм рт. ст.	111,5 ± 20,1	109,7 ± 17,0	106,1 ± 16,2	111,8 ± 12,7	119,4 ± 10,2	115,1 ± 9,6	113,0 ± 8,8	114,9 ± 7,6	120,6 ± 7,3	107,9 ± 14,4*	107,6 ± 10,4*	112,9 ± 12,6	117,7 ± 7,4	104,0 ± 25,7	102,3 ± 29,0	105,7 ± 24,2
МОС, л/мин	5,6 ± 0,9	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,7	5,4 ± 0,6	5,3 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,4 ± 0,5	5,4 ± 0,8	4,99 ± 0,9	4,9 ± 0,8	4,9 ± 0,7	6,7 ± 1,4	5,8 ± 1,5	5,3 ± 0,9*	5,5 ± 1,0*
СИ, л/мин · м ²	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,51 ± 0,5	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4	3,8 ± 0,8	3,3 ± 0,8	3,0 ± 0,4*	3,1 ± 0,5*

Примечание. 1 — исходный этап, 2 — 1-я минута, 3 — 5-я минута, 4 — 10-я минута.

* — $p < 0,05$ в сравнении с исходным этапом.

Изменение гемодинамики у больных с разной производительностью сердца на 5-й минуте после введения эсмолола в дозе 1 мг/кг

Показатель	СИ > 2,5 л/мин · м ² (n = 39)		СИ < 2,5 л/мин · м ² (n = 11)	
	исходный этап	на 5-й минуте	исходный этап	на 5-й минуте
ЧСС в 1 мин	107,7 ± 7,4	83,7 ± 11,8*	108,0 ± 14,0	79,3 ± 5,7*
АД _{сисг} , мм рт. ст.	122,2 ± 15,9	112,1 ± 21,8*	123,3 ± 16,5	102,1 ± 13,2*
МОС, л/мин	6,79 ± 1,3	5,45 ± 0,96*	4,28 ± 0,74**	3,76 ± 0,68**
СИ, л/мин · м ²	3,72 ± 0,73	2,98 ± 0,52*	2,25 ± 0,21**	2,03 ± 0,32**
УО, мл	63,8 ± 13,2	66,7 ± 13,7	39,7 ± 9,0**	47,9 ± 10,0*, **
ОПС, дин · см ⁻⁵ · с	992,6 ± 308,2	1155,4 ± 357,7*	1561,5 ± 447,9**	1562,3 ± 424,2**

Примечание. * — достоверно внутри группы по отношению к исходному этапу ($p < 0,05$); ** — достоверно между группами на данном этапе ($p < 0,05$).

температуры, применяемые клинические дозы препарата колеблются от 0,5 до 2 мг/кг при болюсном введении и от 100 до 500 мкг/кг/мин при инфузионном [4, 14, 22, 27]. Наш опыт показал, что отрицательный хронотропный эффект имел место и при более низких дозах. В табл. 1 представлены результаты влияния эсмолола на основные показатели гемодинамики в разных дозах. Во всех случаях эсмолол вводили при синусовой тахикардии (ЧСС > 100 в 1 мин), не купируемой углублением анестезии, при АД не менее 90 мм рт. ст. Количество введенного эсмолола составляло 30—100 мг (0,3—1,5 мг/кг). Анализ динамики ЧСС, представленной в табл. 1, показал, что достоверное снижение ЧСС начиналось уже на 1-й минуте. К 5-й минуте снижение ЧСС было максимальным и носило достоверный характер при всех используемых дозах, достигая 17—23%. Индивидуальный анализ изменений ЧСС у больных выявил, что при дозе 1 мг/кг урежение ЧСС на 11—30 в 1 мин отмечено у 66% больных, более чем на 30 в 1 мин — у 30% и лишь у 4% урежение составило 3—7 в 1 мин, что свидетельствовало о высокой эффективности аденоблокатора. Следует подчеркнуть тот факт, что у всех больных на фоне замедления ЧСС сохранялся синусовый ритм, и ни у одного пациента не возникла брадикардия менее 50 в 1 мин, требующая медикаментозной коррекции. Начиная с 10-й минуты отмечалось постепенное нарастание частоты ритма сердца и к 20-й минуте различия ЧСС не превышали 10%. Дальнейшая стабилизация ритма сердца по желаемой частоте требовала инфузионного продолжения введения эсмолола или коррекции основных причин тахикардии. Достаточная эффективность эсмолола в регулировании ЧСС подтверждена и другими исследователями [4, 7, 28].

При анализе динамики АД в этих условиях было выявлено, что в дозе 0,3—0,6 мг/кг достоверных изменений систолического АД (АД_{сисг}) не было. При увеличении до-

высокоэффективным средством с отрицательным воздействием преимущественно на хронотропные эффекты β_1 -адренорецепторов начиная с дозы 0,3 мг/кг.

При оценке гемодинамических эффектов эсмолола естественно возникает вопрос: связано ли возможное снижение МОС с отрицательным инотропным действием аденоблокатора или преимущественно с урежением ритма. Как известно, информативным методом, позволяющим оценить сократимость миокарда интраоперационно, является чреспищеводная ЭхоКГ. По результатам ее применения оказалось, что при введении эсмолола в дозе 0,6—1 мг/кг больным ИБС с нормальной фракцией изгнания ЛЖ в течение 20 мин наблюдения не отмечено достоверной динамики КДО, КСО, УО, ФИ ЛЖ, IV RT, V_{max} (Acv/cen), отражающих систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Это доказывает, что эсмолол в дозе 0,6—1 мг/кг при отсутствии исходных нарушений инотропной функции сердца не оказывает существенного влияния на систолическую и диастолическую функцию сердца. В пользу этого свидетельствует отмеченная нами стабильность основных показателей гемодинамики малого круга кровообращения в условиях аденоблокады эсмололом. Наблюдаемое снижение МОС и СИ при введении эсмолола было связано преимущественно с урежением ритма сердца. По мнению R. Cork и соавт. [10], ввиду кратковременности действия эсмолола даже возможный негативный инотропный эффект не составляет проблемы для его применения.

Однако в клинической практике далеко не всегда тахикардия имеет место на фоне нормальных или повышенных МОС и СИ. У части больных необходима купирование тахикардии может возникнуть при исходно низкой производительности сердца. Это явилось основанием для оценки его влияния на кровообращение в зависимости от производительности сердца. При сравнительном изучении гемодинамики при разных МОС и СИ (табл. 2) оказалось, что урежение ЧСС под влиянием эсмолола в дозе 0,4—1 мг/кг в обеих группах больных было одинаковым и составило к 5-й минуте соответственно 22,3 и 26,6%. На 5-й минуте исследования в группе с низкой производительностью сердца изменения СИ и МОС не превышали соответственно 9,8 и 12% от исходной величины. В группе же с СИ более 2,5 л/мин · м² на этом этапе СИ и МОС снизились на 19,8 и 18,9%. К 20-й минуте МОС и СИ в обеих группах больных не отличались от исходных значений.

В ходе оценки влияния эсмолола на МОС и СИ при разной исходной производительности сердца в этом разделе исследования привлекает динамика УО: в группе с нормальной

Таблица 3
Применение инфузии эсмолола на фоне введения добутрекса в дозе 3 мкг/кг/мин ($M \pm \sigma$)

Группа	Этап	ЧСС	p	СИ	p	АД _{ср}	p
1-я	До начала инфузии	71 ± 7,9	—	2,3 ± 0,38	—	55 ± 11,6	—
	Допамин (5 мин)	80 ± 11,5	0,051	2,9 ± 0,45	0,003	71 ± 16,3	0,015
2-я	До начала инфузии	70 ± 7,2	—	2,2 ± 0,31	—	53 ± 12,3	—
	Допамин + эсмолол (5 мин)	64 ± 6,3*	0,041	2,8 ± 0,51	0,005	70 ± 14,2	0,01

Примечание. * — $p = 0,001$ по сравнению с 1-й группой.

насосной функцией сердца не отмечалось достоверных изменений УО. В группе с низким сердечным выбросом УО вырос с 39,7 до 47,9 мл к 5-й минуте исследования ($p < 0,05$). И именно возрастание УО объясняет тот факт, что в этой группе больных изменения МОС были меньше выражены в сравнении с группой больных с нормальной производительностью сердца при одинаковой степени урежения ЧСС. Полученные нами в ходе исследования данные совпадают с результатами, приведенными в работах некоторых авторов о положительном эффекте БАБ на гемодинамику у больных с низким МОС при коррекции у них тахикардии [1]. Этому способствовало улучшение условий для работы сердца: удлинение диастолы, увеличение наполнения желудочков, что в свою очередь приводило к увеличению УО.

В целом сравнительные исследования гемодинамики при разных дозах эсмолола позволяют нам сделать следующие практические рекомендации в отношении выбора оптимальных доз эсмолола. В случаях, когда требуется воздействовать только на ЧСС, оптимальная болюсная доза препарата колеблется от 0,3 до 0,5 мг/кг. При наличии выраженного гипердинамического синдрома, т. е. когда тахикардия сопровождается гипертензией и повышенной работой сердца, увеличение дозы эсмолола до 1—1,5 мг/кг, т. е. 60—100 мг для взрослого больного. В ситуациях, когда суправентрикулярная тахикардия сопровождается гипотензией ($АД_{сис\ t} < 90$ мм рт. ст.), прибегаем к электрокардиоверсии и подкрепляем ее эффект инфузией эсмолола начиная с 50 — 100 мкг/кг/мин. На выбор оптимальной дозы эсмолола влияет также и предоперационная фармакологическая подготовка кардиохирургических больных, включающая в настоящее время применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов Са, что уже исходно предрасполагает к возможной вазодилатации во время анестезии [16]. В связи с этим у 60% больных в последние годы первичная доза для болюсного введения эсмолола не превышает 0,3—0,4 мг/кг, обеспечивая в основном отрицательный хронотропный эффект. Кроме того, следует заметить, что доза эсмолола для купирования интраоперационной тахикардии у больных с пороками сердца в среднем составляет $0,29 \pm 0,07$ мг/кг, а у больных ИБС во время АКШ/МКШ — $0,39 \pm 0,06$ мг/кг ($p < 0,05$). Повидимому, необходимость в более высоких дозах эсмолола у коронарных больных объясняется тем, что часть рецепторов у больных ИБС, длительно леченных до операции БАБ, находится в заблокированном состоянии.

Помимо аспектов применения эсмолола, в основном затрагивающих необходимость лечения тахикардии и гипердинамии, нас заинтересовал вопрос о возможности уменьшения с помощью эсмолола хронотропного эффекта катехоламинов, в частности добутамина.

Применение катехоламинов для улучшения сократимости миокарда сопровождается, к сожалению, и рядом нежелательных действий, в первую очередь повышением ЧСС, что в сочетании с повышением АД и напряжением стенки ЛЖ может вызвать кислородный дисбаланс в миокарде. Симпатомиметики и БАБ в силу их фармакодинамики должны взаимно ослаблять их эффекты на функцию сердца, о чем свидетельствуют экспериментальные данные [30]. Мы предположили, что небольшие дозы эсмолола на фоне применения катехоламинов могут несколько ослабить их хронотропный эффект. В пользу этого предположения свидетельствует установленный нами факт, что эсмолол в дозе 1 мг/кг в большей степени урежает ЧСС (на 24%), чем АД (на 11%). Особенно этот эффект был бы полезен при АКШ/МКШ на работающем сердце без ИК. Временная ишемия миокарда, обусловленная пережатием коронарной артерии в сочетании с дислокацией сердца, у ряда больных вызывает снижение производительности сердца и гипотонию, что требует кардиотонической поддержки. Применение допамина улучшает

Таблица 4

Влияние различных доз эсмолола на гемодинамику при ларингоскопии и интубации трахеи ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа получавших эсмолол, мг/кг															
	Контрольная группа (n = 9)				0,4 (n = 10)				0,6 (n = 11)				1 (n = 12)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ЧСС в 1 мин	74,4 ± 11,7	70,1 ± 9,6	81,5 ± 8,3	86,9 ± 6,9	83,3 ± 18,0	75,5 ± 18,3	74,7 ± 17,4	80,7 ± 12,9	87,7 ± 13,7	78,8 ± 14,8	72,0 ± 13,6	75,8 ± 11,7**	89,8 ± 5,2	71,8 ± 7,7*	69,3 ± 5,3*	69,8 ± 6,3*, **
АД _{сис\ t} , мм рт. ст.	133,9 ± 9,3	127,0 ± 12,2	144,8 ± 14,7	139,6 ± 6,6	131,0 ± 17,4	113,7 ± 19,9	120,7 ± 17,2**	127,7 ± 18,0	134,0 ± 25,5	114,5 ± 21,0	118,2 ± 20,0**	116,3 ± 13,0	149,7 ± 11,3	124,3 ± 22,6	118,2 ± 26,7*, **	123,0 ± 22,3*
ПЧД	9954,4 ± 1697,4	8852,8 ± 1229,9	11794,8 ± 1679,6*·	12130,6 ± 1110,3*·	10798 ± 1842,5	8230,3 ± 1705,7*	8865,3 ± 1472,0*·	10211,0 ± 1493,9**·	11977 ± 4058,4	9195,8 ± 2881,5	8670,5 ± 2724,1**	8900,6 ± 2164,4**	13462 ± 1451,0	9256,0 ± 2474,5*	8297,0 ± 2453,9*, **	8665,8 ± 2240,7*, **

Примечание. Этапы: 1 — до вводной анестезии, 2 — после вводной анестезии, 3 — ларингоскопия и интубация трахеи, 4 — через 3—5 мин после интубации трахеи. * — достоверно внутри группы по отношению к исходному этапу ($p < 0,05$); ** — достоверно по отношению к контрольной группе на данном этапе ($p < 0,05$); + — достоверно внутри группы по отношению ко 2-му этапу ($p < 0,05$).

это состояние, но и вызывает увеличение ЧСС, которое мешает хирургам при наложении анастомозов.

Мы сравнили показатели гемодинамики у больных ИБС на основном этапе операции реваскуляризации миокарда на работающем сердце в условиях кардиотонической поддержки допамином в дозе 3—5 мкг/кг · мин без эсмолола (1-я группа) и при сочетанном применении допамина в той же дозе и инфузии эсмолола в дозе 100—200 мкг/кг · мин (2-я группа). Из табл. 3 видно, что одновременное использование кардиотоника допамина и эсмолола в небольшой дозировке позволило поддерживать АД на достаточном уровне и предотвратить нежелательное учащение ритма сердца.

Помимо применения эсмолола для лечения тахикардии и гипердинамических интраоперационных реакций, изучена возможность профилактического использования эсмолола для стабилизации кровообращения на этапах анестезии и хирургии, сопровождающихся наибольшей рефлекторной стимуляцией сердечно-сосудистой системы. В первую очередь это относится к периоду ларингоскопии и интубации трахеи, сопровождающихся развитием гипердинамической реакции, которая может вызывать ишемию миокарда у больных ИБС и представляет реальную угрозу разрыва аневризм аорты при операциях по поводу расслоения аорты. Динамика АД, ЧСС, а также показателя RPP, отражающего потребление кислорода миокардом, при профилактическом использовании различных доз эсмолола представлена в табл. 4.

Анализ показал, что в контрольной группе больных в момент интубации трахеи имело место возрастание ЧСС, АД и RPP более чем на 20% ($p < 0,05$), сохраняющееся в последующие 5 мин. В группе больных, получивших 0,4 мкг/кг эсмолола во время ларингоскопии и интубации трахеи, достоверной динамики ЧСС, АД и RPP в сравнении с прединтубационным периодом не отмечено. В группе больных, которым эсмолол вводили болюсно в дозе 0,6 мкг/кг, АД и RPP в сравнении с предыдущим этапом не изменились, а величина ЧСС оказалась достоверно ниже, чем до вводной анестезии. Следует подчеркнуть также, что при использовании обеих доз предварительно введенного эсмолола ЧСС, АД_{сист} и RPP во время и после интубации были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, исследование показало, что предварительное введение эсмолола в дозе 0,4—0,6 мкг/кг предупреждает или ослабляет развитие гипердинамической реакции во время ларингоскопии и интубации трахеи, что повышает безопасность этой манипуляции для больных со скомпрометированным кислородным балансом миокарда и больных с расслаивающимися аневризмами аорты. В таком же аспекте возможно применение эсмолола при экстубации трахеи [4, 12].

Анестезия и операция включают и другие моменты рефлекторной стимуляции: введение транспищеводного датчика для ЭхоКГ-контроля, манипуляции на сердце, аорте, сопровождающиеся увеличением ЧСС и АД, которые можно ослабить или предотвратить болюсным введением эсмолола. Сравнительное исследование ЧСС и АД при манипуляциях на восходящей аорте в условиях β -адреноблокады эсмололом в дозе 0,4—0,6 мкг/кг и без него подтвердило этот эффект. В контрольной группе больных в этот же период наблюдали достоверное увеличение ЧСС на 19,7% и АД на 9,6%, а показателя RPP до 30%. В группе с эсмололом на высоте указанных манипуляций отмечалось достоверное снижение ЧСС на 15%, АД на 13%, показателя RPP на 23% и сохранение синусового ритма. Это свидетельствует о том, что при работе на рефлексогенных зонах корня и восходящей аорты болюсное применение эсмолола позволяет надежно стабилизировать гемодинамику и уменьшить риск развития осложнений.

Ввиду уникальной фармакокинетики эсмолола эффект его кратковременен и обратим. Для удлинения периода

действия БАБ и профилактики гипердинамических всплесков можно применить инфузионное введение эсмолола в течение желаемого периода. Мы имеем опыт использования инфузионного профилактического введения эсмолола в предперфузионном периоде с начальной скоростью 100 мкг/кг/мин. Оптимальную скорость подбирали методом титрования на основании динамики ЧСС и АД, изменения которых даже на травматичных этапах операции не превышали 10%, а показатель RPP был стабильно ниже исходного. Наши данные свидетельствуют о том, что профилактическая инфузия эсмолола с начальной скоростью 100 мкг/кг/мин без нагрузочной дозы, начатая до хирургической стимуляции и продолженная в течение операции, позволяет значительно снизить возможность развития гипердинамической реакции и особенно тахикардии и уменьшает опасность ишемии миокарда в предперфузионный период. Кроме того, имеются данные о том, что инфузия эсмолола во время ИК способствует снижению экспрессии провосполительных медиаторов [12, 20, 25, 26].

В настоящее время прежняя форма препарата для инфузии в виде ампул, содержащих 2,5 г эсмолола, не выпускается. Следует заметить, что случаи значительных опасных передозировок происходили из-за ошибок введения эсмолола, содержащегося в ампуле. В будущем препарат для длительного инфузионного введения будет выпускаться в готовой инфузионной форме, в концентрации не более 10 мг/мл, что исключает возможность передозировки и позволяет методом титрования выбрать дозу для достижения желаемого эффекта.

Побочные эффекты при использовании эсмолола могут быть обусловлены чрезмерной блокадой β_1 -рецепторов и соответственно вызывать брадикардию и гипотонию или носить общий характер. Из побочных реакций, не связанных со специфическим действием эсмолола, менее чем в 1% наблюдений отмечали покраснение кожи и сыпь. Наблюдаемое нами в единичных случаях АД ниже 80 мм рт. ст., как правило, не требовало медикаментозной коррекции, так как, начиная с 5-й минуты действия, АД начинало восстанавливаться и уже к 10—15-й минуте достигало 90—95% от исходного уровня. При введении эсмолола на фоне гиповолемии и/или при значительном снижении ОПСС можно использовать минимальные дозы мезатона. Метаанализ рандомизированного исследования, включающего 778 кардиохирургических пациентов, не выявил различия в частоте синдрома низкого сердечного выброса и гипотензии в группах больных, получавших и не получавших эсмолол [31].

У больных без исходных нарушений функций автоматизма и/или проводимости мы не наблюдали развития брадикардии с частотой менее 50 в 1 мин. У 2 больных с дилатационной кардиомиопатией со сложными нарушениями ритма до операции и полной блокадой левой ножки пучка Гиса попытка снять пароксизм тахикардии после начала ИК эсмололом вызывала кратковременную асистолию. Эти наблюдения позволяют нам к противопоказаниям и/или необходимости осторожного применения эсмолола помимо исходной брадикардии и нарушения атриовентрикулярной проводимости прибавить блокаду левой ножки пучка Гиса.

В заключение следует подчеркнуть, что безопасность анестезиологического пособия, особенно у кардиохирургических больных, в значительной степени обеспечивается применением средств не только с хорошей фармакодинамикой, но и с фармакокинетикой. Селективное и ультракороткое действие эсмолола значительно расширяет возможности анестезиолога в регуляции частоты ритма сердца и АД соответственно потребления кислорода миокардом как при болюсном, так и при инфузионном введении. Присущая эсмололу фармакокинетика обеспечивает управляемость его действия и является залогом безопасности ввиду

быстрой обратимости эффекта. Полученные данные показали безопасность применения эсмолола не только у больных при гипердинамической реакции, сопровождающейся повышением МОС и СИ, но и у больных со сниженной производительностью сердца, что свидетельствует об отсутствии выраженного отрицательного влияния эсмолола на сократимость миокарда в правильно подобранной дозе. Этот факт подтверждают данные чреспищеводной ЭхоКГ. Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать использование селективной β-адреноблокады на основе болюсного и инфузионного введения эсмолола для дозированного регулирования частоты ритма сердца и АД при операциях на сердце и аорте, а также у других категорий больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ВЫВОДЫ

1. Селективный β-адреноблокатор эсмолол (Бреви-блок) является эффективным и управляемым средством для лечения и профилактики тахикардии и артериальной гипертензии, возникающих во время анестезии и операций на сердце и аорте.

2. Болюсное введение эсмолола в дозе 0,3—1 мг/кг на фоне тахикардии дает преимущественно отрицательный хронотропный эффект более чем у 90% больных. Урежение ЧСС на 19% наступает уже на 1-й минуте после введения адреноблокатора, достигая максимального значения к 5-й минуте. Снижение АД в этих условиях не превышает 10%. В течение последующих 10—20 мин наблюдается постепенное ослабление эффекта. Изменения МОС и СИ носят дозозависимый характер.

3. Выбор оптимальной дозы эсмолола для болюсного введения зависит от состояния гемодинамики. Для лечения тахикардии в отсутствие гипертензии, особенно у больных с выраженной дисфункцией сердца, доза эсмолола составляет 0,3—0,6 мг/кг. Для купирования тахикардии и артериальной гипертензии на фоне увеличенной производительности сердца болюсная доза эсмолола может быть повышена до 1 мг/кг.

4. Инфузионное введение эсмолола в дозе 50—200 мкг/кг/мин позволяет пролонгировать адренергическую блокаду для контроля гемодинамики и предупреждения гипердинамического синдрома, вызванного симпатической стимуляцией при манипуляциях на сердце и аорте, ларингоскопии и интубации трахеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой ХСН. Кардиология 2003; 43 (10): 11—22.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостат. 2009; 10 (2): 64—102.
3. Ahhtar S., Barash P. Significance of beta-blockers in the perioperative period. Curr. Opin. Anesthesiol. 2002; 15: 27—35.
4. Arar C., Colak A., Alagol A. et al. The use of esmolol and magnesium to prevent haemodynamic responses to extubation after coronary artery grafting. Eur J. Anesthesiol. 2007; 24: 826—831.
5. Auerbach A., Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. J.A.M.A. 2002; 287: 1435—1444.
6. Bakker E., Ravensbergen N., Voute M. et al. A randomised study of perioperative esmolol infusion for haemodynamic stability during major vascular surgery; rationale and design of DECREASE-XII. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2011; 42 (3): 317—323.
7. Boylan J., O'Leary, Weisel R. et al. Comparison of esmolol, diltiazem, nifedipin therapy of post CABG hypertension. Can. J. Anesth. 1990; 37: 156—157.

8. Becker L., Pitt B. Regional myocardial Blood-Flow in acute ischemia. Ann. Clin. Res. 1980; 3: 353—361.
9. Boldt F., Brosch C., Zehman A. The prophylactic use of the esmolol in combination with phosphodiesterase III inhibitor in elderly cardiac surgery patients. Anesth. Analg. 2004; 99: 1009—1017.
10. Cork R., Kramer T., Dreischmeier B. et al. The effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass. Anesth. Analg. 1995; 80: 28—40.
11. Feringa H., Bax J., Boersma et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation 2006; 114: 1344—1349.
12. Fannelop T., Dahle G., Matre K. et al. Esmolol before 80 min of cardiac arrest with oxygenated cold blood cardioplegia alleviates systolic dysfunction. An experimental study in pigs. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33 (1): 9—17.
13. Ferguson T., Coombs Z., Petersen. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. J.A.M.A. 2002; 287: 2221—2227.
14. Geissler H. Reduction of myocardial reperfusion injury by high-dose beta-blocker with esmolol. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002; 50 (6): 367—372.
15. Gold M., Sacks D., Grosnoff D. et al. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. Anesth. Analg. 1989; 68: 101—104.
16. Hasija S., Makhija N., Choudhury M. et al. Prophylactic vasopressin in patients receiving the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril undergoing coronary artery bypass surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2010; 24: 230—238.
17. Jnoue S., Abe R., Kawaguchi H. Beta blocker infusion decreases the magnitude of core hypothermia after anesthesia induction. Minerva Anesthesiol. 2010; 76 (12): 1002—1009.
18. Kaplan J., Guffin A. Perioperative management of hypertension and tachycardia. J. Cardiothorac. Anesth. 1990; 5 (Suppl. 2): 7—12.
19. Kirshenbaum J., Kloner R., Antam A. Use of an ultra short acting Beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. Circulation 1985; 72: 873—880.
20. Kuhn-Regnier F., Natour E., Dheind S. et al. Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. J. Cardiothorac. Surg. 1999; 15: 67—74.
21. Kuhn R., Geissler H., Marohl S. et al. Beta-blockade in 200 coronary bypass grafting procedures. 2002; 50 (3): 164—167.
22. Kurian S., Evansh. The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischaemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. Anaesthesia 2001; 56: 1163—1168.
23. Matyal R., Mahmood F., Panzica P. Sex-related difference in outcome after high-risk vascular surgery after the administration of beta-adrenergic blocking drugs. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2008; 22: 354—360.
24. McGory, Maggard M. A meta-analysis of perioperative beta blockade: What is the actual risk reduction? Surgery 2005; 138: 171—179.
25. Mehlhorn U., Bloch W. Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 17: 305—311.
26. Mehlhorn U., Sauer H., Kuhn F. Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. Cardiovasc. Surg. 1999; 7: 549—557.
27. Petezzen B., Zonn U., Babi A. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999; 13: 431—435.
28. Reves J., Groughnell N., Haukins F. et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990; 100: 221—227.
29. Weisbauer F., Schagler O., Domanovits H. Perioperative beta-blockers for preventing surgery related mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. Anesth. Analg. 2007; 104: 27—41.
30. Willingers H., Prinzen F., Roekaerts P. The effect of esmolol and dexmedetomidine on myocardial oxygen consumption during sympathetic stimulation in dogs. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2006; 20 (3): 363—370.
31. Zangrillo A., Turi S., Crescenzi G. et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2009; 23: 625—633.

Поступила 12.12.11