

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОКСОДОЛОЛА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА

М.И. Неймарк¹, С.В. Заяшников³, А.А. Булганин^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

²НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО «РЖД»

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (г.Барнаул)

Авторами проксодолол был применен у 29-ти пациентов с острым коронарным синдромом с целью профилактики реперфузионных повреждений миокарда, возникающих после агрессивных технологий лечения. Установлено, что внутривенное применение препарата снижало число реперфузионных нарушений ритма, способствовало ограничению зоны некроза при инфаркте миокарда в большей степени, чем пероральный прием метопролола. Применение препарата при эндовидеоскопическом удалении надпочечника по поводу феохромоцитомы позволило добиться адекватного управления гемодинамикой на этапе выделения опухоли.

Ключевые слова: бета-блокаторы, реперфузионное повреждение, эндовидеоскопические операции, гипотония.

Булганин Андрей Александрович – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Алтайского государственного медицинского университета, врач отделения анестезиологии и реанимации НУЗ ОКБ на ст.Барнаул ОАО «РЖД», e-mail: aabulganin@gmail.com, телефон рабочий: 8 (3852) 24-23-95

Неймарк Михаил Израилевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», e-mail: mineimark@mail.ru, телефон рабочий: 8 (3852) 38-08-98

Заяшников Станислав Владимирович – заведующий отделением анестезиологии и реанимации Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер № 2», e-mail: staszayashnikov@gmail.com, рабочий телефон: 8 (3852)-44-02-33

Введение. В 2000 г. в Центре химии лекарственных средств был разработан новый оригинальный адреноблокирующий препарат — проксодолол, сочетающий свойства блокатора бета- и альфа-адренорецепторов. Экспериментальные исследования, проведенные в ЦХЛС-ВНИХФИ, ВКНЦ РАМН и Институте глазных болезней им. Гельмгольца, показали, что проксодолол по бета-адреноблокирующей активности в 2–15

раз превосходит пропранолол, в 8–43 раза — окспренолол и в 35 раз — лабетолол. По показателям альфа-адреноблокирующего действия проксодолол близок к лабетололу и подобно последнему является избирательным блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Сочетание снижения сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с расширением сосудов и снижением общего периферического сосудистого сопротивления обуславливает быстрый гипотезивный и антигипертензивный эффекты. Проксодолол проявляет неспецифическое мембраностабилизирующее действие, способствует уменьшению массы и площади зоны некроза миокарда и ингибирует процессы ремоделирования миокарда, отмечен антиаритмический эффект — уменьшение вероятности фибрилляции желудочков [3].

При изучении антиангинального эффекта у больных со стенокардией напряжения I–III функционального класса было установлено, что уже после однократного приема проксодолола в дозах от 40 до 120 мг имеет место достоверное увеличение продолжительности пороговой нагрузки мощности выполняемой работы, а также уменьшение частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина в среднем на 70 %. В условиях длительного применения (от 1 нед. до 1 мес.) в суточных дозах от 30 до 240 мг хороший или удовлетворительный эффект достигнут у 70 % больных [2].

В настоящее время внутривенное использование проксодолола в кардиологической практике рекомендуется только для лечения гипертонических кризов. Однако, блокада обоих подтипов β - и α_1 -адренорецепторов, способность уменьшать массу и площадь зоны некроза миокарда, подавлять процессы ремоделирования миокарда, а также быстрота действия (максимум эффекта — 5 мин после внутривенного введения) предполагают возможность его использования и при остром коронарном синдроме.

Согласно существующим рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома, β -адреноблокаторы применяются у всех больных при отсутствии противопоказаний; причем у больных с высоким риском неблагоприятных событий вначале предпочтителен внутривенный путь введения [5–7].

Раннее применение β -адреноблокаторов при остром коронарном синдроме позволяет улучшить клинические исходы: снизить летальность, предупредить рецидивы заболевания и профилактировать желудочковые нарушения ритма [6, 9].

Начало лечения с внутривенного введения препарата помогает быстрее добиться эффекта: уменьшить ишемию миокарда, тахикардию, связанную с повышением симпатической активности, снизить высокое артериальное давление (АД) [1, 4].

Однако реализация данного принципа лечения в современных условиях затруднена. Этому способствует, в частности, некоторый дефицит на фармацевтическом рынке доступных внутривенных форм β -блокаторов, применение же существующего ультракороткого β -блокатора эсмолола (бревиблок) ограничивается его стоимостью. Лечение пероральными β -блокаторами также не отвечает поставленным задачам профилактики реперфузионных нарушений ритма у больных с острым коронарным синдромом ввиду их фармакодинамики. Начало их действия при приеме внутрь составляет 1–2 ч, в то время как проведение реперфузионного вмешательства зачастую приходится на первые 30–40 мин от момента поступления пациента в стационар. В то же время, по литературным данным, число реперфузионных нарушений в ответ на тромболизис и чрескожные коронарные вмешательства может достигать 99 % [10], что делает проблему их профилактики чрезвычайно актуальной.

Цель исследования: обоснование целесообразности применения проксодолола для профилактики реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом при проведении агрессивных технологий лечения, а также для достижения гипотонии при ряде хирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование включены 29 больных (19 мужчин и 10 женщин), госпитализированных в отделение реанимации в связи с острым коронарным синдромом (приступ стенокардии длительностью не менее 20 мин), из них — 20 человек с подъемом сегмента ST на ЭКГ, 9 человек — без подъема сегмента ST. Критериями исключения были ЧСС менее 60 уд/мин, нарушения атриовентрикулярной проводимости любой степени, кардиогенный шок, систолическое АД менее 100 мм рт. ст., хронические обструктивные болезни легких в анамнезе, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность (Kilip II и выше). Средний возраст пациентов составлял $56,2 \pm 2,2$ года. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь — у 19-ти больных, сахарный диабет — у пяти, ранее перенесенный инфаркт миокарда — у трех больных. Все 29 больных подверглись реперфузионным вмешательствам (баллонная ангиопластика или стентирование коронарной артерии или/и системный тромболитический стрептокиназой 1,5 млн ЕД). У четырех пациентов до введения проксодолола регистрировалась желудочковая и/или наджелудочковая экстрасистолия, у двух — тахисистолическая фибрилляция предсердий, у одного — желудочковая тахикардия. У всех 29-ти пациентов для верификации инфаркта миокарда исследовались маркеры некроза миокарда (тропонин I, общая КФК, МВ-КФК, миоглобин). Инфаркт миокарда был диагностирован у 20-ти пациентов (у 12-ти пациентов — мелкоочаговый; у 8-ми пациентов — крупноочаговый).

Сопутствующая терапия соответствовала рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома [1] и включала в себя:

- антиишемические препараты (нитраты);
- антитромбины (внутривенная инфузия нефракционированного гепарина);
- антитромбоцитарные препараты (аспирин);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В контрольную группу вошли 30 больных с острым коронарным синдромом, которым были проведены аналогичные реперфузионные вмешательства на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома. Им в качестве β -блокатора назначался метопролол внутрь в средней дозе 50 мг в сутки.

Проксодолол вводился внутривенно струйно в дозе 5 или 10 мг (0,5 или 1 мл 1 % раствора). Дозу подбирали в зависимости от исходных АД и ЧСС. Затем проводилась инфузия препарата через шприц-дозатор в течение 6 ч со скоростью 0,1–0,2 мкг/кг/мин. Общая доза препарата не превышала 50 мг. В течение всей процедуры мониторировались АД, ЭКГ, пульсоксиметрия. Возможные побочные эффекты (нарушение ритма и проводимости, гипотонические реакции, острая левожелудочковая недостаточность) оценивались во время введения проксодолола и спустя 6 ч после него. Искусственную гипотонию проксодололом мы применили у трех больных феохромоцитомой на этапе выделения опухоли.

Результаты и обсуждение. У пациентов с острым коронарным синдромом исходное систолическое АД колебалось от 110 до 210 мм рт. ст. (163 ± 22 мм рт. ст.), диастолическое АД — от 60 до 120 мм рт. ст. (96 ± 13 мм рт. ст.), а ЧСС варьировалась от 76 до 150 уд/мин (99 ± 18 уд/мин). У всех пациентов на фоне введения проксодолола достигнуто урежение ЧСС в среднем на 26 уд/мин ($p < 0,05$). Только у одного пациента

не выявлено снижение систолического АД; диастолическое АД снизилось у 72 % больных, у остальных — осталось на прежнем уровне. В среднем систолическое и диастолическое АД снизилось на 33 и 15 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). При этом значения систолического, диастолического АД и ЧСС составили соответственно: 129 ± 18 мм рт. ст. (от 95 до 160 мм рт. ст.), 81 ± 12 мм рт. ст. (от 60 до 100 мм рт. ст.), 73 ± 8 уд/мин (от 58 до 90 уд/мин). На фоне введения проксодолола не было зарегистрировано ни одного случая выраженной брадикардии, гипотонии и/или проявлений острой левожелудочковой недостаточности. У одного пациента сразу после проведения баллонной ангиопластики, которой предшествовало введение проксодолола, повторилась желудочковая тахикардия, которая регистрировалась и на догоспитальном этапе. Среди анализированных больных за все время госпитализации не зарегистрировано ни одного летального случая.

У всех пациентов, включенных в исследование, за время наблюдения в блоке интенсивной терапии не наблюдалось рецидива ангинозных болей. В последующем до выписки из стационара признаков реишемии и реинфарктирования не отмечалось. Клинических проявлений сердечной недостаточности не отмечалось. Фракция выброса (по Тейхольцу), оцененная у 26-ти пациентов перед выпиской из стационара, составила $59,2 \pm 9,8$ %. У всех пациентов отмечалось раннее снижение (через 10–16 ч) МВ-КФК и миоглобина.

Во всех случаях на вторые сутки по электрокардиограмме отмечалась положительная динамика: у 12-ти пациентов — течение мелкоочагового инфаркта миокарда; у восьми пациентов формирование крупноочагового инфаркта миокарда у девяти пациентов — нормализация ЭКГ (сегмент ST на изолинии, нарушения фазы реполяризации не выявлено).

В контрольной группе у 21-го пациента отмечались реперфузионные нарушения ритма: у пяти человек фибрилляция желудочков, у семи — пробежки и пароксизмы желудочковой тахикардии, у четырех отмечалась желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. У 14-ти пациентов сохранялся дискомфорт за грудиной или тупая боль, что требовало введения наркотических или ненаркотических анальгетиков. У всей группы больных отмечалось значительное повышение маркеров некроза (МВ-КФК, Тропонин I) и снижение их концентрации на 5–6 сутки.

Таким образом, применение проксодолола значительно снизило число реперфузионных нарушений сердечного ритма и способствовало ограничению очага некроза при инфаркте миокарда.

При анестезиологическом обеспечении эндовидеоскопических операций по поводу феохромоцитомы необходимо решать две основные задачи:

1. Обеспечить профилактику опасных подъемов АД в период индукции анестезии, интубации трахеи, укладки больного на операционном столе, наложения ретрокарбокситеритонеума и особенно при выделении опухоли.
2. Предотвратить резкую гипотензию после удаления опухоли [8].

До недавнего времени первая задача решалась в нашей клинике проведением управляемой гипотонии нитропруссидом натрия. Отсутствие препарата на отечественном рынке сделало эту проблему трудно выполнимой. Данное обстоятельство явилось основанием попытаться использовать проксодолол для достижения гипотензивного эффекта. Препарат применили у трех больных путем титрования клинического эффекта по указанной выше методике. Его введение начинали в период манипуляции

на надпочечнике, когда отмечался резкий подъем АД. После введения 10 мг удавалось достичь дооперационного уровня АД, что являлось целевым показателем. Этот уровень поддерживался болюсным введением препарата, его суммарная доза не превышала 20 мг. Применение проксодолола позволяло не только регулировать уровень АД, но и предотвращало выраженную тахикардию, присущую больным на данном этапе операции. Учитывая, что продолжительность действия проксодолола не превышает 20 мин, его последнее введение должно состояться за 20 мин до клипирования центральной вены надпочечника во избежание усугубления гипотонии, обусловленной резким снижением уровня катехоламинемии. Наш небольшой опыт применения проксодолола в хирургии надпочечников показал, что этот препарат вполне приемлем для управления гемодинамикой на этапе выделения феохромоцитомы. Никаких осложнений при его использовании не отмечалось.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что новый отечественный препарат проксодолол (альбетор) может с успехом применяться в практике врача анестезиолога-реаниматолога.

Выводы

1. Внутривенное введение проксодолола уменьшает число реперфузионных нарушений ритма у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся агрессивным вмешательствам, а также способствует ограничению очага некроза при инфаркте миокарда.
2. При эндовидеоскопическом удалении надпочечника по поводу феохромоцитомы использование проксодолола обеспечивает адекватное управление гемодинамикой на этапе выделения опухоли.

Список литературы

1. Ивлева А. Я. Современные представления о клинической ценности β -адреноблокаторов (доказательная медицина) / А. Я. Ивлева, Е. Б. Сивкова. — М. : Северо-пресс, 2003. — 122 с.
2. Леонова М. В. Место нового отечественного α - β -адреноблокатора проксодолола в лечении гипертонических кризов / М. В. Леонова // Рос. кардиологич. журн. — 2002. — № 5. — С. 1–4.
3. Машковский М. Проксодолол оправдал надежды / М. Машковский, С. Южаков // Фармацевтич. вестн. — 2001. — № 5. — С. 218.
4. Чазов Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков. — М. : Литера, 2004. — 972 с.
5. Российские рекомендации по лечению больных с острым коронарным синдромом. — М., 2008.
6. Руксин В. В. Неотложная кардиология / В. В. Руксин. — 6-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2007. — 512 с.
7. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E. M. Antman [et al.] // JACC. — 2004. — Vol. 44, N 3. — P. 671–719.
8. Bravo E. L. Pheochromocytoma : state of the art and future prospects / E. L. Bravo, R. Tagle // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 539–553.

9. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1406–1432.

10. Reperfusion Ventricular Arrhythmia „Bursts, in TIMI 3 Flow Restoration With Primary Angioplasty for Anterior ST-elevation Myocardial Infarction : A More Precise Definition of Reperfusion Arrhythmias / V. Majidi, A. S. Kosinski [et al.] // Oxford J. Med. — 2008. — Vol. 10, N 8. — P. 988–997.

THE FIRST EXPERIENCE IN THE PRACTICE OF PHYSICIAN PROKSODOLOLA ANESTHESIOLOGIST- RESUSCITATOR

M.I. Neimark¹, S.V. Zayashnikov³, A.A. Bulganin^{1,2}

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Railway Hospital, Barnaul

³Altai Regional Cardiology Clinic, Barnaul

The authors proksodolol used in 29 patients with acute coronary syndrome, to prevent myocardial reperfusion injury occurring after aggressive treatment technologies. It is established that intravenous administration of the drug reduced the number of reperfusion arrhythmias. Helped limit the zone of necrosis in myocardial infarction to a greater extent than oral metoprolol. Using proksodolols at ENT endoscopic operations reduced the operating loss of blood and provides a good overview of the zone of surgery at the expense of artificial hypotension. Use of the drug in removing endovideoskopicheskoy adrenal pheochromocytomas about possible to achieve adequate management of hemodynamics during the selection of the tumor.

Keywords: beta-blockers, reperfusion injury, endovideoskopics operations, hypotension.

About authors:

Bulganin Andrei, graduate department of anesthesiology and critical care medicine, Altai State Medical University, MD Department of Anesthesiology and Resuscitation Railway Hospital, Barnaul, e-mail: aabulganin@gmail.com, ph. 8 (3852) 24-23-95

Neimark Michael, MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Altai State Medical University, e-mail: mineimark@mail.ru, ph. 8 (3852) 38-08-98

Zayashnikov Stanislav, head of anesthesiology and resuscitation of the District number 2 of the state budget health care Altai Regional Cardiology Clinic, email: staszayashnikov@gmail.com, ph. 8 (3852)-44-02-33

List of the Literature:

1. Ivlev, A.J. Modern views on the clinical value of β -blockers (evidence-based medicine) / A.J. Ivlev, E.B. Sivkova. — M. : North-Press, 2003. — 122 p.
2. Leonov, M.V. Place a new domestic α - β -blocker treatment in proksodolola hypertensive crises / M.V. Leonov // Russian Cardiology Journal. — 2002. — N 5. — P. 1-4.
3. Mashkovsky, M. Proksodolol met the expectations / M. Mashkovsky, C. Yuzhakov // Journal of Pharmaceutical. — 2001. — N 5. — P. 218.
4. Chazov, E.I. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases / E.I. Chazov, J.N. Belenkov. — M. : Letter, 2004. — 972 p.
5. Russian guidelines for treatment of patients with acute coronary syndrome. — M., 2008.
6. Ruksin, V. Emergency Cardiology / V. Ruksin. — 6 eds. — M. : GEOTAR-MED, 2007. — 512 p.
7. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E.M. Antman et al. // JACC. — 2004. — Vol. 44, N 3. — P. 671-719.
8. Bravo, E.L. Pheochromocytoma: state of the art and future prospects / E.L. Bravo, R. Tagle // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 539-553.
9. Management of acute coronary syndromts: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1406-1432.
10. Reperfusion Ventricular Arrhythmia ,Bursts, in TIMI 3 Flow Restoration With Primary Angioplasty for Anterior ST-elevation Myocardial Infarction: A More Precise Definition of Reperfusion Arrhythmias / V. Majidi, A.S. Kosinski et al. // Oxford J. Med. — 2008. — Vol. 10, N 8. — P. 988-997.