



Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness

Rebecca Bruning¹, Hannah Dykes¹, Timothy W. Jones¹, Nathaniel B. Wayne² and Andrea Sikora Newsome^{1*}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Augusta, GA, United States,

²Department of Pharmacy, Augusta University Medical Center, Augusta, GA, United States

Бета-адренергическая блокада при критических состояниях

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2022 год*



Активация катехоламинов является основной патофизиологической особенностью критического состояния. Устойчивая катехоламиновая индукция β -адренергических рецепторов вызывает побочные эффекты, связанные с лечением критических заболеваний. Предполагается, что β -блокаторы играют роль при различных критических состояниях, включая сепсис, травму, ожоги и остановку сердца. Все больше данных свидетельствует о том, что β -блокаторы улучшают гемодинамические и метаболические параметры, что приводит к сокращению времени заживления ожогов, снижению смертности при черепно-мозговой травме и улучшению неврологических исходов после остановки сердца. При сепсисе β -блокаторы выглядят гемодинамически доброкачественными после неотложной реанимации и могут усиливать сердечную функцию. Появление быстродействующих β -блокаторов открывает новые возможности, и ранние данные свидетельствуют о значительных улучшениях в смягчении ФП у пациентов с персистирующей тахикардией и сепсисом. В этом обзоре обобщены данные о фармакотерапевтической роли β -блокаторов в соответствующих патофизиологических и клинических исходах при различных типах критических заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламиновый каскад является определяющим элементом критического состояния (*Preiser et al., 2014*). α - и β -адренорецепторы формируют механизм ответа на эндогенные катехоламины и экзогенно вводимые катехоламиновые вазоактивные вещества (например, добутамин, дофамин, норадреналин и адреналин) (*Preiser et al., 2014*). Эти рецепторы вызывают ответы почти во всех основных системах органов и изменяют уровни своей экспрессии во время стрессовой реакции организма на критическое состояние (*Belletti et al., 2020*). Длительное воздействие высоких уровней катехоламинов при этих измененных состояниях может вызывать вредные метаболические и гемодинамические эффекты. Более высокие уровни катехоламинов обнаруживаются при множестве критических состояний и связаны с более высокой смертностью (*Tripathi et al., 1981; Hamill et al., 1987; Benedict and Rose, 1992; Boldt et al., 1995; Dunser and Hasibeder, 2009*).

β -адреноблокаторы могут вводиться для управления адренергическим ответом во время критического состояния. β -блокаторы являются основными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая лечение после инфаркта миокарда (*O’Gara et al., 2013*), ФП (*January et al., 2014*) и сердечной недостаточности; однако оценка полезности β -блокаторов выходит за рамки долгосрочного лечения сердца и включает неотложное лечение пациентов в критическом состоянии (*Writing et al., 2021*). Целью этого обзора является критическая оценка доступной литературы по использованию β -блокаторов при критических состояниях и описание основанного на доказательствах использования β -блокаторов при проявлениях



критического заболевания, включая сепсис, тяжелые ожоги, черепно-мозговую травму и остановку сердца.

МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературы для выявления исследований, включающих пациентов в критическом состоянии, которые получали терапию β -блокаторами. В базе данных PubMed был проведен поиск исследований, опубликованных в период с января 1970 года по март 2021 года, с использованием комбинаций поисковых терминов *бета-блокаторы, остановка сердца, критическое заболевание, эсмолол, отделение интенсивной терапии, сепсис, септический шок, тяжелые ожоги и черепно-мозговая травма*. Были включены исследования, в которых сообщалось о пациентах, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), получавших β -блокаторы. Никаких ограничений на дизайн исследования не было сделано, и он включал проспективный, ретроспективный, наблюдательный или интервенционный дизайн исследований. Ссылки в оригинальных исследовательских, обзорных, редакционных статьях, рефератах, мета-анализах и систематических обзорах были проверены на предмет включения.

ТАБЛИЦА 1 | Практические вопросы, касающиеся использования β -блокаторов при критических состояниях

1. Безопасны ли β -блокаторы при критических состояниях?

Да, β -блокаторы безопасны при критических состояниях. Адекватная объемная реанимация должна быть целью до начала введения β -блокаторов, чтобы обеспечить соответствующую преднагрузку

2. Каковы гемодинамические эффекты β -блокаторов при критических состояниях?

а. ЧСС: уменьшение частоты сердечных сокращений;

б. Ударный объем (УО): ожидается снижение УО; однако у пациентов с адекватной преднагрузкой увеличение времени диастолы может улучшить наполнение и увеличить УО;

в. Сердечный выброс (СВ): ожидается снижение инотропии и хронотропии; однако из-за потенциального увеличения УО/сердечной эффективности влияние β -блокаторов на СВ может быть от нейтрального до улучшенного

д. Среднее АД: Артериальное давление является продуктом СВ и системного сосудистого сопротивления (ОПСС). β -блокаторы не оказывают заметного влияния на ОПСС, но может наблюдаться потенциальное улучшение сердечного выброса, особенно в условиях смягчения аритмий (например, ФП). Таким образом, кардиоселективное использование β -блокаторов может быть связано с нейтральным или положительным влиянием на среднее АД.

3. Как использование β -блокаторов влияет на вазоактивные вещества, такие как норадреналин?



При использовании в соответствующее время (т. е. если стойкая тахикардия сохраняется, несмотря на инфузионную терапию и контроль боли и возбуждения), β -блокаторы могут быть норадреналин-сберегающими, что позволяет снизить дозу норадреналина без более высокой потребности в инотропной поддержке. β -блокаторы позволяют снизить ЧСС, что способствует увеличению времени наполнения желудочков во время диастолы, что впоследствии увеличивает УО, ОПСС и работу левого желудочка для поддержания среднего артериального давления и снижения потребности в катехоламинах.

4. Должны ли легочные заболевания, такие как ХОБЛ или астма, препятствовать использованию β -блокаторов у пациентов в критическом состоянии?

При наличии убедительных показаний (например, ФП) - нет, β -блокаторы не следует отменять из-за этого сопутствующего заболевания. Кроме того, продолжение домашнего использования β -блокаторов даже в условиях легочных заболеваний кажется безопасным и связано с улучшением результатов. В частности, кардиоселективные β -блокаторы (например, эсмолол) представляют наименьший риск.

5. Как следует дозировать β -блокаторы при различных типах критических состояний?

а. Сепсис: данные смешанные; тем не менее, эсмолол 0,5 мг/кг/мин или 25 мг/ч в виде в/в непрерывных инфузий являются двумя наиболее частыми опубликованными подходами. В большинстве исследований инфузию титровали для достижения снижения ЧСС на 20%.

б. Ожоги: диапазон доз пропранолола 0,5–3 мг/кг/день в/в или перорально, разделенный на три-четыре приема в день, был наиболее распространенным в существующей литературе.

в. ЧМТ: было изучено большое разнообразие препаратов и доз, при этом самые надежные данные сообщают об использовании атенолола, эсмолола, пропранолола, метопролола или лабеталола, но не упоминается стратегии дозирования.

д. Остановка сердца: в/в нагрузочные дозы эсмолола составляли 300–500 мкг/кг. Также применялись пропранолол, метопролол и бисопролол.

Бета-адренергическая физиология и ее обоснование при критических состояниях

Чтобы оценить потенциальные преимущества β -блокаторов как фармакологически поддерживаемого вмешательства, которое имеет несколько обоснований для использования во время критического состояния, необходимо концептуализировать физиологию β -адренергической системы во время критического состояния. Изменения как в нерегулируемых сигнальных молекулах, так и в рецептор-адренергическом каскаде обеспечивают промежуточные пути. Сложность еще больше возрастает, поскольку восприимчивость к вредным адренергическим воздействиям различается в разных системах органов, при этом эти β -адренергические эффекты выражены в сердечной и легочной тканях и наиболее характерны для пациентов в критическом со-

стоянии (Dunser and Hasibeder, 2009). На рис. 1 представлено визуальное представление, иллюстрирующее физиологический ответ на агонизм и антагонизм β -рецепторов, подчеркивая негативные эффекты стимуляции β -рецепторов при критических состояниях.

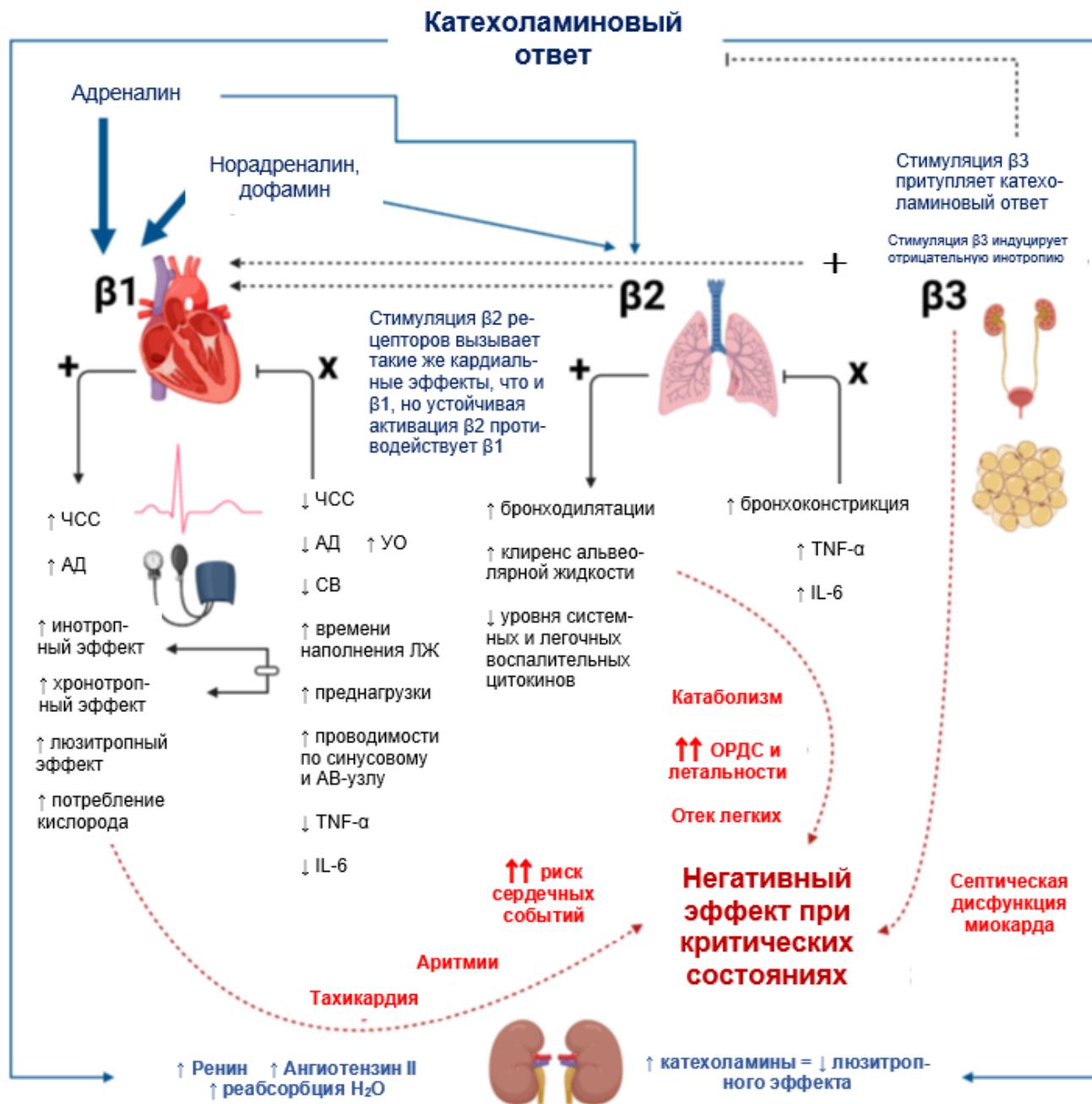


РИСУНОК 1 | Физиологический ответ на агонизм и антагонизм β -адренорецепторов при критических состояниях. Ответ катехоламинов, характеризующийся высвобождением адреналина, норадреналина и дофамина, приводит к стимуляции β_1 -рецепторов (в большей степени) и β_2 -рецепторов (в меньшей степени). Напротив, β_3 -агонизм притупляет катехоламиновый ответ. Физиологический ответ на β_1 -, β_2 - и β_3 -агонизм завершается многочисленными негативными эффектами при критическом состоянии, что в конечном итоге может привести к негативным клиническим исходам, включая повышенную смертность. Это вводит полезный физиологический ответ антагонизма β -блокаторов как способ опосредовать вредные эффекты гиперadrenergического состояния, проявляющихся при различных типах критических заболеваний.



Активация катехоламинов

К основным сигнальным гормонам симпатической нервной системы (СНС) относятся катехоламины норадреналин (агонист $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ и, в меньшей степени, $\beta 2$), адреналин (агонист $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 2$) и дофамин, уровень которого увеличивается в течение любого периода времени стрессового состояния (дозо-зависимый агонист $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ и в меньшей степени $\beta 2$) (табл. 2). (Dunser and Hasibeder, 2009) Стресс при критическом заболевании приводит к массивной передаче сигналов СНС (Dunser and Hasibeder, 2009). При остановке сердца и септическом шоке наблюдается резкое увеличение циркулирующего адреналина (в 300 раз выше исходного уровня) и норадреналина (в 14 раз выше исходного уровня) (Wortsmann et al., 1984; Jones and Romano, 1989). Эти более высокие уровни циркулирующих катехоламинов связаны с повышенной смертностью и потенциально могут быть использованы в качестве дополнительного фактора в прогнозировании смертности. Эти более высокие уровни циркулирующих катехоламинов могут предсказывать смертность у критически больных (Benedict and Rose, 1992; Boldt et al., 1995), но независимо от того, представляет ли активация катехоламинов излечимую патофизиологию или необходимую компенсацию, неизбежная связь с тяжестью заболевания и более неблагоприятными исходами остается дискуссионной, должна быть целенаправленной, остается неясной, поскольку она обеспечивает физиологическую адаптацию к шоку и критическим состояниям.

ТАБЛИЦА 2 | Селективность адренорецепторов эндогенных катехоламинов

Катехоламин	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	DA1	DA2
Адреналин	+++	+++	+++	+++	-	-
Норадреналин	+++	+++	++	+	-	-
Дофамин 0-3 мкг/кг/мин	-	+	-	-	+++	++
Дофамин 2-10 мкг/кг/мин	+	+	++	+	++	++
Дофамин >10 мкг/кг/мин	++	++	++	+	++	++

DA=дофаминовые рецепторы

Сердечные β -эффекты

β -адренергические пути экстенсивно регулируют сердечную функцию и, в частности, гемодинамику из-за обширной сердечной экспрессии. $\beta 1$ -рецепторы включают 80% сердечных β -рецепторов и опосредует инотропию, хронотропию, люзитропию (скорость релаксации) и дромotropию (скорость проведения). Однако при высоких концентрациях катехоламинов люзитропный эффект подавляется тахикардией и повышенной сократимостью (Dunser, Hasibeder, 2009; Wachter, Gilbert, 2012). Стимуляция $\beta 2$ -рецепторов оказывают влияние на сердце, аналогичное $\beta 1$ -стимуляции (Belletti et al., 2020), но устойчивая активация $\beta 2$ -рецепторов приводит к противодействию эффектам $\beta 1$ (Lucia et al., 2018). Более того, кардиально-опосредованный



ответ на адреналин, по-видимому, не зависит от функциональных β_2 -рецепторов и опосредован главным образом активацией β_1 -рецепторов (*Chruscinski et al., 1999*). Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активация β_1 -рецепторов проявляется как проапоптотический путь к кардиальным миоцитам, в то время как активация β_2 -рецепторов может обеспечивать защиту (*Patterson et al., 2004*). Хотя, что интересно, недавние доклинические данные на мышах продемонстрировали предотвращение сердечной митохондриальной дисфункции за счет устранения передачи сигналов β_2 -рецепторов после ожогов (*El Ayadi et al., 2019*). β_1 -рецепторы преобладают в сердце над β_2 -рецепторами в соотношении 4:1, но такие состояния, как сердечная недостаточность, могут склонить чашу весов за счет подавления β_1 -рецепторов за счет устойчивой адренергической стимуляции (*Bristow et al., 1986*). Повышенная экспрессия β_2 -рецепторов может принести пользу за счет повышения сократительной способности и ангиогенеза. Исследования расходятся в определении кардиопотективной и вредной роли из-за более высокой доли экспрессии β_2 -рецепторов, поскольку некоторые сообщения указывают на улучшение сократительной способности, ангиогенеза и ремоделирования сердца (*Rengo et al., 2012*) но, напротив, другие имплициты могут способствовать развитию β_2 -проаритмического эффекта (*Nguyen et al., 2015*). Однако обычно используемые линии трансгенных мышей со сверхэкспрессией β_2 -рецепторов могут представлять нефизиологическую среду, учитывая, что сердечная недостаточность не активирует β_2 -рецепторы. Эта расширенная физиология рецепторов может увеличить скорость аритмогенности, приписываемой β_2 -рецепторам в этих исследованиях на животных (*Bristow et al., 1986*). В отличие от β_1 и β_2 , β_3 -стимуляция индуцирует отрицательную инотропию и притупляет катехоламиновый ответ (*Moniotte et al., 2001*), а их экспрессия повышается при критическом состоянии (*Moniotte et al., 2007*). Повышенная экспрессия β_3 -рецепторов может привести к таким последствиям, как септическая депрессия миокарда (*Yang et al., 2018*). Интересно, что *Myagmar et al.* недавно описали отсутствие β_2 и β_3 -рецепторов в кардиомиоцитах, в то время как β_1 -рецепторы присутствовали во всех миоцитах. β_2 и β_3 -рецепторы находятся в основном в других типах клеток (например, в эндотелиальных клетках), что подчеркивает зависимость от β_1 -рецепторов в сердечной мышце, что вызывает дальнейшие опасения относительно уместности искусственной сверхэкспрессии β_2 -рецепторов в сердечных миоцитах (*Myagmar et al., 2017*).

Сообщалось о клинических доказательствах, подтверждающих вредные β -опосредованные вредные эффекты. β_1 стимулируемая тахикардия при критических состояниях (прежде всего β_1 -зависимая) может увеличивать риск сердечно-сосудистых событий у лиц с ранее существовавшим заболеванием сердца (*Sander et al., 2005*). Кроме того, синдром баллонирования верхушки левого желудочка (ЛЖ) (например, синдром Такоцубо) связан с эндогенной адренергической стимуляцией (*Wittstein et al., 2005*) и, в частности, с β -агонизмом (*Hajsadeghi et al., 2018*). При



сепсисе, несмотря на повышенный уровень катехоламинов, общее подавление β -рецепторов способствует септической дисфункции миокарда (*Suzuki et al., 2017*). В совокупности эти кардиальные эффекты подтверждают целесообразность изучения β_1 -селективных β -блокаторов (например, эсмолола) при критических состояниях.

Эффекты сердечной β -блокады

Антагонизм сердечных β -рецепторов вызывает отрицательные инотропные и хронотропные эффекты, поскольку замедляет скорость проведения через синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и вызывает отрицательные инотропные и хронотропные эффекты. Этот механизм может привести к снижению сердечного выброса и артериального давления. Экспериментальные исследования показали нарушение функции правого желудочка и ухудшение перфузии при применении β -блокаторов в начале септического шока (*Coppola et al., 2015*). Как правило, эти эффекты ограничивают их использование при критических состояниях; тем не менее, экспериментальные оценки часто ограничены коротким временем наблюдения (несколько часов) по сравнению с более длительным наблюдением в клинических исследованиях, которые оценивали бы разумное использование β -блокаторов после острой гемодинамической стабилизации. Доклинические исследования показали положительный эффект, так как селективные β_1 -блокаторы, могут снижать уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови и миокарде при системном и сердечном воспалении (*Suzuki et al., 2005; Hagiwara et al., 2009*). Однако, напротив, антагонизм β_2 усиливает воспаление TNF- α и IL-6 и может усугублять физиологические изменения, наблюдаемые при сепсисе (*Lang et al., 2008*), что дополнительно подтверждает избирательные преимущества β_1 -блокаторов.

Гемодинамические преимущества β -блокаторов могут улучшать сердечную функцию при критических состояниях за счет увеличения времени наполнения левого желудочка за счет снижения ЧСС и усиления вентрикулярно-артериального сопряжения (*Mathieu et al., 2016*). У пациентов с септическим шоком наблюдается разобщение вентрикуло-артериального сопряжения, связанное с плохой функцией ЛЖ (*Guarracino et al., 2014*). *Morelli et al.* продемонстрировали, что эсмолол, селективный к β_1 -рецепторам, снижает эластичность артерий и увеличивает ударный объем, снижает ЧСС при купировании септического шока, что свидетельствует об улучшении вентрикуло-артериального сопряжения (*Morelli et al., 2016*). Кроме того, эсмолол увеличивал ударный объем (УО) при септическом шоке, несмотря на снижение сердечного выброса (СВ). Рисунок 2 описывает гемодинамические эффекты сепсиса и сопутствующей β -адреноблокады. Эти эффекты связаны со снижением ЧСС, увеличением конечно-диастолического наполнения левого желудочка и, таким образом, увеличением преднагрузки. Никаких различий в оксигенации и тканевой перфузии не было отмечено, несмотря на снижение СВ (*Du et al., 2016*). Экспериментально



эсмолол защищает функцию миокарда при сепсисе, вероятно, за счет смягчения путей апоптоза в миокарде, связанных с повышенной стимуляцией β_1 -адренорецепторов (Herndon et al., 2001; Wang et al., 2017). Действительно, эсмолол, добавленный в кардиоплегические растворы при кардиохирургических операциях, снижал послеоперационный уровень тропонинов, что свидетельствует о сохранении сердечной ткани (Bignami et al., 2017).

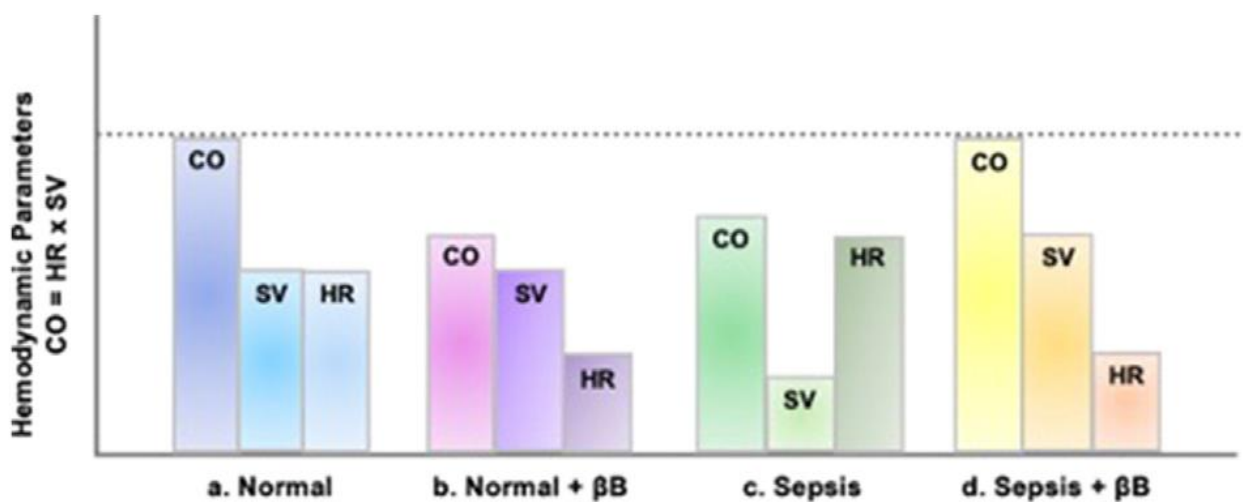


РИСУНОК 2 | Гемодинамические эффекты сепсиса и β -адреноблокады. CO – сердечный выброс; SV – ударный объем; HR – частота сердечных сокращений.

На панели А представлены ударный объем, сердечный выброс и ЧСС нормального здорового человека.

На панели В из-за отрицательной инотропии, связанной с β -адреноблокадой, которая вызывает снижение ЧСС, общий сердечный выброс снижен, несмотря на нормальный ударный объем.

На панели С сепсис приводит к тахикардии из-за чрезмерной симпатической активации. Это увеличение ЧСС не позволяет адекватно наполнить желудочки, вызывая снижение сердечного выброса, вторичное по отношению к снижению ударного объема.

На панели D, учитывая, что венозный возврат (т.е. преднагрузка) является адекватным, вызванное β -блокаторами снижение ЧСС позволяет увеличить время наполнения левого желудочка, впоследствии снижая постнагрузку и увеличивая ударный объем в достаточной степени, чтобы преодолеть снижение ЧСС и повысить сердечный выброс.

При острой декомпенсированной СН продолжение хронического приема β -блокаторов, по-видимому, предотвращает смерть (Prins et al., 2015; Jones et al., 2020). Хотя может показаться логичным прекращение приема отрицательных инотропных препаратов у пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, прекращение приема β -блокаторов не оказывало существенного влияния на гемодинамику у этих пациентов (Butler et al., 2006).

Мета-анализ эффектов β -блокады в исследованиях септического шока подтверждает нейтральные гемодинамические эффекты после начальной реанимации, несмотря на потребность в вазопрессорной поддержке после первоначальной волеической реанимации (Lee et al., 2019). Взятые вместе, эта экстраполяция доклинических, доклинических и клинических данных подтверждают полезные или, по



крайней мере, безопасные кардиальные и гемодинамические эффекты сердечной β -адреноблокады во время критических заболеваний в клинических условиях, подтверждают положительные эффекты, хотя в клинических исследованиях отсутствуют детали, позволяющие определить, являются ли эти предполагаемые механизмы движущими силами клинической выгоды.

Легочные β -эффекты

Легочная сосудистая сеть имеет умеренную концентрацию β -рецепторов. В легких β_2 -рецепторы имеют наибольшее значение, поскольку их количество превосходит β_1 в соотношении 3:1 в большинстве легочных тканей, и они являются исключительными β -рецепторами, присутствующими на гладких мышцах легочных сосудов (*Carstairs et al., 1985*). β_2 -рецепторы в эпителии способствуют клиренсу альвеолярной жидкости, в то время как рецепторы в гладких мышцах способствуют расширению бронхов (*Mutlu and Factor, 2008*). β_1 -рецепторы присутствуют на альвеолярной стенке и подслизистых железах (*Carstairs et al., 1985*) и вносят вклад в клиренс альвеолярной жидкости (*Sakuma et al., 2001*), хотя и не в такой степени, как β_2 -рецепторы (*Mutlu et al., 2004*).

Адренергическая чрезмерная стимуляция имеет несколько легочных эффектов, связанных с критическими заболеваниями, включая отек легких и повышенное давление в легких с дисфункцией правых отделов сердца, в первую очередь за счет вазоконстрикции, опосредованной α -рецепторами (*Dunser and Hasibeder, 2009*). Вазоконстрикция, опосредованная α -рецепторами, увеличивает объем вытесненной крови в малый круг кровообращения, увеличивая застой и напряжение стенок капилляров. Повышение давления и задержка жидкости легко перемещают жидкость в легочный интерстиций и альвеолы, особенно когда воспаление разрушает капиллярный барьер. Хотя стимуляция β_1 -рецепторов оказывает меньшее влияние, чем альфа-стимуляция, она может увеличивать выброс правого желудочка, дополнительно увеличивая легочный объем крови и давление в легочных капиллярах (*Rassler, 2012*). Однако β_2 -агонизм часто связан с улучшением механизмов, которые могут смягчать и предотвращать отек, например, за счет клиренса альвеолярной жидкости (*Maron et al., 2009*). β_2 -агонизм может оказывать другие защитные эффекты в легких, такие как снижение системных и легочных воспалительных цитокинов (*Maris et al., 2005; Bosmann et al., 2012*) и предотвращение проницаемости капилляров (*de Prost et al., 2008*). Клинические исследования не смогли преобразовать доклинические данные в положительные результаты, поскольку β_2 -агонизм увеличивал смертность от ОРДС (*Gao Smith et al., 2012*). Отсутствие пользы может возникать вторично из-за дисфункции β_2 -рецепторов во время длительных воспалительных состояний (*Giembycz and Newton, 2006; Belletti et al., 2020*). Примечательно, что β_2 -опосредованная вазодилатация может неблагоприятно влиять на шунтирование



крови при сердечно-легочной реанимации, приводя к распределению крови из хорошо вентилируемых альвеол в невентилируемые (*Thrush et al., 1997*). Тип критического заболевания, вероятно, влияет на степень легочной патофизиологии при стимуляции β -рецепторов, при этом недостаточно доказательств для злокачественного течения острого респираторного дистресс-синдрома.

Эффекты легочной β -адреноблокады

β -блокада обеспечивает потенциальную стратегию улучшения легочного адренергического ответа. Назначение β -блокаторов обычно требует осторожности при легочных патологиях, особенно при ХОБЛ и астме, поскольку β -блокаторы могут обратить вспять преимущества β_2 -опосредованной бронходилатации, хотя кардиоселективность β_1 -блокаторов устраняет эти опасения (*MacNee, 2019*). Тем не менее, недавнее крупное клиническое исследование показало, что применение метопролола у пациентов с ХОБЛ без сердечных показаний для β -блокаторов приводило к учащению обострений (*Dransfield et al., 2019*). Однако у пациентов в критическом состоянии с ОДН и ХОБЛ, β_1 -селективный β -блокатор не влиял на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (*Kargin et al., 2014*). Кроме того, продолжение кардиоселективной терапии β -блокаторами у пациентов с основными сердечными показаниями, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ, представляется безопасным (*Stefan et al., 2012*). При астме несколько клинических исследований и исследований баз данных показали, что использование β -блокаторов не усугубляет гиперреактивность дыхательных путей или обострения астмы (*Short et al., 2013; Morales et al., 2017*). Сетевой мета-анализ 24 клинических исследований показал, что неселективный β -блокатор (особенно пероральный тимолол и пропранолол) был связан с более высокой частотой приступов астмы, чем β_1 -селективный β -блокатор. Кроме того, предшествовавшая кардиоселективная терапия β -блокаторами была связана с более низкой смертностью у пациентов ОИТ с ОДН, а отмена β -блокаторов может увеличить смертность (*Noveanu et al., 2010*). При ретроспективной оценке начала приема β -блокаторов примерно через 7 дней после поступления в ОИТ изменений легочной функции не произошло (*Van Herpen et al., 2019*). Учитывая имеющиеся данные, убедительные кардиологические показания (например, ФП и ИБС) должны стимулировать использование β -блокаторов у пациентов в критическом состоянии, а ХОБЛ и астма не должны ограничивать их использование, учитывая текущие доказательства.

Некоторые доклинические данные свидетельствуют о возможных защитных механизмах β -блокаторов, имеющих отношение к критическим заболеваниям. *Maccari et al.* сообщили о различных селективных и неселективных β -блокаторах, предотвращающих индуцированное катехоламинами подавление β_2 -рецепторов *in vitro* (*Maccari et al., 2020*). Другие доклинические исследования демонстрируют за-



щитное действие β -блокаторов на легкие при остром повреждении легких, вызванном сепсисом. Ультракорткий β -блокатор, ландиолол, подавлял повреждение легких и уменьшал белок, связанный с повреждением легких, белок группы 1 с высокой подвижностью (HMGB-1) в модели крысиного липополисахаридного сепсиса (*Hagiwara et al., 2009*). Механизм благоприятного воздействия β -блокаторов на легкие в этих условиях остается догадкой, хотя при применении в клинических условиях эффекты не кажутся вредными для физиологии легких.

Специфические доказательства β -блокады при различных патологиях

Сепсис

Дисрегуляция воспалительной реакции и активация катехоламинов затрагивают почти все системы органов при сепсисе. Два специфических нарушения включают нарушение гемодинамики и метаболические изменения, которые могут открыть роль β -блокаторов (*Plank et al., 1998; O'Dwyer et al., 2006; Furian et al., 2012*). Сепсис приводит к повышению сывороточных провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-1 β и IL-6). Активация цитокинов имеет множественные вредные эффекты, которые, возможно, смягчаются β -блокаторами (*Cain et al., 1999; Hsueh and Law, 2003*). Действительно, было предложено, чтобы β -блокаторы уменьшали вызванную сепсисом сердечную дисфункцию, улучшали гиперметаболическое состояние, вызванное сепсисом, и играли роль в иммуномодуляции, предотвращая апоптоз лимфоцитов, преобладающий в воспалительных механизмах сепсиса (*Suzuki et al., 2017*). Кроме того, сепсис провоцирует тахикардию, которая сокращает время наполнения ЛЖ и увеличивает риск аритмий, потенциально усугубляя плохую гемодинамику при нарушении системного сосудистого сопротивления (*Jacobi, 2002; Suzuki et al., 2017*). Снижение ЧСС за счет β 1-блокады на фоне адекватной преднагрузки может снизить потребление кислорода миокардом, увеличить время диастолического наполнения и увеличить время коронарной перфузии, что потенциально снижает риск ишемии миокарда и улучшает перфузию органов-мишеней. Блокада β 1-рецепторов может привести к гемодинамически значимой гипотензии у пациентов без адекватной преднагрузки, поэтому ее следует использовать с осторожностью или избегать. В Руководстве по выживанию при сепсисе 2016 г. не содержатся рекомендации относительно продолжения или начала приема β -блокаторов у пациентов с сепсисом (*Rhodes et al., 2017*). Гемодинамические улучшающие эффекты острого применения β -блокаторов при сепсисе остаются спорными; тем не менее, серия случаев и небольшие ретроспективные и проспективные исследования установили правдоподобный профиль безопасности. Еще в 1972 г. в серии случаев у пациентов с рефрактерным септическим шоком были зарегистрированы гемодинамические эффекты пропранолола (*Berk et al., 1972*). Случаи концептуализировали гипердинамический шок по сравнению с гиподинамическим, учитывая наблюдение, что у трех пациентов, умерших после приема пропранолола, был значительно снижен СВ по



сравнению с теми, кто выжил. Анализ гемодинамических параметров был продолжен в ретроспективных обзорах пациентов с сепсисом; однако, в отличие от *Berk et al.*, исследование, проведенное *Schmittinger et al., 2008*, не выявило изменений сердечного индекса (СИ) после инфузии милринона с энтеральным метопрололом, начатой после гемодинамической стабилизации. Контроль ЧСС (65–95 уд/мин) был достигнут у 39 из 40 пациентов в дополнение к достоверному увеличению индекса ударного объема (ИУО) ($p=0,002$) и ЦВД на фоне доз норадреналина, вазопрессина, и милринона, которые были снижены ($p < 0,001$). Другие небольшие ретроспективные исследования β -блокаторов при сепсисе не показали увеличения смертности при их применении в остром периоде (*Gutierrez et al., 2009*).

Последующие небольшие проспективные обзорные исследования продолжали анализ гемодинамических параметров после использования β -блокаторов, особенно эсмолола, при сепсисе. Некоторые исследования продемонстрировали значительное снижение СВ пропорционально снижению ЧСС (*Gore and Wolfe, 2006*), в то время как другие показали неизменный СВ (*Morelli et al., 2016*) или незначительное его снижение (*Balik et al., 2012*). Более постоянная тенденция наблюдалась в отношении УО с документально подтвержденным значительным (*Du et al., 2016; Morelli et al., 2016*) или незначительным увеличением (*Balik et al., 2012*). В анализе подгрупп *Du et al.* продемонстрировали, что у пациентов с повышенным УО терапия эсмололом имела более низкий риск снижения СВ (*Du et al., 2016*). Аналогично *Schmittinger et al., Morelli et al.* наблюдали снижение потребности в норадреналине после введения эсмолола, хотя не во всех исследованиях это различие наблюдалось единообразно (*Balik et al., 2012*). Показатели тканевой перфузии, в том числе уровни лактата, в исследованиях были противоречивыми: в одних исследованиях наблюдалось значительное снижение в группе, принимавшей эсмолол (*Du et al., 2016*), в то время как в других наблюдалось более существенное снижение в контрольной группе (*Shang et al., 2016*). В проспективных исследованиях не анализировали риск или частоту летальных исходов, связанных с терапией эсмололом, но *Shang et al., 2016* пришли к выводу о значительно более короткой продолжительности ИВЛ в группе эсмолола по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Что касается времени начала введения эсмолола, то эти проспективные исследования были относительно последовательными, поскольку пытались скорректировать преднагрузку с помощью инфузионной терапии перед введением нагрузочной дозы эсмолола. Тем не менее сроки, пороги и параметры гемодинамической стабилизации варьировались. Эти ретроспективные и проспективные данные в совокупности ограничены небольшими размерами выборки и не имеют соответствующих клинических результатов, что создает стимул для более крупных рандомизированных исследований.

Основополагающие 2 фазы исследования (*Morelli et al., 2013*) эсмолола у пациентов с септическим шоком, нуждающихся в высоких дозах вазопрессоров, возобновила обсуждение β -блокады при сепсисе. Эсмолол достиг целевого показателя



ЧСС (80–94 уд/мин) у всех пациентов (–28 уд/мин; IQR от –37 до –21) по сравнению со стандартным лечением (–6 уд/мин; 95% ДИ от –14 до 0) и привел к среднему снижению на 18 ударов в минуту ($p < 0,001$). Группа, принимавшая эсмолол, показала улучшение УО и индекса работы левого желудочка, а также снижение потребности в норадреналине и жидкости. Эсмолол также улучшал рН, избыток оснований и артериальный лактат. Несколько других РКИ оценивали β -блокаторы при сепсисе (*Orbegozo Cortes et al., 2014; Yang et al., 2014; Wang et al., 2015; Xinqiang et al., 2015; Wang et al., 2017; Liu. et al., 2019; Kakihana et al., 2020*). В совокупности эти исследования недавно были оценены в систематических обзорах и мета-анализах.

Chacko et al. оценили 9 исследований в систематическом обзоре и обнаружили пользу в большинстве исследований в отношении контроля ЧСС, снижения смертности и параметров КЩС, хотя сила доказательств ограничена из-за неоднородности и включения только одного РКИ (*Chacko and Gopal, 2015*). *Sanfilippo et al., 2015* опубликовали систематический обзор, в который вошли два РКИ с дополнительными данными исследования (*Yang et al., 2014*). В то время значительные различия в размере выборки и дизайне испытаний не позволили провести мета-анализ, но этот систематический обзор также подтвердил, что использование β -блокаторов у пациентов с сепсисом и септическим шоком приводило к снижению ЧСС без значительных побочных эффектов. Мета-анализ, проведенный в 2018 году, оценивал использование эсмолола при септическом шоке и сепсисе на основе пяти РКИ (*Liu et al., 2018*). Три исследования, в которых сообщали о выживаемости, показали, что использование эсмолола по сравнению с контролем было связано со значительным увеличением выживаемости (RR=2,06; 95% ДИ=1,52–2,79; $p = 0,006$). Что касается гемодинамики, использование эсмолола не оказало влияния на САД, ЦВД или ScVO₂, но снизило ЧСС и тропонин I. В 2019 г. *Lee et al.*, опубликовали систематический обзор 14 исследований, в который вошли 5 РКИ, хотя только три из этих РКИ были включены в мета-анализ *Liu et al.* Шесть исследований оценивали использование β -блокаторов и смертность, которые, несмотря на возможную предвзятость публикаций, продемонстрировали среднее отношение шансов 0,4072 (95% ДИ 0,2602–0,6373) в пользу использования β -блокаторов.

С момента публикации этих систематических обзоров и мета-анализов повышенное внимание уделяется лечению тахикардий при сепсисе. Первоначальные доказательства, подтверждающие использование β -блокаторов у пациентов с сепсисом с ФП, были получены в когортном исследовании 2016 года с сопоставлением склонности. Этот анализ показал, что β -блокаторы были связаны с более низкой госпитальной смертностью по сравнению с блокаторами кальциевых каналов, дигоксидом и амиодароном (*Walkey et al., 2016*). Что касается контроля ЧСС, *Bosch et al.* обнаружили, что по сравнению с блокаторами кальциевых каналов, амиодароном и дигоксидом β -блокаторы улучшали контроль ЧСС до <110 ударов в минуту через 1 час



при лечении сепсис-ассоциированной ФП, хотя этот эффект не сохранялся, чтобы показать значимую разницу через 6 часов (*Bosch et al., 2020*).

В то время как эти исследования включали различные β -блокаторы, новые данные сместились, чтобы сосредоточиться исключительно на использовании препаратов ультракороткого действия, эсмолола и ландиолола. Следует отметить, что ландиолол недоступен для использования в Соединенных Штатах. (*Kakihana et al., 2020*) проанализировали безопасность и эффективность ландиолола в многоцентровом открытом РКИ в Японии, которое показало значительное улучшение контроля ЧСС и снижение частоты новых случаев аритмий. Это исследование было специально сосредоточено на популяции пациентов с ЧСС ≥ 100 ударов в минуту, поддерживаемой в течение не менее 10 минут без изменения дозы катехоламинов и с диагнозом ФП, ТП или синусовой тахикардии. Наиболее частым побочным эффектом была гипотензия, которая во всех случаях быстро разрешилась, учитывая ультракороткое действие препарата. *Hasegawa et al.* выполнили систематический обзор и мета-анализ семи РКИ, связанных с применением эсмолола и ландиолола у пациентов с персистирующей тахикардией (определяемой как ЧСС > 95 ударов в минуту), несмотря на начальную реанимацию (*Hasegawa et al., 2021*). Шесть РКИ включали сообщения о 28-дневной смертности. Было обнаружено, что использование β -блокаторов ультракороткого действия в этой популяции из 572 пациентов связано со значительно более низкой 28-дневной смертностью (RR=0,68; 95% ДИ=0,54–0,85; $p < 0,001$) с абсолютным снижением риска на 18,2%, что соответствует, необходимому числу пролеченных пациентов=6, чтобы предотвратить смерть одного пациента.

Использование бета-блокаторов у пациентов с сепсисом остается спорным, особенно в отношении времени начала. Тахикардия на ранних стадиях не леченного сепсиса является основным компенсаторным механизмом, обеспечивающим сердечный выброс, доставку кислорода и перфузию. Было показано, что применение β -блокаторов, особенно эсмолола и ландиолола, снижает ЧСС у пациентов с сепсисом без отрицательного воздействия на перфузию органов-мишеней и может быть связано с улучшением показателей выживаемости. Несмотря на некоторые различия в дозировке и сроках в рамках проведенных РКИ, существует общее мнение, что β -блокаторы следует начинать как минимум через 6 часов, а в некоторых исследованиях — через 24 часа после первоначальной инфузионной терапии и применения вазопрессоров. Имея это в виду, терапию β -блокаторами можно начинать, когда пациенты все еще нуждаются в вазопрессорах. На самом деле, во многих исследованиях описана возможность снижения потребности в норадреналине при использовании β -блокаторов, что послужило поводом для гипотезы о том, что β -блокаторы сберегают сосудосуживающие препараты и позволяют избежать вредных последствий длительной высокой потребности в катехоламинах. Таким образом, использование эсмолола должно основываться на специфических для пациента факторах и, вероятно, его следует рассматривать только после начальной реанимации и после достижения



гемодинамической стабилизации с помощью вазопрессоров. Без крупных РКИ, оценивающих и выясняющих оптимальный режим дозирования и сроки начала лечения, следует учитывать стоимость курса инфузии эсмолола, поскольку многие больничные формуляры ограничивают его использование из-за значительной стоимости препарата.

Существует множество ретроспективных исследований, в которых изучалось преморбидное воздействие β -блокаторов до поступления в отделение интенсивной терапии с диагнозом сепсис, что привело к снижению смертности. *Macchia et al.* провели ретроспективное обсервационное исследование с участием 9 465 пациентов с сепсисом, которое привело к выводу о более низкой 28-дневной смертности у пациентов, ранее назначавших β -блокаторов (*Macchia et al., 2012*). *Singer et al.* показали, что амбулаторное назначение β -блокаторов было связано со значительным снижением внутрибольничной и 30-дневной смертности, при этом не было различий в отношении кардиоселективного по сравнению с неселективным β -блокаторами (*Singer et al., 2017*). Напротив, недавнее обсервационное когортное исследование, проведенное *Guz et al.* обнаружило, что предшествующий прием кардиоселективных β -блокаторов ассоциировался с более сильным защитным эффектом в отношении снижения 30-дневной смертности, в сравнении с некардиоселективными β -блокаторами для пациентов, госпитализированных с сепсисом (*Guz et al., 2021*). Основываясь на дополнительном анализе подгрупп в соответствии со стратификацией тахикардии, как у пациентов с абсолютной, так и относительной тахикардией при поступлении наблюдалось снижение 30-дневной смертности при использовании β -блокаторов.

Помимо назначения β -блокаторов при сепсисе или их преморбидного использования, продолжение приема β -блокаторов у пациентов, госпитализированных с сепсисом и септическим шоком, остается спорным, при этом обычной практикой является прекращение антигипертензивной терапии при поступлении. В проспективном обсервационном исследовании оценивали 296 пациентов, поступивших с тяжелым сепсисом или септическим шоком, которые находились на постоянной терапии бета-блокаторами (*Fuchs et al., 2017*). Хроническая терапия бета-блокаторами была продолжена у 167 пациентов и была связана со значительным снижением госпитальной, 28-дневной и 90-дневной смертности ($p < 0,05$) по сравнению с прекращением приема β -блокаторов. Продолжение терапии бета-блокаторами также ассоциировалось со снижением потребности в кристаллоидах в течение первых 24 ч ($p = 0,049$) без увеличения потребности в вазопрессорах, инотропной поддержке или низких дозах стероидов.

Чтобы развить эти результаты, систематический обзор, включающий в общей сложности девять исследований и более 6500 пациентов, показал, что преморбидное применение бета-блокаторов, независимо от продолжения, у пациентов с сепсисом было связано со снижением смертности (*Tan et al., 2019*). Хотя точный механизм положительного эффекта в этих условиях неизвестен, потенциальные объяснения



помимо механизмов, упомянутых ранее в этом разделе, включают предотвращение рикошетных эффектов тахикардии, гипертензии и аритмий, вызванных резкой отменой бета-блокаторов.

Таким образом, гемодинамические доказательства использования β -блокаторов при сепсисе были доказаны, так как есть многочисленные исследования, демонстрирующие снижение ЧСС без значительных изменений среднего АД, ЦВД или $ScVO_2$. Кроме того, недавние данные о применении β -блокаторов ультракороткого действия, эсмолола и ландиолола, особенно в отношении снижения частоты аритмий и 28-дневной смертности, являются клинически значимыми. Фактически, некоторые осознают необходимость стратификации подгрупп внутри септических когорт на основе потенциальной пользы сердечно-сосудистых вмешательств для уменьшения негативных последствий тахиаритмий (*Morelli et al., 2020*). Несоответствия в отношении дозирования и времени начала лечения в рамках существующих доказательств требуют последующего изучения в надежных рандомизированных контролируемых исследованиях. В целом, эсмолол был наиболее изученным β -блокатором при сепсисе, и начальные дозы варьировались в широком диапазоне: дозировка, основанная на массе тела (чаще всего 0,05 мг/кг/мин), или стандартная дозировка (чаще всего 25 мг/ч) с дозами, титрованными по снижению ЧСС на 20% или целевая частота сердечных сокращений 70–100 ударов в минуту. Кроме того, имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что предшествующее применение β -блокаторов снижает смертность, но есть только одно РКИ, оценивающее продолжение хронической терапии β -блокаторов при остром сепсисе, что требует дополнительного подтверждения.

Ожоги

Тяжелые ожоги приводят к высвобождению катехоламинов и гиперметаболическому состоянию, характеризующемуся повышенным сердечным выбросом, повышенными потребностями в энергии, разрушением мышц и общим катаболизмом (например, снижением плотности костей и т. д.) (*Wilmore et al., 1974; Herndon et al., 2001*). Этот ответ длится от 9 месяцев до 2 лет и связан с гиперкатаболическим состоянием, ведущим к потере мышечной массы и кости (*Hart et al., 2000; Przkora et al., 2006*). Липолиз, опосредованный рецептором β_1 , и агонизм рецепторов β_2 могут вызывать гликогенолиз и глюконеогенез в гепатоцитах вследствие стимуляции катехоламинами (*Novotny et al., 2009*). Гиперметаболизм может негативно влиять на функцию скелетных мышц, кожи и иммунной системы, что в конечном итоге приводит к полиорганной дисфункции и даже смерти (*Núñez Villaveirán et al., 2015*).

Таким образом, β -блокада является привлекательным вмешательством для предотвращения гиперadrenergического каскада, который следует за ожоговой травмой. Доклинические исследования на животных, в которых изучалось улучшение



заживления ран после ожогов при использовании пропранолола, выявили ускоренное заживление ран и снижение активности местных воспалительных путей (Romana-Souza et al., 2008; Zhang et al., 2009). Почти все исследования, изучающие β -блокаторы при ожоговых травмах, были проведены у детей с применением пропранолола (Núñez-Villaveirán et al., 2015). Пропранолол был связан со снижением ЧСС и потребления кислорода, а также обращением катаболизма вспять, о чем свидетельствует значительное снижение расхода энергии в покое (REE) и предотвращение потери мышечной массы тела (Herndon et al., 2001; Jeschke et al., 2007; Williams et al., 2011; Herndon et al., 2012).

(Baron et al., 1997) сочли использование пропранолола безопасным и эффективным в течение ≥ 10 дней после тяжелых ожогов ($\geq 40\%$ общей площади поверхности тела [TBSA]) у 22 детей в возрасте 1–10 лет. В этой популяции использование пропранолола продемонстрировало значительное снижение ЧСС и произведения частоты и давления (RPP), определяемого как АД среднее, умноженное на ЧСС, без побочных эффектов. (Herndon et al., 2001) продлили этот период как минимум до 2 недель, оценив пропранолол у 25 детей с ожогами ($>40\%$ TBSA). Пропранолол продемонстрировал успешное ослабление гиперметаболической реакции за счет снижения расхода энергии в покое, потребления кислорода и мышечного катаболизма. Кроме того, пропранолол предотвратил потерю мышечной массы через 2 недели (9% потери против 1% потери; $p = 0,003$). Точно так же Jeschke et al. (Jeschke et al., 2007) обнаружили снижение REE при приеме пропранолола у 245 детей с тяжелыми ожогами. В отдельном исследовании Herndon et al. (Herndon et al., 2012) исследовали пропранолол, введенный в течение 96 часов после поступления и продолжавшийся в течение года, по сравнению с контрольной группой у 179 детей с ожогами $>30\%$ TBSA. В то время как не было существенной разницы в смертности ($p = 0,72$), использование пропранолола приводило к уменьшению сердечной деятельности и увеличению мышечной массы тела и плотности костей без побочных эффектов. У пациентов, получавших пропранолол, процент прогнозируемой ЧСС был значительно ниже и сохранялся до года после ожога; однако значительное снижение REE и RPP сохранялось только в течение 6 месяцев, в то время как через 1 год различий не наблюдалось.

В крупном клиническом исследовании оценивалось влияние пропранолола на сердечную функцию при приеме через 24–72 часа после поступления в сравнении с контролем у 406 детей с ожогами $>30\%$ TBSA (Williams et al., 2011). Сердечный выброс снизился через 2 недели после начала приема пропранолола, и это снижение продолжалось на протяжении всего исследования. Ударный объем, по сравнению с детьми того же возраста без ожогов, был выше у пациентов, получавших пропранолол, по сравнению с контролем ($112 \pm 8\%$ против $94 \pm 5\%$; $p < 0,02$), что, вероятно, является функцией сниженной ЧСС, позволяющей увеличить продолжительность время заполнения желудочков. В группе, получавшей пропранолол, RPP снизился,



что свидетельствует о снижении потребления кислорода миокардом. Эти результаты позволяют предположить, что пропранолол оказывает значительное гемодинамическое влияние на детей с ожогами.

Данные об использовании β -блокаторов у взрослых с ожогами ограничены, но имеющиеся данные подтверждают выводы, сравнимые с результатами этих педиатрических исследований. (*Arbabi et al., 2004*) сравнили три когорты: ранее использование β -блокаторов продолжалось во время госпитализации, новое назначение β -блокаторов в больнице и отсутствие использования β -блокаторов у взрослых пациентов с ожогами. В отличие от педиатрических исследований, выбор β -блокаторов различался: большинство пациентов получали метопролол, атенолол и эсмолол, и лишь немногие получали пропранолол. Предшествующий прием β -блокаторов был связан со значительно более низким уровнем смертности, чем назначение β -блокаторов во время госпитализации и отсутствие β -блокаторов (5% против 27% и 13% соответственно). Более высокая смертность в группе β -блокаторов, начатой в стационаре, может быть связана с наличием тахикардий, и более тяжелым основным заболеванием, которое поддерживалось длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и пребыванием в стационаре. Предшествующий прием β -блокаторов был связан с более коротким средним временем заживления 21 день по сравнению с контролем ($p = 0,02$). Эти данные свидетельствуют о том, что предшествующее использование β -блокаторов может привести к снижению риска смертности и ускорению времени заживления, что дополняет данные об улучшении результатов при других состояниях адренергического стресса, таких как сепсис.

В 2009 г. *Mohammadi et al.*, рандомизировали 79 взрослых пациентов с ожогами в группу пропранолола или контрольной группы и оценили динамику заживления ран. Пациенты, получавшие пропранолол, имели более быстрое время заживления и уменьшение требуемого размера трансплантата (13,75 против 18,75%; $p = 0,006$) в дополнение к более короткому сроку пребывания в стационаре (24,41 против 30,95 дня; $p = 0,05$). Чтобы развить эти результаты, (*Ali et al., 2015*) оценили влияние пропранолола на заживление ран и кровопотерю в когорте из 69 взрослых пациентов с ожогами. У пациентов, получавших пропранолол, начатых в течение 48 ч после госпитализации, время восстановления было короче: в среднем 10 ± 5 дней между процедурами кожной пластики, тогда как у пациентов в контрольной группе средний интервал между процедурами составлял 17 ± 12 дней ($p = 0,02$). Когда уровни гематокрита определяли в периоперационном периоде, у пациентов, получавших пропранолол, наблюдалось увеличение на 5–7% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$). Примечательно, что пациентам, получавшим пропранолол, требовались трансплантаты большего размера, но различий в переливании крови не наблюдалось, что позволяет сделать вывод о полезности пропранолола для уменьшения кровопотери во время процедур по пересадке кожи и улучшения заживления ран. Дальнейшее исследование в недавнем пакистанском клиническом испытании



пропранолола у 70 пациентов, начавшихся на третий день после ожога, продемонстрировало аналогичное сокращение времени заживления (сокращение примерно на 1 неделю) и времени до готовности трансплантата (сокращение на 10 дней) (*Cheema et al., 2020*). Пропранолол также приводил к более короткому сроку госпитализации (26,7 дня против 33,6 дня; $p < 0,001$).

В целом данные свидетельствуют о том, что β -блокаторы эффективны в улучшении восстановления после ожога как у детей, так и у взрослых. Ослабляя адренергический ответ в ранние сроки после ожогов, β -блокада может уменьшить негативные последствия состояния гиперadrenergического ожога. Резюме конференции Американской ассоциации ожогов (АВА) 2012 г. согласилось, что использование β -блокаторов полезно для детей и взрослых пациентов с ожогами, но рекомендовало дальнейшие исследования из-за отсутствия доказательств первого уровня в то время (*Gibran et al., 2013*). Международное общество ожоговых травм (ISBI) выпустило Практическое руководство по лечению ожогов, часть 2 в 2018 г. с рекомендацией использовать неселективный β -блокатор у пациентов с ожогами ≤ 18 лет с целью снижения ЧСС до 75% ЧСС при госпитализации (*Allorto et al., 2018*). С момента публикации рекомендаций ISBI в 2018 г. не было новых данных о педиатрических ожоговых больных; однако исследование *Cheema et al.* в Пакистане предоставляет дополнительные надежные доказательства у взрослых пациентов с ожогами, которые могут привести к более строгим рекомендациям в этой популяции. Хотя в этих руководящих положениях содержатся рекомендации по использованию и мониторингу β -блокады, включая ЧСС и потерю веса, они не определяют время или дозировку. На основании оцененных исследований применение пропранолола, начатое в течение 1-3 дней после ожоговой травмы, имеет самые убедительные доказательства как у детей, так и у взрослых.

В целом данные свидетельствуют о том, что β -блокаторы эффективны в улучшении восстановления после ожога как у детей, так и у взрослых. Ослабляя адренергический ответ в ранние сроки после ожогов, β -блокада может уменьшить негативные последствия состояния гиперadrenergического ожога. Дозировка, оцененная в этих исследованиях с наиболее убедительными доказательствами как у детей, так и у взрослых, составляла 1-3 мг/кг/день пропранолола в течение 1-3 дней после ожоговой травмы и титровалась в зависимости от гемодинамических эффектов. Взрослым, получающим другой β -блокатор, может быть лучше продолжать текущий прием β -блокатора вместо перехода на пропранолол; тем не менее, нет доказательств прямого сравнения β -блокаторов, что дает возможность для будущих исследований.

Травматическое повреждение мозга

После черепно-мозговой травмы (ЧМТ) развивается системное гиперadrenergическое состояние, характеризующееся высвобождением надпочечниками катехоламинов и симпатической активацией (*Clifton et al., 1981*). Всплеск уровня катехоламинов



вызывает сужение сосудов, прогрессирование церебральной ишемии, повышение внутричерепного давления, что приводит к продолжающемуся вторичному повреждению ткани головного мозга (*Lazaridis, 2017; Rizoli et al., 2017*). В-блокада теоретически может ингибировать взаимодействие катехоламинов с бета-адренергическими рецепторами, тем самым препятствуя пагубной гиперактивности симпатической нервной системы, связанной с тяжелой ЧМТ. Пользу от β -блокады также можно увидеть за счет снижения потребности головного мозга в кислороде, тем самым уменьшая относительную ишемию (*Clifton et al., 1981*).

Существенные доклинические данные в совокупности показали, что β -блокада уменьшает церебральную ишемию и увеличивает церебральную перфузию после травматического повреждения (*Goyagi et al., 2006; Ley et al., 2009; Goyagi et al., 2010; Iwata et al., 2010; Ley et al., 2010; Umehara et al., 2010; Goyagi et al., 2012; Song et al., 2014*). Показатели неврологического дефицита и объемы инфаркта были снижены у крыс или мышей, получавших β -блокаторы. Различия в пути введения, выбранном препарате, дозе и времени варьировались, но глобальное использование β -блокаторов, по-видимому, приносит пользу. Были исследованы пропранолол (*Goyagi et al., 2006; Ley et al., 2009; Iwata et al., 2010; Ley et al., 2010*), эсмолол (*Goyagi et al., 2006; Goyagi et al., 2010; Iwata et al., 2010; Umehara et al., 2010; Goyagi et al., 2012*), ландиолол (*Goyagi et al., 2006; Goyagi et al., 2010; Iwata et al., 2010; Umehara et al., 2010; Goyagi et al., 2012*), карведилол (*Goyagi et al., 2006*) и бетаксалол (*Song et al., 2014*). (*Goyagi et al., 2006*) не обнаружили различий между внутрисосудистым и интратекальным введением, *Song et al. 2014* изучали только внутривентрикулярное введение, а во всех остальных исследованиях использовали внутрисосудистое введение. Исследование *Iwata et al.* было единственным, указывающим на предпочтение лекарств, где эсмолол и ландиолол показали лучшую нейропротекцию по сравнению с пропранололом при постишемическом лечении. (*Iwata et al. 2010*). Более высокие дозы пропранолола (4 мг/кг) были предпочтительнее более низких доз (1 мг/кг) (*Ley et al., 2010*), в то время как между различными дозами эсмолола и ландиолола не наблюдалось различий (*Goyagi et al., 2012*). Существуют противоречивые данные о сроках введения β -блокаторов, где *Ley et al., 2010* заметили, что начало лечения β -блокаторами до ЧМТ было эквивалентно лечению после ЧМТ, в то время как *Iwata et al., 2010* обнаружил пользу только после начала ЧМТ.

На сегодняшний день *Cruickshank et al.* провели только одно РКИ по применению β -блокаторов при ЧМТ. (*Cruickshank et al., 1987*). Из-за неясного метода рандомизации и сокрытия распределения, а также из-за неполных данных об исходах исследование в значительной степени не принималось во внимание из-за высокого риска систематической ошибки; тем не менее, оно показало положительную корреляцию между артериальной концентрацией норадреналина и поражением сердца. (*Cruickshank et al., 1987; Alali et al., 2017*) Кроме того, у меньшего числа пациентов группы с назначением β -блокаторов наблюдалась суправентрикулярная тахикардия



(6 против 28; $p < 0,0001$) и изменения сегмента ST и зубца T (15 против 26; $p = 0,062$). Использование β -блокаторов также ингибировало дальнейшее повышение активности КФК-МВ и ликвидировало очаговые некротические поражения миокарда по сравнению с плацебо. Остальные клинические данные об использовании β -блокаторов при ЧМТ получены из одного проспективного обсервационного исследования и девяти наблюдательных когортных исследований, но в подавляющем большинстве случаев эти данные свидетельствуют о преимуществах использования β -блокаторов при ЧМТ в плане смертности (Alali et al., 2017; Chen et al., 2017).

Из девяти проведенных ретроспективных когортных исследований восемь анализировали первичный исход внутрибольничной смертности (Mohseni et al., 2014; Ko et al., 2016; Murry et al., 2016; Zangbar et al., 2016). После внесения поправок применение β -блокаторов после ЧМТ ассоциировалось со статистически значимым снижением смертности в семи из восьми исследований с первичными исходами внутрибольничной смертности (Arbabi et al., 2007; Cotton et al., 2007; Inaba et al., 2008; Schroepfel et al., 2010; Mohseni et al., 2015; Ko et al., 2016; Zangbar et al., 2016). Schroepfel et al., 2014 показали аналогичные скорректированные шансы смертности среди всех субъектов, но анализ подгрупп выявил более низкие шансы смертности у пациентов, получавших пропранолол. Когорты β -блокеры обычно состояли из пожилых людей (Arbabi et al., 2007; Inaba et al., 2008; Schroepfel et al., 2010; Mohseni et al., 2015) с более тяжелыми травмами головы (Arbabi et al., 2007; Inaba et al., 2008; Schroepfel et al., 2010; Mohseni et al., 2015), на что указывало более глубокое нарушение сознания по ШКГ (Arbabi et al., 2007; Ko et al., 2016), и поэтому исследователи сделали поправку на потенциальные смещающие факторы. Госпитальная смертность была вторичным исходом в исследовании Murry et al., 2016, где различий не наблюдалось, хотя поправки не вносились. Мета-анализ всех девяти когортных исследований, включавших 8245 пациентов, выявил статистически значимое снижение смертности у пациентов, получавших бета-блокаторы после ЧМТ (объединенное ОШ 0,39; $p < 0,00001$) (Alali et al., 2017). Во всех когортных исследованиях введение β -блокаторов начинали во время пребывания в стационаре после ЧМТ и продолжали в течение различного промежутка времени. В двух более поздних исследованиях 2016 года была предпринята попытка ввести пропранолол в более ранние сроки (в течение двенадцати (Murry et al., 2016) или двадцати четырех (Ko et al., 2016) часов после поступления). В исследованиях использовались различные β -блокаторы, при этом предпочтения между препаратами не упоминались, за исключением вышеупомянутого исследования Schroepfel et al., в котором пропранолол снижал смертность по сравнению с ателололом, карведилолом, эсмололом, лабеталолом, метопрололом и соталолом (Schroepfel et al., 2014). В 2017 г. на основе мета-анализа этих обсервационных когортных исследований Восточная ассоциация хирургии и травматологии (EAST) дала условную рекомендацию по внутрибольнич-



ному использованию β -блокаторов у взрослых, поступивших в отделение интенсивной терапии с тяжелой, острой ЧМТ и отсутствием противопоказания к β -блокаторам (Alali et al., 2017). Рекомендация требует избегать гипотензии (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.) и симптоматической брадикардии (ЧСС <50 ударов в минуту), но нет официальных рекомендаций о том, когда начинать β -блокаторы, какой β -блокатор использовать и как титровать дозу (Alali et al., 2017). Как правило, гипотензия требует отмены β -блокаторов или снижения дозы.

В 2018 г., опираясь на оптимистичные результаты этих небольших одноцентровых исследований, Американская ассоциация травматологической хирургии (AAST) провела проспективное обсервационное исследование (Ley et al., 2018). После анализа 2252 пациентов исследование пришло к выводу, что у пациентов, получавших β -блокаторы после ЧМТ, был значительно более низкий скорректированный (скорректированный ОШ 0,35; $p < 0,001$) и нескорректированный уровень смертности (13,8 против 17,7%; $p = 0,013$) в соответствии с Рекомендация руководства EAST 2017 года. Дальнейшее исследование выявило снижение смертности, связанной с применением пропранолола, по сравнению со всеми другими β -блокаторами (9,3 против 15,9%; $p = 0,003$). Это исследование не выявило различий в неврологических исходах, связанных с применением β -блокаторов, и у пациентов, получавших пропранолол, увеличилась продолжительность пребывания в стационаре, несмотря на вышеупомянутое преимущество в выживаемости.

Рандомизированное открытое интервенционное исследование NCT02957331 4 июня 2020 г. опубликовало результаты исследования применения пропранолола после ЧМТ (Rizoli et al., 2017). Результаты показывают разницу в 7,7% группе пропранолола по сравнению с 33,33% группы без пропранолола для 30-дневной смертности от всех причин, хотя анализ не был опубликован. Дозировка пропранолола была рассчитана по ЧСС <100 ударов в минуту и отменялась, если у пациента развилась гипотензия (САД <100 мм рт. ст.) или брадикардия (ЧСС <60 ударов в минуту). Исследование DASH After TBI (NCT01322048) — это продолжающееся рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивают использование пропранолола и клонидина с плацебо (Patel et al., 2012). Первичным результатом являются дни без ИВЛ, дополненные несколькими вторичными результатами, включая смертность от всех причин и нейропсихологические исходы. Промежуточные данные демонстрируют уменьшение количества дней без ИВЛ и снижение процента смертности от всех причин, связанных с адренергической блокадой (пропранолол и клонидин) (Ley et al., 2009). О нейропсихологических исходах в настоящее время не сообщается. До сих пор только одно исследование случай-контроль с сопоставлением склонности рассматривало нейропсихологические исходы, где бета-блокада была связана с более короткой продолжительностью пребывания в больнице и снижением риска неблагоприятного долгосрочного функционального исхода (Ahl et al., 2017).



Таким образом, использование β -блокаторов после ЧМТ было связано со снижением внутрибольничной летальности в одном проспективном наблюдательном исследовании и девяти ретроспективных когортных исследованиях. Было проведено только одно РКИ, в котором не изучалась смертность; тем не менее, существующие данные подтверждают самые последние рекомендации руководства EAST от 2017 г. по использованию β -блокаторов после ЧМТ. В исследованиях оценивали разнообразие как селективных, так и неселективных β -блокаторов у пациентов с ЧМТ; однако в большинстве случаев дозировка не сообщалась. Продолжение исследования в более надежном дизайне испытаний может помочь в уточнении предпочтительного препарата, дозировки, титрования, времени начала.

Остановка сердца

Адреналин является частью алгоритма лечения желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) без пульса (*Panchal et al., 2020*); однако адреналин, сам по себе являющийся катехоламином, может увеличивать потребность в кислороде уже перегруженного сердца и может потенцировать риск ФЖ (*Monroe and French, 1960*). Таким образом, в дополнение к эндогенному высвобождению катехоламинов, которое может происходить во время ишемии, цикл введения катехоламинов во время ФЖ может привести к рефрактерной ФЖ или электрическому шторму (*Nademanee et al., 2000; Lee et al., 2016*). Было высказано предположение, что β -блокада улучшает исходы при ФЖ за счет ингибирования повышенных уровней катехоламинов, что снижает потребность миокарда в кислороде и снижает порог для ФЖ (*Lee et al., 2016*). Исследования на животных показали, что β -блокада улучшает показатели реанимации при остановке сердца (*Ditchey et al., 1994; Cammarata et al., 2004; Huang et al., 2004; Killingsworth et al., 2004*). В нескольких небольших исследованиях оценивалось использование β -блокаторов при рефрактерной ФЖ и лечении электрического шторма, и был сделан вывод о том, что их использование увеличивает частоту восстановления спонтанного кровообращения и общую выживаемость (*Nademanee et al., 2000; Skrifvars et al., 2003; Driver et al., 2014; Lee et al., 2016*).

В небольшом исследовании оценивалось использование эсмолола по сравнению с контролем в отношении частоты устойчивого восстановления спонтанного кровообращения у пациентов с рефрактерной ФЖ (*Lee et al., 2016*). Устойчивое восстановление спонтанного кровообращения было выше у пациентов, получавших эсмолол, по сравнению с контрольной группой (56% против 16%; $p = 0,007$). Хотя было значительно больше пациентов, получавших эсмолол, которые дожили до поступления в ОИТ, выживаемость и неврологический исход через 30 дней, 3 месяца и 6 месяцев были незначительными ($p = 0,36$). Точно так же *Driver et al., 2014* оценили исходы у 6 пациентов, получавших эсмолол, по сравнению с 19 пациентами из контрольной группы, у которых рефрактерная ФЖ началась как ЖТ или ФЖ вне боль-



ницы или в отделении неотложной помощи. Пациенты в группе эсмолола имели более высокую частоту устойчивого восстановления спонтанного кровообращения (67 против 32%) и выживаемость до госпитализации в ОИТ (66 против 32%). В отличие от предыдущего исследования, у пациентов, получавших эсмолол в этом исследовании, была повышенная частота выживаемости до выписки из стационара (50 против 16%) и выписки с удовлетворительным неврологическим исходом (50 против 11%), хотя эти результаты не были статистически значимыми из-за небольшого размера выборки.

Nademanee et al., 2000 изучали эффекты симпатической блокады у 27 пациентов по сравнению с антиаритмическими препаратами у 22 пациентов с электрическим штормом. Эти пациенты перенесли инфаркт миокарда между 72 часами и 3 месяцами до развития электрического шторма. Пациенты в группе симпатической блокады получали либо пропранолол, эсмолол, либо блокаду левого звездчатого ганглия (LSGB). Поскольку пациенты, получающие бета-блокаторы, были проанализированы в объединенной группе с теми, кто получал LSGB, это ограничивает нашу интерпретацию статистического анализа исследования. Анализ подгрупп только по использованию β -блокаторов не был представлен. Больные контрольной группы в качестве антиаритмического средства получали лидокаин, прокаинамид и/или тозилат бретилия. Пациенты, получавшие симпатические блокаторы, имели значительно более высокую выживаемость через 1 неделю, чем пациенты, получавшие антиаритмические препараты (22% против 82%; $p < 0,0001$). Выживаемость в течение 1 года также была выше у пациентов, получавших симпатические блокаторы по сравнению с антиаритмическими препаратами (67 против 5%; $p < 0,0001$).

Эти три исследования (*Lee et al. 2016; Driver et al., 2014; Nademanee et al., 2000*) были недавно проанализированы в систематическом обзоре и мета-анализе *Gottlieb et al., 2020*. В общей сложности было включено 115 пациентов с аналогичными результатами отдельных исследований связи бета-блокаторов с улучшением исходов в диапазоне от восстановления спонтанного кровообращения до выживаемости с благоприятным неврологическим исходом. Риск систематической ошибки расценивался как умеренный или серьезный, учитывая влияние смешанных факторов и выбор участников.

Пропранолол сравнивали с метопрололом при электрическом шторме в комбинации с амиодароном у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертер-дефибриллятором (ИКД) для оценки последнего события ЖТ или ФЖ, которое потребовало применения ИКД для купирования аритмии (*Chatzidou et al., 2018*). У пациентов, получавших пропранолол, было в 2,67 раза меньше случаев ЖТ или ФЖ ($p = 0,001$), а также в 2,34 раза меньше случаев срабатывания ИКД ($p = 0,004$). Через 24 ч больше пациентов, получавших пропранолол, чем метопролол, не имели аритмии ($p = 0,03$). Пропранолол ассоциировался с более высокой вероятностью купирования аритмии ($p < 0,001$), более быстрой остановкой



аритмии ($p < 0,05$) и меньшей продолжительностью пребывания в стационаре по сравнению с метопрололом ($p < 0,05$). Таким образом, неселективная блокада β_1 и β_2 рецепторов, по-видимому, приводит к более значительному снижению выброса катехоламинов и сердечного норадреналина, что приводит к улучшению контроля электрического шторма, тогда как β_1 -селективные блокаторы были связаны с повышенным выбросом сердечного норадреналина.

Метопролол также изучался у пациентов, реанимированных после внебольничной ФЖ, в прямом множественном логистическом регрессионном анализе для прогнозирования выживаемости, проведенном *Skrifvars et al., 2003*. Всего из 102 пациентов 79 получали бета-блокаторы (80%), которые включали использование либо метопролола (внутривенно или перорально), либо бисопролола (перорально). Использование β -блокаторов в течение первых 72 часов постреанимационной помощи было связано с выживаемостью через 6 месяцев после события как в одномерном ($p < 0,001$), так и в множественном логистическом регрессионном анализе ($p < 0,002$).

Руководство АНА/ACC/HRS 2017 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) поддерживает использование β -блокаторов в качестве антиаритмической терапии первой линии для лечения желудочковых аритмий и снижения риска ВСС (*Al-Khatib et al., 2018*). Кроме того, использование β -блокаторов связано со значительным снижением смертности в условиях острого инфаркта миокарда (ОИМ) в дополнение к подавлению рецидива ФЖ у пациентов с недавно перенесенным ИМ. В отчете АНА за 2018 г., посвященном использованию антиаритмических препаратов при расширенной СЛР во время и сразу после остановки сердца, не рекомендуется использовать β -блокаторы сразу после остановки сердца, учитывая ограниченные доказательства (*Panchal et al., 2018*). При обзоре эсмолол в дозе 300–500 мкг/кг с последующей инфузией 0–100 мкг/кг/мин был наиболее оцененным β -блокатором в исследованиях остановки сердца, но дополнительно изучались пропранолол, бисопролол и метопролол в различных дозах. Также существуют некоторые разногласия, поскольку в одном исследовании использовалась нагрузочная доза эсмолола 300–500 мкг/кг, а в другом изучалась доза эсмолола 300–500 мг/кг, что объясняет существенную тысячекратную разницу.

Таким образом, демонстрация улучшенных показателей восстановления спонтанного кровообращения и устойчивых результатов в дополнение к увеличению выживаемости при использовании β -блокаторов (особенно эсмолола) у пациентов с рефрактерной ФЖ является многообещающей; тем не менее, необходимы более масштабные исследования, чтобы дать более подробные рекомендации по использованию β -блокаторов во время и после остановки сердца в ближайшие годы. Кроме того, необходимы дополнительные исследования для сравнения конкретных препаратов при остановке сердца, чтобы опираться на существующие данные о том, что



неселективные препараты могут приводить к меньшему количеству аритмий, лучшему купированию аритмии и сокращению продолжительности пребывания в стационаре по сравнению с β_1 -селективным β -блокаторами. Тем не менее, как только достигнута гемодинамическая стабилизация, текущие данные соответствуют рекомендациям руководства по началу терапии β -блокаторами для снижения риска повторной ФЖ (*Al-Khatib et al., 2018*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя отрицательные инотропы кажутся противоречащими здравому смыслу при гемодинамически нарушенных критических состояниях, ослабление передачи сигналов катехоламинов может давать широкий спектр преимуществ в зависимости от этиологии. При сепсисе, сразу же после инфузионной терапии и начальной стабилизации, следует серьезно рассмотреть вопрос о повторном использовании β -блокаторов. Кроме того, существующие данные свидетельствуют о том, что использование β -блокаторов может улучшить восстановление после ожоговой травмы, снизить уровень смертности при ЧМТ и увеличить достижение восстановления спонтанного кровообращения при остановке сердца при рефрактерной ФЖ. Кроме того, многообещающие новые данные о сепсисе предполагают потенциальную роль, а также дальнейшее исследование.

Дополнительная литература доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

doi: 10.3389/fphar.2021.735841