

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО,  
И.В. КАСИЦИНА,  
А.В. ГОЛУБЕВ,  
МГМСУ

# Эсмолол – уникальный бета-адреноблокатор ультракороткого действия

*После того как в 1948 г. R. Ahlquist предположил, что стимулирующее действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему опосредуется двумя типами адренорецепторов, в конце 50-х годов прошлого века были проведены первые исследования по созданию лекарственных препаратов, которые бы подавляли стимулирующие эффекты катехоламинов на сердце (1). В 1964 году в Британском медицинском журнале появились первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии и артериальной гипертензии. Руководителем работ, приведших к созданию в начале 60-х годов первых β-адреноблокаторов, был J.W.Black, который в 1988 году за свои работы в этой области был удостоен Нобелевской премии.*

**В** клинической практике β-адреноблокаторы применяются уже почти 40 лет. Препараты с успехом используются для терапии нескольких десятков заболеваний, и список их постоянно пополняется. Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, β-адреноблокаторы оказались весьма полезными при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома, отдельных видов тремора и некоторых других состояний.

Синтезирование Erhardt P.W. и соавторами в 1982 году нового внутривенного селективного β-1-адреноблокатора ультракороткого действия Эсмолола, значительно расширило клинические возможности для применения бета-адреноблокаторов.

Уникальный фармакокинетический профиль Эсмолола отражает его ультракороткое действие. Полный терапевтический эффект развивается через 2 минуты и прекращается через 15-20 мин после завершения инфузии. Полупериод его распределения и выведения очень короткий (9 минут), в то время как периоды полувыведения других β-адреноблокаторов гораздо дольше. Общий клиренс препарата составляет 20 л/кг/час. Благодаря наличию эстеразного звена, он быстро гидролизуется эстеразой эритроцитов до двух веществ: метанола и кислого метаболита, который обладает 1/1500 β-блокирующей активностью Эсмолола. Концентрация в крови метанола при этом находится в рамках обычного эндогенного содержания и значительно ниже концентрации, при которой начинают проявляться токсические свойства метанола.

Эсмолол не разрушается плазменной холинэстеразой и псевдохолинэстеразой. 73-78% его дозы выводятся с мочой в виде кислого метаболита в течение 24 часов после введения. При использовании эсмолола в виде инфузии активный уровень в плазме достигается в течение 5 минут при нагрузочной технике. После прекращения введения уровень Эсмолола в крови существенно снижается на 5-10 минуте и в течение 30 минут после окончания инфузии определяется в виде не принимаемых в расчет следов.

Таким образом, уникальная кинетика эсмолола позволяет более быстро и предсказуемо титровать его

до желаемого уровня β-блокады, что дает большую свободу маневра в его применении в зависимости от клинической ситуации.

Эсмолол успешно используется для контроля тахикардии, тахиритмий, порога желудочковой фибрилляции, гипертензии, ишемии миокарда.

Широкое применение препарат нашел в периоперационном периоде. Это является реальным методом поддержания терапевтической концентрации лекарства в плазме, что помогает избежать синдрома отмены у хирургических пациентов, которые получали оральные бета-адреноблокаторы длительного действия, а также позволяет снизить риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде.

Индукция в наркоз с последующей ларингоскопией и интубацией трахеи является ответственным моментом анестезии, когда в ответ на манипуляцию у больного довольно часто развиваются неконтролируемые тахикардия и гипертензия. Это связано с увеличением в плазме крови катехоламинов. Наряду с выраженными колебаниями артериального давления (АД), развитием нарушений ритма, гиперкатехоламинемия может привести к развитию у больного изменений, вплоть до развития ишемии миокарда. Пропранолол, который наиболее широко применялся до недавнего времени в данных ситуациях, в силу своей неселективности и длительного времени действия имеет существенные ограничения у ряда

больных. Поэтому предпочтение в данной ситуации отдается эсмололу. Эффективность периоперационного применения препарата Бревиблок (действующее вещество эсмолол, фирма-производитель – Baxter, Швейцария) доказана в ряде исследований (2, 3).

Группа зарубежных авторов, сравнивая эффекты прединтубационного введения лидокаина, фентанила и эсмолола у 80 больных, готовящихся к оперативному вмешательству (исключались пациенты с планируемой кардиохирургической операцией), показала, что только эсмолол в дозе 150 мг предотвращал одновременно и учащение ритма сердца, и подъемы систолического АД (2). Лидокаин (200 мг) и фентанил (200 мкг) не урежали ЧСС, хотя их влияние на АД было сравнимо с гипотензивным действием эсмолола.

Следует обратить внимание на то, что в периоперационном периоде в связи с требуемым блокированием кратковременной гипердинамической реакции, связанной с определенной манипуляцией (ларингоскопия и интубация трахеи, стернотомия, работа на корне аорты и др.), чаще всего применяется болюсное введение препарата.

Отечественные авторы провели комплексный анализ гемодинамических показателей у 50 больных с коронарной и клапанной патологией на фоне болюсного введения 100 мг препарата (в среднем  $1,4 \pm 0,03$  мг/кг) (4). Показанием для введения эсмолола служило увеличение ЧСС свыше 100 в минуту на фоне гипертензии или нормально-го АД в пред- и постперфузионном периоде, которое не купировалось углублением анестезии. Продолжительность исследования (исходя из фармакокинетических особенностей эсмолола) составила 20 минут. Уже на первой минуте после введения препарата отмечалось достоверное урежение ЧСС на 19,1%; максимальное урежение ритма сердца выявлено на 5-й минуте. На 20-й минуте наблюдения частота ритма сохранялась сниженной по сравнению с исходной на 12,3% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у всех больных на фоне замедления

ЧСС сохранялся синусовый ритм, ни у одного пациента не возникла выраженная брадикардия с частотой менее 50 в минуту, требующая медикаментозной коррекции. Введение эсмолола сопровождалось снижением АД, однако статистически значимое изменение АД касалось только систолического компонента, который снизился на 1 и 5 минуте по средним данным на 9,8 и 10,3% ( $p < 0,05$ ).

В ходе операции на открытом сердце в отношении профилактики и лечения тахикардии, сопровождающейся или не сопровождающейся артериальной гипертензией, Эсмолол продемонстрировал свою эффективность как у больных ИБС, так и у пациентов с клапанной патологией (4).

При проведении анестезии на основе высоких доз фентанила обнаружено, что эсмолол эффективно предотвращает тахикардию у пациентов во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Показано также, что при операции АКШ у пациентов, которые получали эсмолол, встречается значительно меньше желудочковых аритмий и снижается потребность в анестезиологических препаратах. При экстренном АКШ в условиях острой ишемии миокарда применение достаточно высоких доз бета-адреноблокатора продемонстрировало снижение послеоперационных осложнений и хороший прогноз больных. Это подтверждается исследованием F. Kuhn-Regnier с соавторами, описавшим 200 случаев АКШ, при которых длительная инфузия эсмолола в дозе около 800 мг оказалась достаточно безопасной и эффективной (5). Метаболический эффект  $\beta$ -адреноблокатора автор объясняет снижением продукции молочной кислоты и высвобождения свободных жирных кислот, обладающих аритмогенной активностью.

Эсмолол также успешно применяется в послеоперационном периоде, способствуя быстрой нормализации гемодинамических показателей и восстановительному процессу.

Помимо профилактики возникновения аритмий, Эсмолол получил

широкое распространение наряду с Дигоксином, Верапамилом и Пропранололом в лечении суправентрикулярной тахикардии или пароксизмальной предсердной тахикардии, а также других нарушений сердечного ритма.

Контроль сердечного ритма является залогом успеха в лечении суправентрикулярных тахикардий в раннем послеоперационном периоде. Суправентрикулярные тахикардии выявляются в 11-40% случаев после хирургических вмешательств и являются независимым фактором риска развития инсульта у данного контингента

В ходе операции на открытом сердце в отношении профилактики и лечения тахикардии, сопровождающейся или не сопровождающейся артериальной гипертензией, Эсмолол продемонстрировал свою эффективность как у больных ИБС, так и у пациентов с клапанной патологией.

пациентов (6). Основной причиной возникновения таких нарушений ритма после операций является нейро-гормональная активация, связанная с периоперационным стрессом. Показано, что уровень катехоламинов в послеоперационном периоде высок (7), а применение бета-адреноблокаторов, в том числе эсмолола, в данной ситуации с профилактической целью снижает частоту развития суправентрикулярных тахикардий (8, 9, 10). Причем Эсмолол при предсердной фибрилляции оказался эффективнее дилтиазема в восстановлении синусового ритма, что подтверждается работой R. Balser с соавторами, исследовавшими 64 послеоперационных больных (59% случаев медикаментозной кардиоверсии против 33% соответственно) (11).

Высокий процент восстановления синусового ритма (90%) в результате применения эсмолола у пациентов с пароксизмами наджелудочковой тахикардии продемонстрировали отечественные авторы (12).



Помимо вышеизложенных ситуаций,  $\beta$ -адреноблокаторы, в частности Эсмолол, занимают важное место в лечении больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ). Еще до широкого применения тромболитического раннее внутривенное введение  $\beta$ -адреноблокаторов при остром ИМ улучшало прогноз больных. Это было отражено в работе S. Yusuf с соавт., которая представляла мета-анализ данных 28 клинических исследований с общим количеством пациентов, равным примерно 28000. В результате было обнаружено, что указанный подход применения  $\beta$ -адреноблокаторов достоверно снижал смертность в раннем постинфарктном периоде на 13%, число рецидивов инфаркта миокарда на 20% и частоту возникновения фибрилляции желудочков на 15% (13). При этом следует отметить, что побочные эффекты были нечасты и обратимы.

Одна из первых работ, посвященных оценке эффективности и безопасности Эсмолола при остром коронарном синдроме, было открытое неконтролируемое исследование, выполненное группой авторов под руководством J.M. Kirshenbaum (14). В работу было включено 19 больных без признаков сердечной недостаточности. При внутривенном введении препарат эффективно и обратимо снижал частоту сердечных сокращений и диастолическое артериальное давление без каких бы то ни было серьезных неблагоприятных воздействий.

После активного внедрения в клиническую практику тромболитического проведен ряд многоцентровых рандомизированных клинических испытаний по изучению эффективности ранней внутривенной те-

рапии  $\beta$ -адреноблокаторами при остром коронарном синдроме. К ним относятся такие исследования, как GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries), ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival), TIMI IIB (Thrombolysis In Myocardial Ischemia trial).

Результаты исследования GUSTO-1 (15), сравнивавшего режим раннего внутривенного введения атенолола (с последующим пероральным назначением) и отсроченного применения только внутрь, показали целесообразность последнего. Анализ результатов GUSTO-1 выявил существенное увеличение риска смерти, развития сердечной недостаточности, кардиогенного шока, возобновления ишемии, потребности во временной электрокардиостимуляции среди больных, получавших внутривенный атенолол.

В отличие от данных GUSTO-1 результаты испытания TIMI IIB (16) были прямо противоположными. Согласно результатам TIMI IIB, раннее назначение метопролола у больных с острым ИМ по сравнению с отсроченным пероральным приводило к существенному достоверному снижению частоты реинфарктов, возобновления стенокардии. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов.

На основании результатов этих и ряда других исследований по раннему применению  $\beta$ -адреноблокаторов при остром коронарном синдроме, Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA) в данной клинической ситуации рекомендуют лечение указанными препаратами начинать внутрь или

внутривенно в максимально ранние сроки у всех пациентов, которым эти лекарственные средства не противопоказаны (17). При этом к рекомендуемым для внутривенного введения препаратам относятся Метопролол, Пропранолол, Атенолол, Эсмолол.

Однако на сегодняшний момент существуют немногочисленные исследования, свидетельствующие об относительной безопасности терапии эсмололом при нестабильной стенокардии и в остром периоде инфаркта миокарда (в том числе при наличии относительных противопоказаний к применению  $\beta$ -адреноблокаторов).

Одна из таких работ – исследование D.E. Wallis с соавт. (18), включавшее 23 пациента с нестабильной стенокардией. Часть пациентов получала внутривенно Эсмолол, часть – Пропранолол *per os*. В группе Эсмолола частота ангинозных болей за сутки снижалась с  $4,6 \pm 3,3$  до  $1,4 \pm 1,8$  эпизодов, а в группе, получающей Пропранолол, – с  $2,6 \pm 1,4$  до  $1,0 \pm 1,5$ . У трех пациентов в первой группе развивались побочные эффекты, однако быстро прекращались после отмены инфузии Эсмолола. Во второй группе побочные эффекты отмечены у двух пациентов, у одного из них – атриовентрикулярная блокада 3-й степени, потребовавшая установку электрокардиостимулятора.

Хорошей переносимостью и эффективностью в плане антиангинального эффекта Эсмолол отличался у больных с нестабильной стенокардией и в небольшом исследовании S. Barth с соавторами (19).

Изучению Эсмолола у больных с нестабильной стенокардией посвящено также многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, выполненное на небольшой группе больных – 113 человек (20). Среди них 59 больных на протяжении 72 ч получали Эсмолол, остальные – плацебо. У больных, получавших Эсмолол, реже развивались ИМ, возникла потребность в экстренной реваскуляризации, однако эти различия не были статистически значимыми.

**Эсмолол не разрушается плазменной холинэстеразой и псевдохлинэстеразой. 73-78% его дозы выводятся с мочой в виде кислого метаболита в течение 24 часов после введения. При использовании Эсмолола в виде инфузии активный уровень в плазме достигается в течение 5 минут при нагрузочной технике. После прекращения введения уровень Эсмолола в крови существенно снижается на 5-10 минуте и в течение 30 минут после окончания инфузии определяется в виде не принимаемых в расчет следов.**



# Точная настройка

$\beta$ -блокатор с управляемым эффектом  
для внутривенного введения



**Бревиблок<sup>®</sup>**  
(эсмолол HCl)

**Baxter**

Привлекательны позиции Эсмолола с точки зрения применения его в остром периоде инфаркта миокарда. Необходимо отметить, что при этом препарат изучался у пациентов с относительными противопоказаниями к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Это продемонстрировано в ряде исследований. Одно из них опубликовано в 1998 году и включало 16 пациентов с острым ИМ и левожелудочковой дисфункцией (21). Введение Эсмолола продолжалось до появления побочных эффектов (снижение систолического АД < 90 мм рт. ст., ЧСС < 60 ударов в минуту и т.д.). В результате наблюдения выявлено, что в течение всего периода инфузии (до 48 часов) значимых изменений со стороны давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) у больных не отмечалось.

Другая подобная работа проводилась на 10 пациентах со значимым снижением сократительной функции ЛЖ (исходный уровень фракции выброса (ФВ) составлял  $27 \pm 2\%$ ) (22). Доза Эсмолола титровалась в пределах от 2 до 16 мг/мин. с предварительным болюсным введением 10-20 мг препарата. В течение введения Эсмолола наблюдалось снижение систолического давления в аорте, фракции выброса правого и левого желудочка, росли конечное систолическое и диастолическое давление ЛЖ и давление заклини-

вания легочной артерии. Необходимо отметить, что минимальное падение ФВ ЛЖ ( $25 \pm 2\%$ ) наблюдалось при инфузии в дозе 8 мг/мин. Обращает внимание, что гемодинамические параметры возвращались к исходным в течение 10-30 минут после окончания введения препарата.

A.N.Mooss и соавт. провели исследование, результаты которого свидетельствовали об относительной безопасности применения эсмолола у 114 больных с острым ИМ, подвергшихся тромболизису и имевших такие традиционные противопоказания к лечению  $\beta$ -адреноблокаторами, как сердечная недостаточность, обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, брадикардию (менее 60 в минуту), уровень систолического АД менее 100 мм рт. ст., заболевания периферических артерий (23). Данные исследования также показали, что при хорошей переносимости пациентами титрования Эсмолола в режиме более 100 мкг/кг/мин. дальнейшая пероральная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами (в данном случае метопрололом и атенололом) была хорошо переносима. У больных, у которых не удавалось достичь указанной скорости инфузии, в период поддерживающей терапии дозированной таблетированных  $\beta$ -адреноблокаторов лимитировались в связи с возникновением побочных эффектов.

В 1991 году опубликована работа, свидетельствующая о безопасности применения Эсмолола при сердечно-сосудистой патологии (нестабильная стенокардия, острый ИМ, аритмии, гипертензия) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) (24). Применение препарата у 50 больных, у более чем половины из которых наблюдалась умеренная или выраженная обструкция дыхательных путей, не выявило каких-либо значимых отклонений параметров функции внешнего дыхания.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения Эсмолола даже у контингента пациентов, имеющих относитель-

ные противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов.

Опыт применения Эсмолола в России в основном связан с кардиохирургической практикой (4), хотя существуют единичные работы по использованию данного препарата и у лиц с нехирургической патологией.

С.В. Шалаев с соавт. (25) применяли Эсмолол у 49 больных с острым ИМ, получавших тромболитическую терапию стрептокиназой. Начальная скорость введения составляла 0,05 мг/кг/мин. с последовательным увеличением до 0,1, 0,2, 0,3 мг/кг/мин. каждые 10 мин., исходя из достигнутой ЧСС, АД, отсутствия побочных эффектов. За 30 мин до истечения времени инфузии Эсмолола (первые 6 ч ИМ) назначали селективный бета-адреноблокатор в таблетках, как правило, метопролол в начальной дозе 12,5–25 мг через 12 ч. В период оптимальной дозы Эсмолола ЧСС, уровень систолического АД в среднем снизился на 22%, диастолическое АД – на 16% в сравнении с исходными показателями. Изменения ударного объема и ударного индекса не выявлялись. В двух случаях на фоне введения стрептокиназы и начальной инфузии эсмолола со скоростью 0,05 мг/кг/мин развилась полная атриовентрикулярная блокада, в связи с чем введение препарата было прекращено на 10 мин. После введения атропина в обоих случаях отмечено восстановление проводимости; следует отметить, что последующее возобновление инфузии Эсмолола с прежней скоростью не сопровождалось повторными нарушениями атриовентрикулярной проводимости. У 2 больных при введении Эсмолола 0,05 мг/кг/мин., у 2 больных – 0,1 мг/кг/мин., у 1 – 0,2 мг/кг/мин было отмечено снижение уровня систолического АД менее 100 мм рт. ст. Инфузия эсмолола была временно прекращена. Ее возобновление с меньшей скоростью не приводило к повторными эпизодами гипотензии. Таким образом, у 7 (14,3%) из 49 больных возникла необходимость во временном прекращении введения препарата, как правило (в 4 из 7 случаев), в период начальной ин-

**Таблица. Препараты, рекомендуемые при гипертоническом кризе в зависимости от клинической ситуации**

Клинические состояния	Рекомендуемые препараты	Не рекомендуемые препараты
Гипертоническая энцефалопатия	ЭСМОЛОЛ	Метилдопа
	Никардипин	Резерпин
	Нитропруссид	
Отек легких	Эналаприлат	Метилдопа
	Нитроглицерин	$\beta$ -блокаторы
	Нитропруссид	
	Лазикс	
Острый коронарный синдром	Нитроглицерин	Гидралазин
	ЭСМОЛОЛ	Нитропруссид
	Никардипин	Нифедипин
Острые нарушения ритма	ЭСМОЛОЛ	
	Магния сульфат	
Расслаивающая аневризма аорты	ЭСМОЛОЛ	
	Нитропруссид	

фузии Эсмолола. Опыт применения эсмолола подтвердил, что, применяя даже препараты ультракороткого действия, необходимо помнить о тщательном мониторинге и клиническом контроле больных, получающих внутривенные  $\beta$ -адреноблокаторы.

В Московском Государственном медико-стоматологическом университете изучены возможности применения Эсмолола в различных неотложных ситуациях (12). В результате работы отмечен высокий процент восстановления синусового ритма у больных с пароксизмами наджелудочковой тахикардии; периоперационно Эсмолол эффективно контролировал параметры гемодинамики (стабилизация АД, ЧСС).

В указанном исследовании препарат также применялся у 8 пациентов с гипертоническим кризом. Наряду с достоверным снижением

систолического АД, на фоне введения Эсмолола отмечено субъективное улучшение состояния, что проявлялось ослаблением или исчезновением симптоматики (головной боли, тошноты, дискомфорта за грудиной). Необходимо отметить, что Эсмолол уже достаточно давно показал свою эффективность в данном клиническом состоянии (26), являясь препаратом выбора при осложненных гипертонических кризах (27), особенно сочетающихся с тахикардией. При этом рекомендованная доза составляет 0,5 мг/кг/мин. в течение 1 мин., далее 0,05-0,3 мг/кг/мин. В таблице представлены данные при каких осложненных гипертонических кризах применяется Эсмолол.

Подводя итоги, можно сделать вывод, что кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор ультракороткого действия Эсмолол особенно привлекателен в лечении неотложных

состояний. Фармакокинетические характеристики Эсмолола позволяют считать его идеальным  $\beta$ -адреноблокатором для лечения острого ИМ (29). Практическими преимуществами Эсмолола являются возможность длительного многочасового введения и индивидуального титрования дозировок, а также быстрая (в течение 30 минут) обратимость эффекта и, соответственно, безопасность препарата (30).

Принимая во внимание тот факт, что возможности применения эсмолола при остром ИМ с острой сердечной недостаточностью (ОСН) не изучалась, нами планируется исследовать влияние терапии данным  $\beta$ -адреноблокатором на течение и прогноз заболевания у 60 пациентов с острым ИМ и ОСН (Killip I-II), которые будут разделены на две группы, одна из которых помимо стандартной терапии будет получать Эсмолол. 

### Список литературы:

- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Практическая кардиология. Москва. 1996 г. С.4.
- Helfman S.M., Gold M.I., DeLisser E.A., Herrington C.A. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? // *Anesth Analg.* 1991; 72: 482-486.
- Jacque J, Gold M, Grossnof D., et al. Does single bolus esmolol 2 minutes before intubation prevent tachycardia? // *Anesth Analg.* 1989; 68: S134.
- Трекова Н.А., Поплавский И.В. Современные аспекты применения селективного ультракороткого бета-адреноблокатора эсмолола в кардиоанестезиологии. М: Изд-во Московского государственного горного университета. 1999; 22-32.
- Kuhn-Regnier F., et al. Beta-blockade in 200 Coronary Bypass Grafting Procedures. // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 50: 164-167.
- Ommen S.R., Odell J.A., Stanton M.S. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. // *N Engl J Med.* 1997; 336: 1429-1434.
- Halter J.B., Pflug A.E., Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45: 936-944.
- Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A., Antman E.N. Prevention of supraventricular arrhythmia after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of randomized control trials. // *Circulation.* 1990; 84: 236-244.
- Kowey P.R., Taylor J.E., Rials S.J., Marinchak R.A. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. // *Am J Cardiol.* 1992; 69: 963-965.
- Gray R.G., Bateman T.M., Czer L.S.C., et al. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. // *JACC.* 1985; 5: 1451-1456.
- Balser J.R., Martinez E.A., Winters B.D., et al.  $\beta$ -adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. // *Anesthesiology.* 1998; 89: 1052-1059.
- Мартынов А.И., Верткин А.Л., Талибов О.Б. и др. Бета-блокатор ультракороткого действия бривиблок (эсмолол): результаты применения. Московский Медицинский Стоматологический Институт.
- Yusuf S., Peto R., Lewis J., et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. // *Progr Cardiovasc Dis.* 1985; 27: 335-371.
- Kirshenbaum J.M., Kloner R.A., Antman E.M., Braunwald E. Use of an ultra short-acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. // *Circulation.* 1985; 72: 873-880.
- Pfisterer M., Cox J.L., Granger C.B., et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA Alteplase for Occluded Coronary Arteries. // *J Am Coll Cardiol.* 1988; 32: 634-640.
- Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. // *Circulation.* 1991; 83: 422-437.
- Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). // *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 970-1062.
- Wallis D.E., Pope C., Littman W.J., et al. Safety and efficacy of esmolol for unstable angina pectoris. // *Am J Cardiol.* 1998; 62: 1033-1037.
- Barth C., Ojile M., Pearson A.C., et al. Ultra-short acting intravenous  $\beta$ -adrenergic blockade as add-on therapy in acute unstable angina. // *Am Heart J.* 1991; 121: 782-788.
- Hohnloser SH, Meinertz T, Klingeneben T. et al. // *Amer J Cardiol.* 1991; 67: 1319-1323.
- Kirshenbaum J.M., Kloner R.F., McGowan N., et al. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. // *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 773-780.
- Iskandrian A.S., Bemis C.E., Hakki A.H., et al. Effects of esmolol on patients with left ventricular dysfunction. // *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 225-231.
- Mooss A.N., Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. // *Ann Pharmacother.* 1994; 28: 701-703.
- Gold M.R., William G., Cocca-Spofford D., et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. // *CHEST.* 1991; 100: 1215-1218.
- Шалаев С.В., Бухвалов В.А., Петрик У.С., Шабалков Э.А. Опыт применения бета-адреноблокатора эсмолола у больных острым инфарктом миокарда, получающим тромболитическую терапию стрептокиназой. // *Кардиология.* 2002; 6: 4-7.
- Turlapaty P., Laddu A., Murthy S., et al. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta-blocker for acute critical care settings. // *Am Heart J.* 1987; 114: 866-885.
- Мартынов А.И. Российская врачебная газета. №31 (2001), С.8 (2).
- Barbier G.H., Shettigar U.R., Appunni D.O. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker esmolol. // *Int J Clin Pharmacol.* 1995; 33: 212-218.
- Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место  $\beta$ -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? // *ПМЖ.* 2002; 10: 4.