

Селективный бета-адреноблокатор ультракороткого действия эсмолол скоро будет доступен и в Украине

Резюме. Данные экспериментальных исследований и опыт многолетнего клинического применения свидетельствуют о том, что эсмолол является уникальным высокоэффективным селективным бета-1-адреноблокатором ультракороткого действия для парентерального введения. Отсутствие внутренней симпатомиметической активности, начало терапевтического действия в первые 2 минуты после введения, быстрая элиминация, не зависящая от состояния функции печени и почек, линейность фармакокинетики позволяют использовать его в неотложной терапии суправентрикулярных тахикардий и артериальной гипертензии с целью точного контроля параметров частоты сердечных сокращений и артериального давления в периоперационном периоде. Эсмолол характеризуется благоприятным профилем безопасности, обусловленным возможностью подбора максимально безопасной и эффективной дозы путем титрования, а также низкой частотой и быстрой обратимостью серьезных побочных эффектов после снижения дозы или прекращения введения препарата.

Ключевые слова: гемодинамика; суправентрикулярная тахикардия; фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; артериальная гипертензия; периоперационный период; β 1-адреноблокаторы; эсмолол; Библок

Эсмолол, синтезированный в 1982 г. группой американских ученых во главе с P.W. Erhardt, вот уже 35 лет не уступает свою позицию единственного селективного бета-1-адреноблокатора ультракороткого действия для парентерального введения. За этот период накоплен значительный клинический опыт успешного применения этого препарата для контроля частоты сердечного ритма у пациентов с наджелудочковыми тахикардиями (при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции и трепетании предсердий, некомпенсаторной синусовой тахикардии), с целью коррекции гемодинамических и ишемических нарушений при остром коронарном синдроме, в периоперационном периоде и при диагностических манипуляциях, способных потенцировать чрезмерную активацию симпатoadrenalовой системы (ангиография, стресс-ЭхоКГ), для экстренного снижения артериального давления (АД) при гипертонических кризах и с целью поддержания контролируемой гипотензии при ряде хирургических вмешательств [1–3]. Ультракороткое начало терапевтического действия, выраженность позитивных эффектов, не уступающих и даже превосходящих по силе другие антиаритмические средства [4–7], особенности фармакокинетики, дающие возможность точно модулировать степень и длительность снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД в зависимости от клинической ситуации, минимальный риск возникновения и быстрое самостоятельное купирование серьезных

побочных реакций — эти свойства, по мнению многих исследователей, делают эсмолол «идеальным» кардиологическим препаратом [8–10].

β -адреноблокатор с уникальными свойствами: особенности фармакологических характеристик эсмолола

Эсмолол является кардиоселективным β 1-адреноблокатором (β -АБ) без значительной внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности (в терапевтических дозах), отличающимся от других препаратов этой группы быстрым началом и короткой продолжительностью действия. По строению молекулы это метиловый эфир аминопропоксibenзолпропановой кислоты, сходный с другими представителями класса феноксипропаноламиновых β -АБ. В терапевтических дозах он избирательно блокирует бета-1-адренорецепторы, опосредующие кардиостимулирующее влияние катехоламинов, что проявляется электрофизиологическими и гемодинамическими эффектами [11–13].

Антиаритмический эффект (согласно классификации антиаритмических препаратов Vaughan-Williams эсмолол относится к агентам II класса) обусловлен блокадой аритмогенных симпатических воздействий на проводящую систему сердца, что приводит к уменьшению скорости спонтанной деполяризации Р-клеток синусового узла и замедлению синусового ритма, торможению гетерогенного

автоматизма, удлинению рефрактерного периода миокарда, замедлению проведения по AV-узлу в антеградном и, в меньшей степени, ретроградном направлении, а также по дополнительным путям проведения, к уменьшению внутрисердечной проводимости. Предполагается, что определенный вклад в восстановление нормального сердечного ритма вносит ингибирование под влиянием эсмолола тока ионов натрия в кардиомиоцитах [14]. Не исключено, что одним из компонентов выраженного антиаритмического эффекта является способность препарата опосредованно через рецептор к нативному агонисту нейрокина-1 (NK1) активировать эндогенный нейрокининовый механизм [15]. Многочисленные клинические исследования показали, что по силе антиаритмического действия эсмолол не уступает и даже превосходит другие антиаритмические препараты — пропранолол [4], метопролол [5], лабеталол [16], лидокаин [17, 18], дилтиазем [6, 7, 19], верапамил [20, 21], при этом выгодно отличаться от них скоростью наступления эффекта и минимальным риском серьезных побочных реакций.

Гипотензивный эффект развивается вследствие снижения сердечного выброса в условиях уменьшения частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие). Современные экспериментальные исследования дополнили перечень потенциальных позитивных эффектов эсмолола при артериальной гипертензии (АГ) его способностью повышать биодоступность оксида азота и улучшать ремоделирование коронарных артерий и стенки аорты [22, 23].

Антиангинальный эффект реализуется благодаря уменьшению потребности кардиомиоцитов в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда, удлинению диастолы и соответствующему улучшению коронарной перфузии [24]. В эксперименте с участием здоровых добровольцев была продемонстрирована способность эсмолола в большей мере в сравнении с неселективным β-АБ пропранололом увеличивать скорость коронарного кровотока и снижать потребность миокарда в кислороде во время физической нагрузки [25].

Присущая эсмололу кардиоселективность — отсутствие влияния на β2-адренорецепторы, локализованные в бронхах, стенках сосудов, в поджелудочной железе, — является преимуществом перед неселективными β-АБ в плане возможности его применения (при наличии соответствующих показаний) у пациентов с бронхиальной астмой, со склонностью к бронхоспазму, при нарушении толерантности к глюкозе — при условии тщательного титрования дозы и мониторингования ЧСС, АД, ЭКГ и частоты дыхания [8, 26].

Приоритетное место эсмолола среди других селективных β-АБ определено особенностями его фармакокинетики [1, 9, 11, 26]:

— коротким периодом полураспределения ($T_{1/2,d}$) — около 2 мин при объеме распределения 3,4 л/кг, что обуславливает уникальное ультракороткое действие препарата;

— линейностью фармакокинетики — плазматическая концентрация препарата пропорциональна введенной дозе, что позволяет прогнозировать и своевременно корректировать дозозависимый эффект (в дозах до 300 мкг/кг/мин);

— высокой скоростью метаболизма, ассоциированной с наличием в составе сложноэфирной связи, быстро гидролизуемой эстеразами эритроцитов с образованием кислого метаболита ASL-8123, который обладает слабой бета-адреноблокирующей активностью (менее 1/1500 от эсмолола гидрохлорида), и метанола (образуется в концентрациях значительно ниже минимальных токсических доз, не увеличивающих нормальное эндогенное содержание метанола);

— около половины препарата (55 %) связано с белком плазмы (кислотный метаболит связан на 10 %), что наряду с отсутствием печеночной биотрансформации существенно не влияет на биодоступность эсмолола при нарушениях функции печени и почек, гипопропротеинемиях, у пациентов пожилого возраста;

— быстрым выведением из организма — период полувыведения ($T_{1/2}$) эсмолола из плазмы после внутривенного введения составляет около 9 мин (для сравнения: $T_{1/2}$ метопролола — 3–7 ч), через 20–30 мин после окончания инфузии препарат практически полностью элиминируется из крови, почками в неизменном виде выводится менее 2 %, $T_{1/2}$ кислого метаболита — около 3,7 ч и эквивалентно скорости клубочковой фильтрации;

— равновесная концентрация в плазме достигается через 5 мин после введения нагрузочной дозы или в течение 30 мин, если введение начинают с поддерживающих доз (50–300 мкг/кг/мин), при этом терапевтический эффект развивается раньше, чем устанавливается равновесная концентрация препарата.

Фармакокинетические свойства эсмолола определяют уникально короткое начало терапевтического действия, которое возникает уже на первой минуте инфузии, максимально выражено на 2-й минуте и прекращается через 15–20 мин после окончания введения. Это позволяет использовать эсмолол в кардиологии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии для быстрой и тщательно контролируемой коррекции гемодинамического состояния пациентов с минимальным риском серьезных побочных эффектов, которых можно избежать, титруя введение до минимальной эффективной дозы, и быстро купировать путем снижения дозы или прекращения инфузии.

Рациональное клиническое применение эсмолола: многолетний опыт и новые перспективы в свете современных исследований

Показаниями к применению эсмолола являются суправентрикулярные тахикардии — фибрилляция и трепетание предсердий, некомпенсаторная синусовая и суправентрикулярная тахикардия (за исключением синдрома WPW); тахикардия и арте-

риальная гипертензия (АГ) в периоперационном периоде (во время индукции наркоза, интубации трахеи, оперативного вмешательства, при неотложных ситуациях во время анестезии, в послеоперационный период) или при необходимости непродолжительного контроля скорости желудочкового ритма с помощью короткодействующего лекарственного препарата [26].

Наиболее часто эсмолол используют [10, 17, 19, 27–30]:

- с целью подавления рефлекторной гиперактивности симпатoadренальной системы и купирования тахикардий и АГ при проведении кардиохирургических операций (во время стернотомии, при манипуляциях на трахее, сердце и корне аорты), диагностических процедур (ангиография, катетеризация полостей сердца, ларингоскопия, стресс-ЭхоКГ и др.), внесердечных хирургических вмешательствах;

- для неотложной терапии тахикардий и АГ, в том числе на фоне сепсиса, тиреотоксического криза, феохромоцитомы, расслоения аорты, при злокачественной гипертензии;

- для купирования тяжелых нарушений ритма и уменьшения ишемического повреждения при остром коронарном синдроме (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия);

- для обеспечения контролируемой гипотонии и уменьшения кровопотери при микрохирургических, лапароскопических (аппендэктомия, холецистэктомия), челюстно-лицевых, ортопедических, нейрохирургических операциях;

- для предупреждения синдрома отмены пероральных β -АБ длительного действия в периоперационном периоде и других ситуациях, когда продолжение их приема *per os* невозможно.

Коррекция периоперационной гемодинамической нестабильности с помощью селективного β -АБ эсмолола особенно актуальна при выполнении высокорисковых хирургических операций, особенно у пациентов с физическим статусом ASA ≥ 3 (по шкале Американской ассоциации анестезиологов) и наличием факторов риска — ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, эклампсии, с аневризмами сосудов или травмами головы [31, 32]. Подобная тактика позволяет минимизировать риск развития постоперационных кардиальных и церебральных осложнений, сократить длительность восстановительного периода, снизить летальность среди пациентов [28, 33, 34]. Систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) периоперационного применения эсмолола в кардиохирургии и в некардиологической хирургии подтверждают, что титрование эсмолола до конечной гемодинамической точки может быть безопасным и эффективным средством уменьшения частоты возникновения постоперационных осложнений и профилактики ишемии миокарда [2, 27, 32].

Эсмолол оказался значительно эффективнее дилтиазема при экстренной терапии фибрилляции предсердий (ФП), осложняющейся как операции на открытом сердце, так и проведение аортокоронар-

ного шунтирования (АКШ): введение эсмолола позволило точнее контролировать частоту сокращений желудочков и способствовало более быстрому возвращению к нормальному ритму, а также отличалось меньшей частотой побочных эффектов, включая те, которые приводили к отмене препарата [6, 19].

Представленные AATS (American Association for Thoracic Surgery) клинические рекомендации по профилактике и терапии периоперативной фибрилляции и трепетания предсердий — POAF (Peri-Operative Atrial Fibrillation and Flutter) предусматривают целесообразность внутривенного введения эсмолола для достижения контроля ЧСС (≤ 110 уд/мин) при POAF с высокой частотой желудочкового ритма (класс I), у гемодинамически нестабильных пациентов с острым приступом POAF, длящимся менее 48 часов (класс IIa), в комбинации с другими антиаритмическими агентами при неэффективности монотерапии (класс IIa) [35].

Практические руководства EHRA (European Heart Rhythm Association) и ACC/AHA/HRS (ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, HRS — Heart Rhythm Society) по ведению пациентов с суправентрикулярными тахикардиями одобряют тактику внутривенного введения эсмолола с целью замедления частоты ритма желудочков в остром периоде фибрилляции и трепетания предсердий для всех пациентов без наличия синдрома WPW, которым не противопоказано применение β -АБ, в том числе для контроля ЧСС при ФП у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ $\leq 40\%$) (класс I) [36–38].

Растет число клинических наблюдений эффективности эсмолола при рефрактерной фибрилляции желудочков (т.н. «электрический шторм»), возникшей после серии дефибрилляций (не менее 3 попытки) при внебольничной остановке сердца, — инфузия препарата увеличивает частоту устойчивого возврата к спонтанной циркуляции и выживаемость пациентов, а также позитивно влияет на неврологический прогноз даже при отсутствии эффекта предшествующей ACLS-терапии (Advanced Cardiology Life Support) согласно стандартному реанимационному протоколу [39–41].

Эсмолол рекомендован для лечения гипертензии, возникающей при проведении анестезии, во время операции и в послеоперационном периоде, кроме того, его применяют при АГ на фоне расслоения аорты, при злокачественной артериальной гипертензии, при осложненных гипертензивных кризах, а также в случаях неэффективности других антигипертензивных препаратов [10, 42, 43]. P. Turlapaty и соавт. на основании анализа опыта использования эсмолола у более 1200 пациентов пришли к выводу, что короткая продолжительность действия и титруемость эсмолола обеспечивают дополнительную безопасность пациентов, нуждающихся в терапии β -адреноблокаторами, и делают его идеальным препаратом для лечения умеренной постоперационной гипертензии, связанной с гемодинамическим состоянием [3].

Антиаритмический и антиангинальный эффекты эсмолола позволяют успешно применять его при необходимости снижения ЧСС и АД, для купирования суправентрикулярных аритмий при остром коронарном синдроме [44, 46]. Выявлено, что использование препарата ассоциируется с увеличением выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в том числе пациентов, получающих тромболитическую терапию и имеющих относительные противопоказания к назначению β -АБ (в т.ч. сердечная недостаточность, бронхиальная астма и обструктивные заболевания легких, периферические вазоспастические нарушения) [47, 48], при этом возможность титрования дозы препарата обеспечивает хорошую переносимость лечения в остром периоде и возможность дальнейшего успешного перехода на прием пероральных β -АБ. Эксперты АССС/АНА рекомендуют назначение парентеральных форм β -АБ, в т.ч. эсмолола, всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, острым коронарным синдромом или дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний (класс II B) [49].

По данным BEAT-AMI (2016 г.) — проспективно-го РКИ, посвященного применению эсмолола при ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI), — полученная на фоне приема препарата динамика основных маркеров повреждения миокарда — тропонина Т, креатинкиназы, креатинкиназы-МВ позволила авторам сделать заключение о кардиопротекторном эффекте и безопасности эсмолола при этой патологии (осложнения в виде кардиогенного шока отмечались лишь в группе плацебо) [50].

В последние годы появились новые данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о способности эсмолола улучшать функцию миокарда во время индуцированной кардиоплегии при проведении АКШ [51], позитивно влиять на течение и прогноз септического шока [52–54], уменьшать частоту возникновения тошноты и рвоты в постоперационный период, а также снижать интенсивность постоперационной боли и соответственно уменьшать потребность в опиоидах [54–57], сообщения о нейропротекторных и антиоксидантных свойствах препарата [22, 23, 58]. Отмечая удачное сочетание гемодинамических и анти-

ноцицептивных эффектов эсмолола, открывающих новые перспективы для его клинического применения, Y.H. Kim назвал эсмолол «мастером на все руки» (jack of all trades) [59].

Дозировка и особенности введения

Эсмолол вводится исключительно внутривенно в виде готового к применению раствора с концентрацией 10 мг/мл. Для достижения максимальной эффективности при минимальном риске побочного действия рекомендуется титрованное введение эсмолола, позволяющее подобрать и скорректировать дозу в зависимости от целевых параметров ЧСС и АД и индивидуальной гемодинамической реакции пациента; инфузия проводится под контролем ЧСС, АД, ЧД и ЭКГ. Следует помнить, что эсмолол не предназначен для терапии хронических состояний, а безопасность его введения продолжительностью более 24 ч и в поддерживающих дозах более 300 мг/кг/мин не изучалась.

В клинических ситуациях, когда имеется запас времени для постепенного повышения дозы — при наджелудочковых тахикардиях, для лечения тахикардии и/или гипертензии в послеоперационном периоде — введение начинают с фиксированной нагрузочной дозы 500 мкг/кг (0,5 мг/кг или 0,05 мл/кг) в течение 1 минуты с последующей инфузией поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин (0,05 мг/кг/мин). Для достижения целевых показателей ЧСС и АД поддерживающую дозу можно постепенно увеличить до 200 мкг/кг/мин путем повторения 5-минутных циклов, состоящих из введения нагрузочной дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин, с последующей 4-минутной инфузией поддерживающей дозы, которую с каждым новым циклом повышают на 50 мкг/кг/мин (табл. 1). При достижении целевых параметров гемодинамики продолжают введение в поддерживающей дозе 50 мкг/кг/мин или снижают ее до 25 мкг/кг/мин. При необходимости интервал времени между этапами титрования можно увеличить с 5 до 10 мин.

Как правило, для контроля суправентрикулярной тахикардии эффективно введение эсмолола в поддерживающих дозах 50–200 мкг/кг/мин [27], хотя у некоторых пациентов эффект может быть по-

Таблица 1. Дозовые режимы эсмолола при различных клинических ситуациях

Показания к применению	Нагрузочная (стартовая) доза	Поддерживающая доза, мкг/кг/мин (интервал титрования 5 мин)					
		Начальная поддерживающая	Этапы титрования				
			1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Тахикардия и/или гипертензия в послеоперационном периоде	500 мкг/кг/мин на 1-й минуте, затем через каждые 5 мин	50	100	150	200	250	300
Суправентрикулярные тахикардии	500 мкг/кг/мин на 1-й минуте, затем через каждые 5 мин	50	100	150	200		
Необходимость экстренного введения — интра- или постоперационные тахикардии и/или гипертензия	80 мг за 15–30 с, затем 500 мкг/кг/мин через каждые 5 мин	150	200	250	300		
Выход из анестезии	500 мкг/кг/мин в течение 4 мин, затем через каждые 5 мин	300					

лучен уже при 25 мкг/кг/мин. Для адекватного контроля АД могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы — 250–300 мкг/кг/мин.

В экстренных ситуациях — для интра- или постоперационного контроля тахикардии и/или гипертензии вводят болюсно 80 мг в течение 15–30 секунд, а затем продолжают инфузию в дозе 150 мкг/кг/мин, при необходимости титруя до 300 мкг/кг/мин (табл. 1).

Как отмечает D. Wiest, простота титрования эсмолола до рабочей дозы и быстрое нивелирование побочного действия путем прекращения инфузии делает препарат предпочтительным для неотложной терапии пациентов в тяжелом или нестабильном состоянии [1]. Основной нежелательной побочной реакцией на введение эсмолола является гипотензия, частота которой увеличивается при применении доз, превышающих 150 мкг/кг/мин, в особенности у пациентов с низким исходным артериальным давлением, при этом редко возникает необходимость в каких-либо дополнительных вмешательствах помимо снижения дозы или прекращения инфузии.

Эсмолол: эффективность, быстрота действия, безопасность

Данные экспериментальных исследований и опыт многолетнего клинического применения свидетельствуют о том, что эсмолол является уникальным бета-адреноблокатором, которому свойственны:

— высокая эффективность, кардиоселективность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, позволяющие использовать эсмолол при наличии относительных противопоказаний к применению других β-АБ;

— ультракороткое начало терапевтического действия в первые 2 минуты после введения, быстрая элиминация, не зависящая от состояния функции печени и почек, линейность фармакокинетики, дающие возможность точно контролировать параметры ЧСС и АД;

— благоприятный профиль безопасности, обусловленный возможностью подбора безопасной дозы путем титрования, а также низкой частотой и быстрой обратимостью серьезных побочных эффектов после снижения дозы или прекращения введения препарата.

Эсмолол незаменим для urgentной коррекции потенциально жизнеугрожающих гемодинамических нарушений, позволяет точно модулировать степень и длительность снижения ЧСС и АД в зависимости от клинической ситуации при проведении хирургических операций и диагностических манипуляций, обладает кардиопротекторным, антиагрегационным и рядом других позитивных эффектов, отличается благоприятным профилем безопасности, поэтому давно и прочно занял место в аптечном арсенале зарубежных кардиологов, хирургов, анестезиологов и реаниматологов. Теперь эсмолол будет доступен и в Украине под названием «Библок» фармацевтической компании «Юрия-Фарм».

Список литературы

1. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics // *Clin. Pharmacokinet.* 1995 Mar; 28(3): 190-202.
2. Yu S.K., Tait G., Karkouti K., Wijesundera D., McCluskey S., Beattie W.S. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Anesth. Analg.* 2011 Feb; 112(2): 267-81. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182025af7.
3. Turlapaty P., Laddu A., Murthy S. et al. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta-blocker for acute critical care settings // *Am. Heart J.* 1987; 114: 866-885.
4. Abrams J., Allen J., Allin D., Anderson J. et al. Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial // *Am. Heart J.* 1985 Nov; 110(5): 913-922.
5. Maurovich-Horvat P., Károlyi M., Horváth T. et al. Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: a randomized controlled clinical trial // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2015 Mar-Apr; 9(2): 139-45. doi: 10.1016/j.jcct.2015.02.001.
6. Mooss A.N., Wurdeman R.L., Mohiuddin S.M. et al. Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery // *Am. Heart J.* 2000 Jul; 140(1): 176-180.
7. Hassan S., Slim A.M., Kamalakannan D., Khoury R. et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm during treatment with intravenous esmolol or diltiazem: a prospective, randomized comparison // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007 Sep; 12(3): 227-231.
8. Wiest D.B., Haney J.S. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol // *Clin. Pharmacokinet.* 2012 Jun 1; 51(6): 347-356. doi: 10.2165/11631590-000000000-00000.
9. Volz-Zang C., Eckrich B., Jahn P., Schneidrowski B., Schulte B., Palm D. Esmolol, an ultrashort-acting, selective beta 1-adrenoceptor antagonist: pharmacodynamic and pharmacokinetic properties // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 46(5): 399-404.
10. Garnock-Jones K.P. Esmolol: a review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension // *Drugs.* 2012 Jan 1; 72(1): 109-32. doi: 10.2165/11208210-000000000-00000.
11. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — 3-е изд. — М.: МИА, 2005. — С. 435-451.
12. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00187>
13. O'Neil M.J. (ed.). *The Merck Index — An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* — 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001. — P. 658
14. Deng C.Y., Lin S.G., Zhang W.C. et al. Esmolol inhibits Na(+) current in rat ventricular myocytes // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006, 28(10): 697. doi: 10.1358/mf.2006.28.10.1037498
15. Wang L.L., Han Y., Guo Z., Han S.Q., Liu T. Esmolol activates endogenous neurokinin activity in inhibiting infarction-induced arrhythmias in rats: novel mechanisms of anti-arrhythmia // *Regul. Pept.* 2013 Sep 10; 186: 116-122. doi: 10.1016/j.regpep.2013.08.004. Epub 2013 Aug 28.
16. Muzzi D.A., Black S., Losasso T.J., Cucchiara R.F. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery // *Anesth. Analg.* 1990 Jan; 70(1): 68-71.

17. Singh S., Laing E.F., Owiredu W.K., Singh A. Comparison of esmolol and lidocaine for attenuation of cardiovascular stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation in a Ghanaian population // *Anesth. Essays. Res.* 2013 Jan-Apr; 7(1): 83-88.
18. Olatosi J.O., Ehiozie-Osifo A. Efficacy of intravenous esmolol versus lidocaine for the pressor response in Nigerians // *J. West Afr. Coll. Surg.* 2016 Jan-Mar; 6(1): 47-69.
19. Hilleman D.E., Reyes A.P., Mooss A.N., Packard K.A. Esmolol versus diltiazem in atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19: 376-382.
20. Michelson E.L., Porterfield J.K., Das G. et al. A comparison of esmolol and verapamil in the treatment of atrial fibrillation/flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 157A.
21. Platia E.V., Michelson E.L., Porterfield J.K. et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter // *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 925-929.
22. Arnalich-Montiel A., González M.C., Delgado-Baeza E., Delgado-Martos M.J., Condezo-Hoyos L., Martos-Rodríguez A., Rodríguez-Rodríguez P. Quintana-Villamandos Short-term esmolol improves coronary artery remodeling in spontaneously hypertensive rats through increased nitric oxide bioavailability and superoxide dismutase activity // *B. Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 531087.
23. Quintana-Villamandos B., González M.C., Delgado-Martos M.J. et al. Short-term esmolol attenuates remodeling of the thoracic aorta in hypertensive rats by decreasing concentrations of ADMA down-regulated by oxidative stress // *Eur. J. Pharmacol.* 2016 Nov 15; 791: 502-509. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.020.
24. Skalidis E., Hamilos M., Chlouverakis G., Kochiadakis G.E., Parthenakis F., Vardas P. Acute effect of esmolol intravenously on coronary microcirculation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2007 Oct 15; 100(8): 1299-1302.
25. Maman S.R., Vargas A.F., Ahmad T.A. et al. Beta-1 vs. beta-2 adrenergic control of coronary blood flow during isometric handgrip exercise in humans // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017 Aug 1; 123(2): 337-343. doi: 10.1152/jappphysiol.00106.2017. Epub 2017 Jun 1.
26. Rx index® компендиум. Лікарські засоби для застосування в раціональній кардіології / За ред. О.М. Пархоменка, В.З. Нетяженка, О.С. Сичова, О.А. Коваль, О.Е. Березіна. — 2-ге вид., доп. ма пер. — К.: 2013. — С. 669-678.
27. [https://clinicaltrials.gov/search/intervention = Esmolol# wrapper](https://clinicaltrials.gov/search/intervention=Esmolol#wrapper)
28. Bakker E.J., Ravensbergen N.J., Voute M.T., Hoeks S.E., Chonchol M., Klimek M., Poldermans D. A randomised study of perioperative esmolol infusion for haemodynamic stability during major vascular surgery; rationale and design of DECREASE-XIII // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011 Sep; 42 (3): 317-323. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.05.001. Epub 2011 May 31.
29. Efe E.M., Bilgin B.A., Alanoglu Z., Akbaba M., Denker C. Comparison of bolus and continuous infusion of esmolol on hemodynamic response to laryngoscopy, endotracheal intubation and sternotomy in coronary artery bypass graft // *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2014; 64(4): 247-252. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2013.07.003>
30. Degoute C.S. Controlled hypotension: a guide to drug choice // *Drugs.* 2007; 67(7): 1053-1076.
31. Guarracino F., Baldassarri R., Priebe H. J. Revised ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Implications for preoperative clinical evaluation // *Minerva Anestesiologica.* 2015 February; 81(2): 226-33.
32. Landoni G., Turi S., Biondi-Zoccai G., Bignami E. et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010 Apr; 24 (2): 219-229.
33. Raby K.E., Brull S.J., Timimi F., Akhtar S. et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery // *Anesth. Analg.* 1999 Mar; 88 (3): 477-482.
34. Flu W.J., Schouten O., van Kuijk J.P., Poldermans D. Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010 Jul; 40(1): 1-8.
35. Frenzl G., Sodickson A.C., Chung M.K. et al. 2014 AATS Guidelines for the Prevention and Management of Peri-Operative Atrial Fibrillation and Flutter (POAF) for Thoracic Surgical Procedures // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2014; 148(3): e153-e193. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.036.
36. Katritsis D.G., Boriani G., Cosio F.G. et al. Executive Summary: European Heart Rhythm Association Consensus Document on the Management of Supraventricular Arrhythmias: Endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) // *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2016; 5(3): 210-224. doi: 10.15420/aer.2016.5.3.GL1.
37. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guidelines for the management of adult patients with supraventricular tachycardia // *Circulation.* 2015; doi: 10.1161/CIR.0000000000000311.
38. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation.* 2014; 130(23): 2071-2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
39. Driver B.E., Debaty G., Plummer D.W., Smith S.W. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation // *Resuscitation.* 2014 Oct; 85(10): 1337-41. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.06.032. Epub 2014 Jul 14.
40. Lee Y.H., Lee K.J., Min Y.H. et al. Refractory ventricular fibrillation treated with esmolol // *Resuscitation.* 2016 Oct; 107: 150-5. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.243. Epub 2016 Aug 11.
41. Kevin M. Boehm, Daniel C. Keyes, Laura E. Mader, J. Michelle Moccia First Report of Survival in Refractory Ventricular Fibrillation After Dual-Axis Defibrillation and Esmolol Administration // *West J. Emerg. Med.* 2016 Nov; 17(6): 762-765. doi:10.5811/westjem.2016.8.30351
42. Krumpl G., Domanovits H., Stix G., Heinz G. Esmolol in Cardiology // *Emergency and Critical-Care Medicine Journal für Kardiologie — Austrian Journal of Cardiology.* 2012; 19 (Supplementum A): 2-8.
43. <http://drugcentral.org/drugcard/1054>
44. Hohnloser S.H., Meinertz T., Klingenhöben T., Sydow B., Just H. et al. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. European Esmolol Study Group // *Am. J. Cardiol.* 1991; Jun 15; 67(16): 1319-1323.
45. Barbier G.H., Shettigar U.R., Appunni D.O. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker: esmolol // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995 Apr; 33(4): 212-218.
46. Sung R.J., Blanski L., Kirshenbaum J., MacCosbe P., Turlapaty P., Laddu A.R.J. Clinical experience with esmolol, a

short-acting beta-adrenergic blocker in cardiac arrhythmias and myocardial ischemia // *Clin. Pharmacol.* 1986 Mar; 26 Suppl A: A15-A26.

47. Бухвалов В.А., Петрик У.С., Шабалков Э.А. Опыт применения бета-адреноблокатора эсмолола у больных острым инфарктом миокарда, получающих тромболитическую терапию стрептокиназой // *Кардиология.* 2002; 6: 4-7.

48. Mooss A.N., Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., Hunter C.B. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to betablocker therapy // *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 701-03.

49. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E., Chung M.K. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(4): 78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019. Epub 2012 Dec 17.

50. Er F. et al. BEAT-AMI: Esmolol-induced heart rate control may reduce myocardial injury // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016. doi:10.1016/j.jcin.2015.10.035.

51. Myint N., Anwar S., Stacey S.J. Esmolol Added in Repeated Cold Oxygenated Blood Cardioplegia Improves Myocardial Function After Cardiopulmonary Bypass // *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016 Jan; 30(1): e8-9.

52. Lu Y., Yang Y., He X., Dong S., Wang W., Wang D., Zhang P. Esmolol reduces apoptosis and inflammation in early sepsis rats with abdominal infection // *Am. J. Emerg. Med.* 2017 Apr 27. pii: S0735-6757(17): 30320-0. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.056. [Epub ahead of print]

53. Morelli A., Ertmer C., Westphal M., Rehberg S., Kampmeier T., Ligges S., Orecchioni A., D'Egidio A., D'Ippoliti F.,

Raffone C. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2013 Oct 23; 310(16): 1683-1691.

54. Tao Y., Jingyi W., Xiaogan J., Weihua L., Xiaoju J. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* Effect of esmolol on fluid responsiveness and hemodynamic parameters in patients with septic shock. 2015 Nov; 27(11): 885-889.

55. Thiruvankatarajan V., Watts R., Calvert M., Newcombe G., Van Wijk R.M. The effect of esmolol compared to opioids on postoperative nausea and vomiting, postanesthesia care unit discharge time, and analgesia in noncardiac surgery: A meta-analysis // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017 Apr-Jun; 33(2): 172-180. doi: 10.4103/0970-9185.209747.

56. Watts R., Thiruvankatarajan V., Calvert M., Newcombe G., van Wijk R.M. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: A systematic review and meta-analysis // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017 Jan-Mar; 33(1): 28-39. doi: 10.4103/0970-9185.202182.

57. Lee S.J., Lee J.N. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy // *Korean J. Anesthesiol.* 2010; 59: 179-184.

58. Goyagi T., Horiguchi T., Nishikawa T., Tobe Y., Masaki Y. Neuroprotective effects of selective β -1 adrenoceptor antagonists, landiolol and esmolol, on transient forebrain ischemia in rats; a dose-response study // *Brain Res.* 2012 Jun 21; 1461: 96-101. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.040. Epub 2012 Apr 27.

59. Kim Y.H. The antinociceptive effect of esmolol // *Korean J. Anesthesiol.* 2010 Sep; 59(3): 141-143. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.3.141>

Підготувала **Викторія Николаєнко** ■

Миколаєнко В.

Селективний бета-адреноблокатор ультракороткої дії есмолол скоро буде доступний і в Україні

Резюме. Дані експериментальних досліджень і досвід багаторічного клінічного застосування свідчать про те, що есмолол є унікальним високоефективним селективним бета-1-адреноблокатором ультракороткої дії для парентерального введення. Відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, початок терапевтичної дії в перші 2 хвилини після введення, швидка елімінація, що не залежить від стану функції печінки і нирок, лінійність фармакокінетики дозволяють використовувати його в невідкладній терапії суправентрикулярних тахіаритмій і артеріальної гіпертензії з метою точного контролю пара-

метрів частоти серцевих скорочень і артеріального тиску в періопераційному періоді. Есмолол характеризується сприятливим профілем безпеки, обумовленим можливістю підбору максимально безпечної та ефективної дози шляхом титрування, а також низькою частотою і швидкою оборотністю серйозних побічних ефектів після зниження дози або припинення введення препарату.

Ключові слова: гемодинаміка; суправентрикулярна тахікардія; фібриляція передсердь; тріпотіння передсердь; артеріальна гіпертензія; періопераційний період; β 1-адреноблокатори; есмолол; Біблок

V. Mykolaichenko

Selective ultra-short-acting beta-blocker esmolol will soon be available in Ukraine

Abstract. The data of experimental studies and the experience of many years of clinical use indicate that esmolol is a unique highly effective selective ultra-short-acting beta-1-blocker for parenteral administration. Absence of internal sympathomimetic activity, the beginning of therapeutic action in the first 2 minutes after administration, rapid elimination, independent of the state of liver and kidney function, linearity of pharmacokinetics allow it to be used in urgent therapy of supraventricular tachyarrhythmias and arterial hypertension, in order to accu-

rately monitor the parameters of heart rate and arterial pressure in the perioperative period. Esmolol is characterized by a favorable safety profile due to the possibility of selecting the most safe and effective dose by titration, as well as by the low incidence and rapid reversibility of serious side effects after dose reduction or after discontinuation of the drug.

Keywords: hemodynamics; supraventricular tachycardia; atrial fibrillation; atrial flutter; arterial hypertension; perioperative period; β 1-blockers; esmolol; Bibloc