



Применение β-блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение

Д. К. АЗОВСКИЙ¹, А. У. ЛЕКМАНОВ¹, А. П. ШАДЧНЕВ²

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Многие стационары используют β-адреноблокаторы у взрослых пациентов, но сфера применения у детей пока не определена.

Цель: получить сведения о применении β-блокаторов у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Методы: анонимный опрос из 17 вопросов, касающийся использования β-блокаторов, был распространен через социальные сети, мессенджеры и электронную почту. Полученные ответы сопоставлены с данными литературы.

Результаты. Получены ответы от 48 респондентов. Опрос показал, что 66,7% из них используют β-блокаторы у детей, а 33,3% – нет. Различия в применении β-блокаторов в общих и детских ОРИТ статистически незначимы. Большинство клиник (50%) применяют β-блокаторы у пациентов с врожденными пороками сердца, на втором месте – сепсис (18,5%). Препаратом первой линии является эсмолол (34,4%), далее следует пропранолол (31,3%). Диапазон дозирования препаратов значительно различается (исключая эсмолол). Основной мониторинг и эхокардиография (40,6%) наиболее часто используются для контроля за применением β-блокаторов.

Заключение. Результаты опроса показали, что в России β-блокаторы у детей в ОРИТ используются очень ограниченно. Необходимо проведение крупных рандомизированных, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований, которые определяют эффективность β-блокаторов у детей при различных клинических состояниях.

Ключевые слова: дети, β-блокаторы, опрос

Для цитирования: Азовский Д. К., Лекманов А. У., Шадчнев А. П. Применение β-блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 53-60. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-53-60

The use of β-blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion

D. K. AZOVSKIY¹, A. U. LEKMANOV¹, A. P. SHADCHNEV²

¹G. N. Speransky Children Municipal Clinical Hospital no. 9, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Many hospitals use β-blockers in adult patients, however, their use in children has not yet been determined.

The objective: to collect data on the use of β-blockers in children in intensive care units (ICU).

Methods: an anonymous survey containing 17 questions regarding the use of β-blockers was distributed through social networks, messengers and email. The answers were compared with published data.

Results. 48 respondents provided their replies. The survey has shown that 66.7% of them use β-blockers in children while 33.3% do not. Differences in the use of β-blockers in general and pediatric ICUs are statistically insignificant. Most clinics (50%) use β-blockers in patients with congenital heart defects, followed by sepsis (18.5%). Esmolol (34.4%) is the first-line drug, followed by propranolol (31.3%). The doses ranges vary significantly (excluding esmolol). Basic monitoring and echocardiography (40.6%) are most often used to monitor the use of β-blockers.

Conclusion: The survey results have shown that in Russia, the use of β-blockers in children in ICU is very limited. It is necessary to conduct big randomized, multicenter, placebo-controlled studies that will determine the effectiveness of β-blockers in children in various clinical conditions.

Key words: children, β-blockers, survey

For citations: Azovskiy D. K., Lekmanov A. U., Shadchnev A. P. The use of β-blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P.53-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-53-60

Для корреспонденции:

Азовский Дмитрий Кириллович
E-mail: azovskiy@dgkb9.ru

Correspondence:

Dmitry K. Azovskiy
Email: azovskiy@dgkb9.ru

Изобретение ученым из Великобритании сэром James Black в начале 1960-х годов антагониста β-адренергических рецепторов пропранолола [10] произвело настоящую революцию в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. За свою работу он был удостоен Нобелевской премии по медицине в 1988 г. [30]. За более чем полувековую историю применения пропранолола обнаружено, что препарат эффективен не только при лечении стенокардии, но и при других сердечно-сосудистых

заболеваниях, таких как гипертония, инфаркт миокарда и аритмии [11, 20, 28], а также при мигрени, треморе, тревожности, портальной гипертензии, гипертиреозе и феохромоцитоме [26]. Интересно, что использование пропранолола для лечения детских гемангиом было обнаружено случайно [19].

На сегодняшний день выявлено три подтипа β-адренергических рецепторов (β1, β2 и β3, все сопряжены с G-белком), известных как семиспиральные рецепторы, которые опосредуют широкий

спектр физиологических реакций, блокируя действие эндогенных катехоламинов. Таким образом, они играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, легких, скелетной мускулатуры (табл. 1). Данные рецепторы являются мишенью для препаратов, которые блокируют или стимулируют их работу. Диапазон изменений в ответ на физиологическую и/или фармакологическую стимуляцию или блокаду β -адренергических рецепторов довольно широк, что обусловлено в том числе генетической вариабельностью между отдельными типами экспрессии генов и белков, участвующих в сигнальной трансдукции [31].

Как известно, основные механизмы действия β -блокаторов включают: а) отрицательные инотропный и хронотропный эффекты и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде и макроэргических субстратах; б) увеличение коронарного кровотока в результате удлинения диастолы; в) снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах путем торможения β_1 -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада; г) восстановление сниженного (на фоне выраженной гиперкатехоламинемии) уровня β -адренорецепторов к катехоламинам [3].

В статье рассматриваются возможности применения β -блокаторов в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Создана интерактивная форма для опроса, включающая 17 вопросов, связанных с использованием β -блокаторов при лечении детей в ОРИТ. Резуль-

таты опроса были опубликованы на официальном сайте Ассоциации детских анестезиологов и реаниматологов (www.babyanesthesia.ru). С вопроса можно ознакомиться по ссылке <https://goo-gl.su/47VSm2gt>. Форма предлагаемого респондентам опроса представлена на <https://goo-gl.su/47VSm2gt>. Опрос являлся анонимным, распространялся посредством мессенджеров, социальных сетей и электронной почты. Форма была открыта для ответов специалистов в течение 25 дней (с 16 декабря 2019 г. по 10 января 2020 г.) и включала вопросы о регионе практической деятельности, характеристике отделения, количестве поступающих пациентов педиатрического профиля, показаниях к назначению, нозологических формах, возрастных категориях пациентов, применяемых β -блокаторах и разовых, а также суточных дозах, используемых методах мониторинга. При отрицательном ответе респондентам предлагалось указать причину отказа от применения препаратов данной группы у детей.

Данные исследования собраны с помощью онлайн-сервиса "Google Формы" и обработаны с использованием сервиса "Google Таблицы". Статистический анализ проведен в программе MedCalc Statistical Software version 19.1.2 (MedCalc Softwarebv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019). Для сравнения использования β -блокаторов в детских и общих ОРИТ применен критерий χ^2 .

Результаты

Получены ответы из 48 клиник Российской Федерации (РФ), Украины, Беларуси, Казахстана, Узбекистана. Наибольшее число респондентов

Таблица 1. Подтипы β -адренергических рецепторов [31]

Table 1. Subtypes of β -adrenergic receptors [31]

| Подтип | Расположение | Функция | Локализация гена | Общие варианты кодирования |
|-----------|-------------------------------|---|------------------|-----------------------------------|
| β_1 | Сердце | Положительный инотропный и хронотропный эффект | 10q24-q26 | Arg389Gly Ser49Gly |
| | Почки | Высвобождение ренина | | |
| | Адиipoциты | Липолиз | | |
| β_2 | Легкие и бронхи | Бронходилатация | 5q31-q32 | Gly16Arg Gln27Glu Thr164Ile |
| | Сосуды | Вазодилатация | | |
| | Сердце | Положительные инотропный и хронотропный эффекты | | |
| | Мочеточник | Релаксация | | |
| | Мочевой пузырь | Релаксация | | |
| | Адиipoциты | Липолиз | | |
| | Глаза | | | |
| | Печень | Гликогенолиз | | |
| | Скелетные мышцы | Гликогенолиз | | |
| | Симпатическая нервная система | Высвобождение норадреналина | | |
| β_3 | Адиipoциты | Липолиз | 8p12 | Trp64Arg |
| | Мочеточник | Релаксация | | |
| | Мочевой пузырь | Релаксация | | |
| | Сердце | Отрицательное инотропное | | |

практиковало в Центральном федеральном округе РФ (табл. 2).

Таблица 2. Регионы практической деятельности респондентов

Table 2. Fields of practical activities of respondents

| Регион практической деятельности | Число | % |
|-------------------------------------|-------|--------|
| Дальневосточный федеральный округ | 2 | 4,17 |
| Приволжский федеральный округ | 6 | 12,50 |
| Северо-Западный федеральный округ | 5 | 10,42 |
| Северо-Кавказский федеральный округ | 3 | 6,25 |
| Сибирский федеральный округ | 5 | 10,42 |
| Узбекистан | 1 | 2,08 |
| Уральский федеральный округ | 1 | 2,08 |
| Центральный федеральный округ | 15 | 31,25 |
| Южный федеральный округ | 3 | 6,25 |
| Беларусь | 2 | 4,17 |
| Казахстан | 2 | 4,17 |
| Украина | 3 | 6,25 |
| Итого | 48 | 100,00 |

Как оказалось, используют β -блокаторы в своей практике 66,7% респондентов, 33,3% коллег воздерживаются от применения препаратов данной группы (табл. 3).

Таблица 3. Общая характеристика респондентов

Table 3. General description of respondents

| Показатель | Число | % |
|--|-------|------|
| Общее число респондентов | 48 | 100 |
| Число респондентов из детских ОРИТ | 29 | 60,4 |
| Число респондентов из общих ОРИТ | 19 | 39,6 |
| Число респондентов, применяющих β -блокаторы | 32 | 66,7 |

Статистически значимой разницы в отношении использования β -блокаторов у детей в педиатрических и общих ОРИТ не получено (табл. 4).

Среди нозологических состояний, при которых, по мнению респондентов, применяют β -блокаторы, выделены врожденные пороки сердца (50%) и сепсис (18,5%). Подробные данные по нозологическим формам и непосредственным показаниям представлены в табл. 5 и 6.

Респонденты, использующие β -блокаторы в своей практике, назначали препараты пациентам всех возрастных групп. Данные не различались в детских и взрослых ОРИТ (табл. 7).

Таблица 4. Использование β -блокаторов в детских и общих ОРИТ

Table 4. Use of β -blockers in pediatric and general ICU

| Тип ОРИТ | Используют β -блокаторы | Не используют β -блокаторы | χ^2 | Уровень значимости |
|--------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------|
| Детское ОРИТ | 20 | 9 | 0,171 | $p = 0,6796$ |
| Общее ОРИТ | 12 | 7 | | |

Таблица 5. Нозологические состояния для применения β -блокаторов

Table 5. Nosological conditions requiring the use of β -blockers

| Нозологическое состояние | Число | % |
|--------------------------|-------|------|
| Врожденные пороки сердца | 27 | 50 |
| Сепсис | 10 | 18,5 |
| Черепно-мозговая травма | 7 | 13 |
| Ожоги | 4 | 7,4 |
| Другие | 6 | 11,1 |

Таблица 6. Непосредственные показания к назначению β -блокаторов

Table 6. Direct indications for prescription of β -blockers

| Непосредственные показания | Число | % |
|--|-------|------|
| Тахикардии | 28 | 46,7 |
| Артериальная гипертензия | 18 | 30 |
| Гипердинамический профиль гемодинамики | 14 | 23,3 |

Препаратом первой линии являлся эсмолол (34,4%), на втором месте оказался пропранолол (31,3%). Частоту использования различных препаратов иллюстрирует рис. 1. Стоит отметить, что один из респондентов указал амиодарон как препарат, относящийся к группе β -блокаторов.

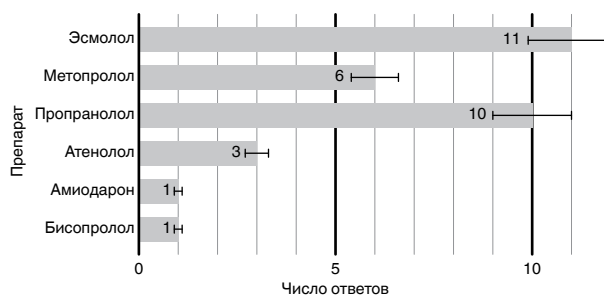


Рис. 1. Приоритеты в назначении препаратов из группы β -блокаторов

Fig. 1. Priorities in prescription of drugs from the group of β -blockers

Все респонденты, считавшие нужным использовать эсмолол, начинают со стартовой дозы 500 мкг/кг в 1 мин, далее продолжая вводить его в поддерживающей дозе 50–200 мкг/кг в 1 мин. Специалисты, ориентированные на применение пропранолола, начинают введение со стартовой дозы $1,21 \pm 0,24$ мг/кг, максимальная суточная доза в среднем составляет $3,51 \pm 1,1$ мг/кг в сутки с мини-

Таблица 7. Возрастные группы для назначения β -блокаторов в детских и общих ОРИТTable 7. Age groups for prescription of β -blockers in pediatric and general ICU

| Тип ОРИТ | 0–30 дней | 1–3 года | 3–14 лет | 15–18 лет | χ^2 | Уровень значимости |
|--------------|-----------|----------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Детское ОРИТ | 10 | 13 | 16 | 11 | 0,304 | $p = 0,9593$ |
| Общее ОРИТ | 6 | 10 | 9 | 7 | | |

мальным значением 1 мг/кг в сутки и наибольшим значением 9 мг/кг в сутки. При использовании метопролола стартовая доза составляет 1 мг/кг, максимальная суточная – 5 мг/кг.

Как в детских, так и в общих ОРИТ респонденты учитывают следующие условия для назначения β -блокаторов: базовый мониторинг (45%), расширенный мониторинг (25%), присутствие в алгорит-

ме лечения нозологической формы (25%). Один из респондентов (5%) использует консультацию узкого специалиста (табл. 8). Связь между используемыми методами мониторинга в детских и общих ОРИТ статистически незначима ($p > 0,05$).

Основными методами мониторинга, используемыми при проведении терапии β -блокаторами, являются: базовый мониторинг – 39,5% и эхо-

Таблица 8. Условия для назначения β -блокаторовTable 8. Provisions for prescription of β -blockers

| Тип ОРИТ | Основной мониторинг | Расширенный мониторинг | Нозология | Другое | χ^2 | Уровень значимости |
|--------------|---------------------|------------------------|-----------|--------|----------|--------------------|
| Детское ОРИТ | 9 (45,0%) | 5 (25%) | 5 (25%) | 1 (5%) | 4,678 | $p = 0,1969$ |
| Общее ОРИТ | 10 (83,3%) | 1 (8,3%) | 1 (8,3%) | 0 (0%) | | |

кардиография (ЭхоКГ) – 32,1% (рис. 2). Причем 9,4% респондентов используют лишь данные базового мониторинга, а сочетание его с ЭхоКГ – 40,6%.

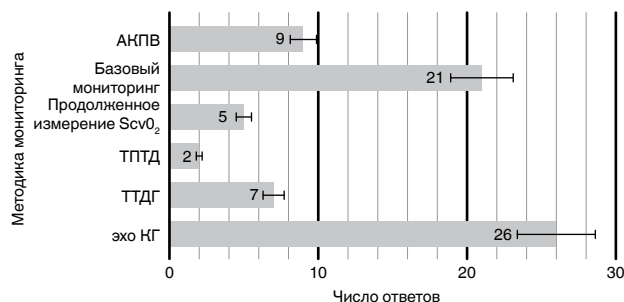


Рис. 2. Используемые виды мониторинга при терапии β -блокаторами (АКПВ – анализ контура пульсовой волны, ТПТД – транспульмональная термодилуция, ТТДГ – трансторакальная доплерография, ЭхоКГ – эхокардиография)

Fig. 2. The types of monitoring used in therapy with β -blockers (AKPV – pulse wave circuit analysis, TPTD – transpulmonary thermodilution, TTDG – transthoracic dopplerography, EchoCG – echocardiography)

На вопрос «В большинстве случаев (50% и более) вы применяете расширенный мониторинг гемодинамики?» респонденты преимущественно ответили отрицательно (56,3%).

Среди препятствий к назначению β -блокаторов можно выделить следующие: 6 (35,3%) специалистов незнакомы с данными литературы о применении β -блокаторов у детей, аналогичное число респондентов (35,3%) в своей практической деятельности придерживаются инструкции к препаратам данной группы, которые не предусматривают

использования у пациентов младше 18 лет. Среди других причин 5 (29,4%) выделили отсутствие показаний в детской практике, закупок препаратов данной группы в стационаре, а также улучшения исходов критических состояний.

Обсуждение

Несмотря на тот факт, что первые исследования по использованию β -блокаторов в педиатрической практике проводили у детей с кардиальной патологией, по данным кокрейновского обзора, по-прежнему нет достаточных доказательств, чтобы утверждать или отрицать использование β -адреноблокаторов у детей с застойной сердечной недостаточностью или предложить педиатрическую схему дозирования. Однако имеющиеся скудные данные все же свидетельствуют о том, что детям с застойной сердечной недостаточностью лечение β -блокаторами может принести определенную пользу [6]. Из ответов видно, что, по мнению респондентов, непосредственными причинами назначения β -блокаторов могут быть лишь тахикардия и артериальная гипертензия. С нашей точки зрения, наиболее перспективным является применение β -блокаторов у детей с гипердинамическим профилем гемодинамики, являющимся проявлением общего синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, характерного для большого числа критических состояний. Одной из таких клинических моделей является тяжелая ожоговая травма, которая сопровождается выраженным гиперметаболическим ответом с 50-кратным повышением уровней катехоламинов, кортизола и глюкогона в плазме, что приводит к выраженным катаболическим процессам, повышенному расходу энергии в покое и в итоге к полиорганной недоста-

точности. Необходимо отметить, что длительность гиперметаболического ответа может сохраняться в течение 2 лет после травмы [32]. Однако гипердинамический профиль гемодинамики, как прямое показание к назначению β -блокаторов, нашел отражение только в 23,3% ответов. Вместе с тем у детей с тяжелой ожоговой травмой применение пропранолола снижает термогенез, купирует выраженную тахикардию и сокращает энергетические затраты в покое. При снижении частоты сердечных сокращений на 20% наблюдается значительное снижение работы сердца. По нашим данным, использование атенолола, селективного β_1 -блокатора, у детей с тяжелой ожоговой травмой в дозе 4 мг/кг в сутки приводило к снижению и стабилизации частоты сердечных сокращений на 20–25% от исходного (повышенного) уровня и приближало показатели артериального давления, ударного и сердечного индексов, индекса доставки кислорода к возрастным показателям [2]. Применение атенолола является альтернативой использованию пропранолола у пациентов с инфантильными гемангиомами [13].

В эксперименте применение пропранолола демонстрирует улучшение заживления ожоговых ран, снижение местной воспалительной реакции, улучшение реэпителизации, развития грануляционной ткани, синтеза коллагена и ангиогенеза, стимулирование ремоделирования тканей. Таким образом, использование β -блокаторов оказывает благотворное воздействие не только за счет снижения гиперметаболического ответа, но и улучшения заживления глубоких ожоговых ран [29]. Пропранолол способствует предотвращению периферического липолиза, блокируя активацию β_2 -адренергических рецепторов. Использование пропранолола значительно уменьшает жировую инфильтрацию печени, а также увеличивает общую мышечную массу тела [18, 33]. Эффекты β -блокаторов проявляются и на молекулярном, и на клеточном уровне. Исследования D. N. Herndon et al. демонстрируют повышение экспрессии генов, ассоциированных с обменом белка в мышцах, что коррелирует с улучшением общего белкового баланса [17].

Стартовая доза пропранолола у детей с тяжелыми ожогами достаточно высока и, по данным S. Ojeda et al., составляет в среднем для пациентов ранней возрастной группы $5,2 \pm 2,8$ мг/кг в сутки, от 4 до 10 лет – $4,2 \pm 1,8$ мг/кг в сутки, от 11 до 18 лет – $2,9 \pm 1,4$ мг/кг в сутки, без проявлений неблагоприятных эффектов [27]. Наш опрос также демонстрирует достаточно серьезный разброс доз стартовой и поддерживающей терапии при применении β -блокаторов (исключение составил эсмолол, когда респонденты строго придерживались инструкции производителя) с максимальной суточной дозировкой при использовании пропранолола до 9 мг/кг в сутки. С нашей точки зрения, это является оправданным, учитывая выраженные фармакокинетические вариации у препаратов данной группы, причем наибольшую фармакокинетическую из-

менчивость демонстрируют β -блокаторы [5], которые метаболизируются главным образом в печени; процесс опосредован изоферментом цитохрома P450 CYP2D6. В свою очередь межиндивидуальная вариабельность изофермента CYP2D6 обусловлена генетическим полиморфизмом.

По нашему глубокому убеждению, такое отступление от инструкций к лекарственным препаратам в свете новых знаний в области фармакогеномики является обоснованным, но лишь при одном условии – максимальной объективизации показателей гемодинамического профиля. Если при использовании пропранолола у пациента с инфантильной гемангиомой с нормальной возрастной гемодинамикой достаточно измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления и уровня глюкозы [4, 19], то в условиях ОРИТ у детей с тяжелыми травматическими повреждениями, обширными ожогами, сепсисом необходимо использование методов расширенного мониторинга [1, 14, 25].

Как видно из ответов респондентов, частота использования методов расширенного мониторинга как при определении показаний к назначению β -блокаторов, так и при мониторинге лекарственной терапии остается на достаточно низком уровне и в среднем составляет менее 50%.

Работы по расширению показаний для назначения β -блокаторов у взрослых продолжают. Так, в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучалось влияние пропранолола на когнитивные функции у пациентов с диагнозом хронического посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Результаты продемонстрировали, что когнитивные функции улучшились после приема пропранолола у пациентов с ПТСР [22].

Идея применения β -блокаторов у пациентов с сепсисом не нова, еще в конце 60-х годов J. L. Berk et al. продемонстрировали статистически значимое увеличение выживаемости при использовании пропранолола при моделировании экспериментального шока у собак [9]. Опубликованные в 2018 г. P. Liu et al. результаты метаанализа на основе пяти рандомизированных клинических исследований по применению эсмолола у пациентов с сепсисом и септическим шоком демонстрируют многообещающие результаты, связанные с повышением выживаемости, снижением ЧСС и уровня тропонина [21].

Все больше исследований, свидетельствующих о повышении показателя выживаемости у взрослых пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), при использовании в комплексной терапии препаратов из группы β -блокаторов [7, 23]. Продемонстрировано сокращение времени пребывания пациентов с ЧМТ в ОРИТ и в стационаре [24]. Экспериментальные исследования по моделированию ЧМТ у свиней показали, что использование пропранолола защищало церебральную ауторегуляцию и уменьшало гибель нейронных клеток гиппокампа за счет ингибирования повышения уровня интерлейкина-6 [8].

Конечно, отсутствие педиатрических таблетированных форм β -блокаторов, в том числе наиболее часто применяемого у детей пропранолола, несет в себе определенные трудности. Так, при лечении детских гемангиом показали эффективность невысокие дозы пропранолола – до 2–3 мг/кг в сутки [19], так что стандартная таблетка 40 мг должна быть разделена на несколько частей. В исследовании A. Casiraghi et al. 20 студентов раздели 70 таблеток пропранолола на четыре части, в результате значительная часть оказалась непригодной для применения или с массой и/или активной концентрацией за пределами требуемого диапазона. В данной ситуации наличие педиатрического раствора пропранолола для перорального приема позволит снизить риск ошибочного дозирования [12].

Во многих странах на текущий момент проблема разрешена выпуском на фармацевтический рынок детской пероральной жидкой формы пропранолола с концентрацией активного вещества 4,28 мг/мл и использованием внутривенных форм пропранолола с концентрацией 1 мг/мл. Данные лекарственные формы одобрены как со стороны (FDA) – управлением по контролю за продуктами и лекарствами США [16], так и агентством Европейского союза, отвечающим за научную оценку, надзор и мониторинг безопасности лекарственных средств (EMA) [15]. Однако в Российской Федерации на сегодняшний день они недоступны.

Заключение

Несмотря на тот факт, что β -блокаторы впервые были одобрены для медицинского применения 55 лет назад, клиницисты продолжают сегодня находить новые, ранее неизвестные фармакологические свойства препаратов данной группы, что расширяет горизонт их использования. К сожалению, как следует из результатов опроса, в нашей стране применение β -блокаторов у детей в ОРИТ осуществляется нечасто. Оно зачастую ограничивается крупными кардиохирургическими клиниками, что обусловлено в первую очередь ограничениями, обозначенными в инструкции по применению препаратов, и отсутствием знаний о возможности использования β -блокаторов у детей.

По нашему мнению, β -блокаторы являются одной из наиболее интересных и перспективных фармакологических групп для использования у детей в критическом состоянии, расширение показаний к их применению, появление педиатрических фармакологических форм с подбором адекватной дозы будут способствовать максимальной персонализации проводимой интенсивной терапии.

Необходимо проведение крупных рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, которые определяют эффективность β -блокаторов у детей при различных клинических состояниях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовский Д. К., Лекманов А. У. Эффективность расширенного мониторинга у детей с критическими ожогами в остром периоде // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 1. – С. 57–67.
2. Азовский Д. К., Лекманов А. У., Пилюттик С. Ф. Применение селективного β 1-блокатора ателнола у детей с тяжелой ожоговой травмой // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 3 (6). – С. 73–80.
3. Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – № 2 (16). – С. 57–66.
4. Кучеров Ю. И., Жиркова Ю. В., Рехвиашвили М. Г. и др. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – № 4 (11). – С. 46–50.
5. Agesen F. N., Weeke P. E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2019. – № 4 (7). – P. 1–9.
6. Alabed S., Sabouni A., Dakhoul S. et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – № 4.
7. Alali A. S., Mukherjee K., McCredie V. A. et al. Beta-blockers and traumatic brain injury // *Ann. Surgery*. – 2017. – № 6 (266). – P. 952–961.
8. Armstead W. M., Vavilala M. S. Propranolol protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell death through inhibition of interleukin-6 upregulation after traumatic brain injury in pigs // *Brit. J. Anaesthesia*. – 2019. – July. P. 1–8.
9. Berk J. L., Hagen J. F., Beyer W. H. et al. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade // *Ann. Surgery*. – 1969. – № 1 (169). – P. 74–81.
10. Black J. W., Stephenson J. S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide) // *Lancet*. – 1962. – № 7251 (280). – P. 311–314.

REFERENCES

1. Azovskiy D.K., Lekmanov A.U. The efficacy of the advanced monitoring in the acute phase of critical burns in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2019, no. 1, pp. 57-67. (In Russ.)
2. Azovskiy D.K., Lekmanov A.U., Pilyutik S.F. Use of selective β 1-atanolol blocker in children with severe thermal injury. *Rossiyskiy. Vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*, 2016, no. 3 (6), pp. 73-80. (In Russ.)
3. Kozlov I.A. Pharmacological cardioprotection: what's new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, no. 2 (16), pp. 57-66. (In Russ.)
4. Kuchеров Yu.I., Zhirkova Yu.V., Rekhviashvili M.G. et al. Use of propranolol for treating complicated hemangiomas in children. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2015, no. 4 (11), pp. 46-50. (In Russ.)
5. Agesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 2019, no. 4 (7), pp. 1-9.
6. Alabed S., Sabouni A., Dakhoul S. et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 4.
7. Alali A.S., Mukherjee K., McCredie V.A. et al. Beta-blockers and traumatic brain injury. *Ann. Surgery*, 2017, no. 6 (266), pp. 952-961.
8. Armstead W.M., Vavilala M.S. Propranolol protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell death through inhibition of interleukin-6 upregulation after traumatic brain injury in pigs. *Brit. J. Anaesthesia*, 2019, July, pp. 1-8.
9. Berk J.L., Hagen J.F., Beyer W.H. et al. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann. Surgery*, 1969, no. 1 (169), pp. 74-81.
10. Black J.W., Stephenson J.S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet*, 1962, no. 7251 (280), pp. 311-314.

11. Byington R. P. Beta-blocker heart attack trial: Design, methods, and baseline results // *Control. Clin. Trials.* - 1984. - № 4 (5). - P. 382-437.
12. Casiraghi A., Musazzi U. M., Franceschini I. et al. Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test // *Minerva Pediatrica.* - 2014. - № 66 (5). - P. 355-362.
13. Dakoutrou M., Alexopoulos A., Miligkos M. et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre // *J. Eur. Academ. Dermatol. Venereol.* - 2019. - № 5 (33). - P. e199-e200.
14. Davis A. L., Carcillo J. A., Aneja R. K. et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit. Care Med.* - 2017. - № 6 (45). - P. 1061-1093.
15. European Medicines Agency Hemangioli: EPAR - Product Information [Electronic resource]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangioli#product-information-section> (дата обращения: 30.01.2020).
16. FDA Approved Drug products with therapeutic equivalence evaluations / FDA, 39th-изд., U.S. Department of Health and Human Services, 2019. 1346 p.
17. Herndon D. N., Dasu M. R. K., Wolfe R. R. et al. Gene expression profiles and protein balance in skeletal muscle of burned children after β -adrenergic blockade // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabolism.* - 2003. - № 4 (285). - P. E783-E789.
18. Herndon D. N., Hart D. W., Wolf S. E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns // *New Engl. J. Med.* - 2001. - № 17 (345). - P. 1223-1229.
19. Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J. et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma // *New Engl. J. Med.* - 2015. - № 8 (372). - P. 735-746.
20. Lichstein E., Morganroth J., Harrist R. et al. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience // *Circulation.* - 1983. - № 6 Pt. 2 (67). - P. 10-15.
21. Liu P., Wu Q., Tang Y. et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies // *Am. J. Emerg. Med.* - 2018. - № 3 (36). - P. 470-474.
22. Mahabir M., Ashbaugh A. R., Saumier D. et al. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder // *J. Affective Disorders.* - 2016. - № 192. - P. 98-103.
23. Mohseni S., Talving P., Thelin E. P. et al. The Effect of β -blockade on Survival After isolated severe traumatic brain injury // *World J. Surgery.* - 2015. - № 8 (39). - P. 2076-2083.
24. Murry J. S., Hoang D. M., Barmparas G. et al. Prospective evaluation of early propranolol after traumatic brain injury // *J. Surg. Research.* - 2016. - № 1 (200). - P. 221-226.
25. Nusmeier A., Hoeven J. G. van der, Lemson J. Cardiac output monitoring in pediatric patients // *Expert. Rev. Med. Devices.* - 2010. - № 4 (7). - P. 503-517.
26. Ogródowczyk M., Dettlaff K., Jelinska A. Beta-blockers: current state of knowledge and perspectives // *Mini-Rev. Med. Chem.* - 2015. - № 1 (16). - P. 40-54.
27. Ojeda S., Blumenthal E., Stevens P. et al. The safety and efficacy of propranolol in reducing the hypermetabolic response in the pediatric burn population // *J. Burn Care Res.* - 2018. - № 6 (39). - P. 963-969.
28. Prichard B. N. C., Gillam P. M. S. Treatment of hypertension with propranolol // *BMJ.* - 1969. - № 5635 (1). - P. 7-16.
29. Romana-Souza B., Nascimento A. P., Monte-Alto-Costa A. Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats // *Plastic Reconstruc. Sur.* - 2008. - № 6 (122). - P. 1690-1699.
30. Stapleton M. P. Sir James Black and propranolol the role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology // *Texas Heart Institute J.* - 1997. - № 4 (24). - P. 336-342.
31. Stein C. M. β -Adrenergic Receptors Ed. D. Robertson, Academic Press, 2012. 59-61 p.
32. Williams F. N., Herndon D. N. Metabolic and endocrine considerations after burn injury // *Clin. Plastic Surgery.* - 2017. - № 3 (44). - P. 541-553.
33. Williams F. N., Herndon D. N., Kulp G. A., et al. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children // *Surgery.* - 2011. - № 2 (149). - P. 231-239.
11. Byington R.P. Beta-blocker heart attack trial: Design, methods, and baseline results. *Control Clin. Trials*, 1984, no. 4 (5), pp. 382-437.
12. Casiraghi A., Musazzi U.M., Franceschini I. et al. Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test. *Minerva Pediatrica*, 2014, no. 66 (5), pp. 355-362.
13. Dakoutrou M., Alexopoulos A., Miligkos M. et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre. *J. Eur. Academ. Dermatol. Venereol.*, 2019, no. 5 (33), pp. e199-e200.
14. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K. et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit. Care Med.*, 2017, no. 6 (45), pp. 1061-1093.
15. European Medicines Agency Hemangioli: EPAR, Product Information [Electronic resource]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangioli#product-information-section> (Accessed: 30.01.2020).
16. FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. FDA, 39th-ed., U.S., Department of Health and Human Services, 2019, 1346 p.
17. Herndon D.N., Dasu M.R.K., Wolfe R.R. et al. Gene expression profiles and protein balance in skeletal muscle of burned children after β -adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabolism*, 2003, no. 4 (285), pp. E783-E789.
18. Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *New Engl. J. Med.*, 2001, no. 17 (345), pp. 1223-1229.
19. Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J. et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *New Engl. J. Med.*, 2015, no. 8 (372), pp. 735-746.
20. Lichstein E., Morganroth J., Harrist R. et al. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation*, 1983, no. 6, Pt. 2(67), pp. 10-15.
21. Liu P., Wu Q., Tang Y. et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am. J. Emerg. Med.*, 2018, no. 3 (36), pp. 470-474.
22. Mahabir M., Ashbaugh A.R., Saumier D. et al. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *J. Affective Disorders*, 2016, no. 192, pp. 98-103.
23. Mohseni S., Talving P., Thelin E.P. et al. The Effect of β -blockade on Survival After Isolated Severe Traumatic Brain Injury. *World J. Surgery*, 2015, no. 8 (39), pp. 2076-2083.
24. Murry J.S., Hoang D.M., Barmparas G. et al. Prospective evaluation of early propranolol after traumatic brain injury. *J. Surg. Research*, 2016, no. 1 (200), pp. 221-226.
25. Nusmeier A., Hoeven J.G. van der, Lemson J. Cardiac output monitoring in pediatric patients. *Expert. Rev. Med. Devices*, 2010, no. 4 (7), pp. 503-517.
26. Ogródowczyk M., Dettlaff K., Jelinska A. Beta-blockers: current state of knowledge and perspectives. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2015, no. 1 (16), pp. 40-54.
27. Ojeda S., Blumenthal E., Stevens P. et al. The safety and efficacy of propranolol in reducing the hypermetabolic response in the pediatric burn population. *J. Burn Care Res.*, 2018, no. 6 (39), pp. 963-969.
28. Prichard B.N.C., Gillam P.M.S. Treatment of hypertension with propranolol. *BMJ*, 1969, no. 5635 (1), pp. 7-16.
29. Romana-Souza B., Nascimento A.P., Monte-Alto-Costa A. Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats. *Plastic Reconstruc. Sur.*, 2008, no. 6 (122), pp. 1690-1699.
30. Stapleton M.P. Sir James Black and propranolol the role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Texas Heart Institute J.*, 1997, no. 4 (24), pp. 336-342.
31. Stein C.M. β -Adrenergic Receptors Ed. D. Robertson, Academic Press, 2012, 59-61 p.
32. Williams F.N., Herndon D.N. Metabolic and endocrine considerations after burn injury. *Clin. Plastic Surgery*, 2017, no. 3 (44), pp. 541-553.
33. Williams F.N., Herndon D.N., Kulp G.A., et al. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children. *Surgery*, 2011, no. 2 (149), pp. 231-239.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ»,
123317, Москва, Шмитовский пр., д. 29, кор. 5.
Тел.: +7 (499) 259-38-34.

Азовский Дмитрий Кириллович
доктор медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: azovskiy@dgkb9.ru

Шадчнев Антон Петрович
доктор медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: schadtschnev@gmail.com

Лекманов Андрей Устинович
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел.: +7 (499) 256-11-87.
E-mail: aulek@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

G.N. Speransky Children Municipal Clinical Hospital no. 9,
29, Bd. 5, Shmitovskiy Rd., Moscow, 123317.
Phone: +7 (499) 259-38-34.

Dmitry K. Azovskiy
Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: azovskiy@dgkb9.ru

Anton P. Shadchnev
Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: schadtschnev@gmail.com

Andrey U. Lekmanov
Pirogov Russian National Research Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (499) 256-11-87.
Email: aulek@rambler.ru