

Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилюттик С.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО β_1 -БЛОКАТОРА АТЕНОЛОЛА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Azovsky D.K., Lekmanov A.U., Pilyutik S.F.

USAGE OF SELECTIVE β_1 -BLOCKER ATENOLOL IN CHILDREN WITH A SEVERE BURN TRAUMA

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; G.N. Speransky Children's State Clinical Hospital No. 9, Health Department of Moscow

Резюме

Актуальность: гиперметаболический ответ, вызванный повышенным уровнем катехоламинов, сопровождается тяжелой ожоговой травмой, в свою очередь β -адреноблокаторы, снижая действие эндогенных катехоламинов, позволяют снизить нагрузку на миокард и уменьшают выраженность симптомов гиперметаболизма.

Цель исследования: определение возможности и безопасности применения β_1 -блокатора атенолола у детей в гипердинамическую фазу ожогового повреждения, сопровождающуюся тахикардией и артериальной гипертензией.

Материалы и методы: В проспективное открытое рандомизированное исследование включены 24 ребенка с ожоговой травмой на общей площади поверхности тела (ОПТ) от 30 до 80 %, сопровождающейся гипердинамическим типом гемодинамики (сердечный индекс ≥ 6 л/мин/м²), в возрасте от 6 до 18 лет, поступивших в ОРИТ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, с 1.01.11 по 31.12.15 года. Основная группа – в терапию добавлен селективный β_1 -блокатор атенолол в дозе 4 мг/кг/сут, и контрольная – интенсивная терапия без β -блокаторов. Продолжительность исследования 5 суток.

Результаты: В исследовании для этих целей был использован селективный β_1 -адреноблокатор атенолол, в зарубежных клиниках для данных целей применяют пропранолол. Нам удалось снизить ЧСС на 20–25 %, от исходного, но тенденция к тахикардии сохранялась в течение всего исследования. Наблюдалась нормализация АД, иУО и DO₂I, что в свою очередь свидетельствует об уменьшении явлений гиперметаболизма. Осложнений не наблюдалось.

Abstract

Relevancy: hypermetabolic response caused by the increased level of catecholamines accompanies a severe burn trauma, whereas β -adrenoblockers, decreasing the action of endogenous catecholamines, enable to reduce the load on the myocardium and decrease the pronounced symptoms of hypermetabolism.

Purpose of the study: determination of the possibility and safety of using β_1 -blocker of atenolol in children in hyperdynamic phase of the burn damage accompanied by tachycardia and arterial hypertension.

Materials and methods: the prospective open randomized study included 24 children with a burn trauma on the total body surface area (TBSA) from 30 to 80% accompanied by the hyperdynamic type of hemodynamics (cardiac index ≥ 6 l/min/m²) aged 6 to 18 admitted to the department of resuscitation and intensive therapy of G.N. Speransky Children's State Clinical Hospital No. 9, Moscow, from January 1, 11 to December 31, 15. Selective β_1 -blocker of atenolol at 4 mg/kg/day is added to the therapy of the basic group and intensive therapy without β_1 -blockers is intended for the control group. The study lasts 5 days.

Results: in the studies they used selective β_1 -blocker of atenolol and in foreign clinics they use propranolol for these purposes. We managed to decrease the heart rate for 20-25% of the initial one but the tendency to tachycardia preserved during the entire study. Recovery of arterial pressure, systolic output index and DO₂I was observed which indicates at the decrease of hypermetabolism. No complications were observed.

Заключение: применение атенолола является возможным и безопасным в дозе 4 мг/кг/сут, нормализует и стабилизирует показатели центральной гемодинамики без ущерба в доставке кислорода.

Ключевые слова: дети, ожоги, гиперкатаболизм, атенолол

Тяжёлая термическая травма характеризуется выраженным гиперметаболическим ответом, который прямо пропорционален тяжести ожогового повреждения [1, 2, 3]. Гиперметаболический ответ характеризуется увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), работы сердца, обмена веществ, липолиза и катаболизма белков, что приводит к потере мышечной массы и последующему увеличению

риска полиорганной недостаточности или смерти [4, 5]. Уровень катехоламинов в плазме увеличивается в 10–20 раз и сохраняется длительное время после травмы [6, 7].

Проведенные исследования показали, что калорические потребности у тяжелых ожоговых пациентов увеличиваются до 180% от нормы у взрослых [8] и детей [9].

Способность катехоламинов являться триггерами поддержания

гиперметаболического ответа была продемонстрирована Wilmore D.W. и его коллегами еще в 1974 году. В эти годы была выявлена основополагающая роль β -адренергических рецепторов в повышении артериального давления и скорости обмена веществ, увеличения ЧСС. Участие α -адренергических рецепторов в данных реакциях было исключено. При исследованиях была четко установлена роль катехоламинов в запуске гиперметаболического ответа. Эти ранние работы предполагали возможность снижения гиперметаболического ответа на ожоговую травму с помощью применения β -блокаторов [10]. Повышенный уровень катехоламинов, которые являются первичными медиаторами гиперметаболизма, сохраняется до 2 лет после ожогового повреждения [11]. Катехоламины усиливают работу сердечно-сосудистой системы, приводя к увеличению потребления кислорода миокардом и его гипоксии, тахикардии и повышению сократимости миокарда [12]. Гиперадренергиче-

Conclusion: usage of atenolol is possible and safe at the dose of 4 mg/kg/a day. It normalizes and stabilizes the central hemodynamics indices without prejudice to oxygen delivery.

Key words: burn, children, hypermetabolic, atenolol

ская реакция в ответ на тяжелую ожоговую травму распространяется не только на сердечно-сосудистую систему, но и приводит к нарушению обмена веществ, снижению мышечной массы и плотности костей, что в свою очередь затрудняет заживление ожоговых ран [13, 14].

История применения β -блокаторов начинается в 60-е годы XX века, когда впервые они были использованы при лечении стенокардии [15]. β -блокаторы классифицируются как неселективные (антагонисты β_1 - и β_2 -рецепторов), β_1 -селективные и α_1 -селективные адреноблокаторы. Кроме того, β -блокаторы различаются по растворимости в воде, объему распределения и, как следствие, биодоступностью и периодом полураспада. В дальнейшем применение β -блокаторов для контроля тахикардии у пациентов без ожогового повреждения после обширных операций продемонстрировало снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и летальности [16].

В острый период ожогового повреждения β -адреноблокаторы, снижая действие эндогенных катехоламинов, позволяют снизить нагрузку на миокард [17] и уменьшают выраженность симптомов гиперметаболизма [18, 19]. Клинически это проявляется в уменьшении тахикардии, снижении потребления кислорода миокардом у детей и взрослых [20].

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения селективного β_1 -блокатора атенолола у детей в гипердинамическую фазу ожогового повреждения, сопровождающуюся тахикардией и артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В проспективное открытое рандомизированное исследование включены 24 ребенка. Критериями включения являлись: выраженная тахикардия

Таблица 1. Характеристика больных

	Основная группа +β-блокаторы	Контрольная группа без β-блокаторов
Всего	12	12
Мальчики	8 (66,7%)	9 (75%)
Девочки	4 (33,3%)	3 (25%)
Возраст (лет)	11.42±1.01	10.58±1.07
Вес (кг)	42.3±4.8	39.8±4.7
Пов. тела (м ²)	1,29±1,01	1,31±0,9
Общая площадь ожогового повреждения (% ОППТ)	41.9±2.4	46.6±2.5

на фоне гипердинамического типа гемодинамики (сердечный индекс (СИ) ≥ 6 л/мин/м²) у детей с ожоговой травмой на общей площади поверхности тела (ОППТ) от 30 до 80%, возраст от 6 до 18 лет независимо от пола, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, с 1 января 2011 по 31 декабря 2015 года.

Критерии исключения: пациенты, доставленные более чем через 24 часа после травмы, пациенты с врожденными пороками сердца (до и после оперативного вмешательства), дети с указанием на нарушения ритма и проводимости в анамнезе.

Пациенты с помощью программы генератора случайной выборки распределялись на 2 группы. Основная группа – в комплексную интенсивную терапию добавлен селективный β_1 -блокатор атенолол в дозе 4 мг/кг/сут и контрольная группа – пациенты, получающие интенсивную терапию без β -блокаторов. Группы были сопоставимы (таблица 1). Начало терапии β -блокаторами в первые 24–48 часов после ожогового повреждения. Продолжительность исследования 5 суток.

Исследуемые показатели

Насыщение артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметрии (SpO_2), ЧСС непрерывно в течение всего срока наблюдения, систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление (дискретно с промежутком в 60 минут с расчетом среднего артериального давления (АДср) измеряли с помощью монитора Dreger Infinity (Германия). Расчет средних показателей ЧСС, АДс,

АДср проводили каждые 4 часа и сравнивали с принятыми номограммами у здоровых детей. За нормальный показатель принят показатель 50 центиля соответствующих таблиц.

Для оценки показателей центральной гемодинамики – индекса ударного объема (УО) и сердечного индекса (СИ) – использовали ультразвуковой аппарат USCOM (Австралия). Исследования проводились лежа на спине, в состоянии комфорта, без плача или возбуждения, в отсутствие болевого синдрома. Использован 2,2 МГц датчик из супрастернального доступа в проекции аортального клапана. Исследование проводили каждые 4 часа, выполняли три измерения с регистрацией среднего результата.

Расчетные показатели

Индекс доставки кислорода (рассчитывали как

$$DO2I = 1/34 \times Hb \times СИ \times (SpO_2 \div 100),$$

где 1,34 константа Гюфнера, Hb – уровень гемоглобина в г/л, СИ – сердечный индекс мл/мин/м², SpO_2 – % насыщения артериальной крови кислородом.

Статистический анализ

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и IBM SPSS 23.0 и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро – Уил-

Таблица 2. Исходные гемодинамические показатели

	ЧСС, уд.в 1 мин.	АДс, мм рт.ст.	АДср, мм рт.ст.	ИУО, мл/м ²	СИ, л/мин/м ²	DO2I, л/мин/м ²	P
Основная % нормы	143 (135;158) +85	142 (130;158) +23	101 (95;108) +26	78 (71;84) +34	6,3 (4,7;7,1) +40	861 (801;925) +21	p >0,05
Контроль % от нормы	145 (134;154) +83	139 (128;149) +20	99 (91;111) +23	75 (66;81) +29	6,2 (5,0;6,8) +37	848 (785;901) +19	p >0,05
Норма	77	115	80	58	4.5	709	

ка. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (σ) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей] (при распределении, отличном от нормального). Данные для качественных показателей представлены в виде абсолютных величин и доли в группе в процентах. При нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Для установления значимости различий между группами с ненормальным распределением по количественным признакам применялся непараметрический критерий Манна – Уитни (для двух независимых групп). Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед началом введения β_1 -блокатора атенолола не было значимых различий между показателями ЧСС, АДс, АДср, ИУО, СИ и DO2I в исследуемых группах (таблица 2).

Уровни ЧСС, АДс, АДср, ИУО, СИ и DO2I для обеих групп были одинаково увеличены. Средняя ЧСС в контрольной группе была 145 (134; 154) ударов в минуту, в основной – 143 (135; 158) удара в минуту, что превышало норму соответственно на 85% и 83%. Уровень систолического АД в основной группе составлял 142 (130; 158) мм рт. ст. на 23% выше возрастной нормы), в контрольной – 139 (128; 149) мм рт. ст. (превышает норму на 20%). Среднее АД в основной группе составляло 101 (95; 108) мм рт. ст., в контрольной – 99 (91; 111) мм рт. ст., что превышает возрастные нормы на 26% и 23% соответственно. Индекс ударного

объема составил в основной группе 78 (71; 84) мл/м² (+34% от нормы), в контрольной – 75 (66; 81) мл/м² (+29% от нормы). Сердечный индекс в основной группе был превышен на 40% от возрастной нормы и составлял 6,3 (4,7; 7,1) л/мин/м², в контрольной группе превышение на 37% – 6,2 (5,0; 6,8) л/мин/м². Индекс доставки кислорода в основной группе составил 861 (801; 925) мл/мин/м² (превышение на 21%), в контрольной – 848 (785; 901) л/мин/м² (увеличен на 19%).

Таким образом, у всех детей отмечены выраженные проявления гипердинамического циркуляторного ответа и несомненного состояния гиперметаболизма.

На фоне терапии атенололом мы наблюдали снижение по всем гемодинамическим показателям в основной группе, начиная с 24 часов после первого введения, с выходом на плато по окончании вторых суток терапии. Средние показатели ЧСС в основной группе со вторых по пятые сутки составили 115 (100; 119) ударов в 1 мин и далее оставались в этих пределах в течение последующих суток на-

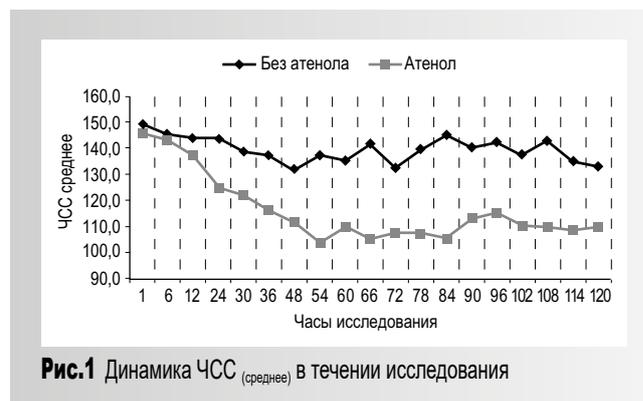


Рис.1 Динамика ЧСС (среднее) в течении исследования

Таблица 3. Средние гемодинамические показатели на 2–5 сутки исследования

	ЧСС, уд. в 1 мин.	АДс, мм рт. ст.	АДср, мм рт. ст.	иУО, мл/ м ²	СИ, л/мин/ м ²	DO ₂ I, л/мин/м ²	P
Основная	115 (100;119)	116 (102;122)	79 (70;82)	51 (46;57)	5,0 (3,8;5,8)	694 (670;730)	p ≤ 0,05
% нормы	+50	+1	+1	-12	+11	+3	
Контрольная	136 (130;142)	130 (126;139)	93 (85;99)	62 (51;70)	6,6 (6,1;6,9)	908 (854;951)	
% от нормы	+76	+13	+16	+7	+46	+28	
Норма	77	115	80	58	4.5	709	

блюдения (максимум превышения +50% от физиологической нормы). В контрольной группе ЧСС оставалась на уровне 136 (130; 142), что составляло +77% от возрастной нормы (рис. 1).

Показатель АДс и АДср в основной группе снизился до уровня возрастной нормы и составил 116 (102; 122) мм рт. ст. и 79 (70; 82) мм рт. ст. соответственно. В контрольной группе уровень АДс составил 130 (126; 139) (превышает норму на 13%), АДср составило 93 (85; 99) мм рт. ст. (превышение возрастной нормы на 16%). Индекс ударного объема в основной группе снизился на 12% от возрастной нормы и составил 51 (46; 57) мл/м², в контрольной группе он оставался повышенным – 62 (51; 70) мл/м² (превышение +7%). Сердечный индекс в основной группе снизился до 5,0 (3,8; 5,8) л/мин/м², в контрольной группе он еще более увеличился – до 6,6 (6,1; 6,9) л/мин/м² (превышение составило 46% от возрастной нормы). Индекс доставки кислорода в основной группе снизился до возрастной нормы – 694 (670; 730) л/мин/м², в контрольной группе мы наблюдали увеличение DO₂I до 908 (854; 951) л/мин/м².

По окончании исследования введение атенолола было продолжено в течение всего времени пребывания в отделении реанимации. Осложнений, связанных с применением атенолола, мы не наблюдали. К сожалению, не удалось достигнуть возрастных норм ЧСС, несмотря на стабилизацию показателей АДс, АДср, иУО и DO₂I.

Сводные данные и статистическая значимость показателей представлена в таблице № 3.

p ≤ 0,05 различия в основной и контрольной группах по исследуемым показателям признаны статистически значимыми.

Обсуждение

Таким образом, проведенные исследования у детей с тяжелой ожоговой травмой показали, что терапия с помощью селективного β₁-блокатора атенолола улучшает физиологические показатели сердечно-сосудистой системы в острый период ожогового повреждения и тем самым позволяет прервать гипердинамический ответ организма и сгладить проявления гиперметаболизма.

Гипердинамическая фаза начинается у детей в первые 24–48 часов после ожогового повреждения, значительно увеличивается частота сердечных сокращений, что приводит к уменьшению времени для наполнения желудочков и снижение объемов выброса. Сердечный выброс и потребность миокарда в кислороде, как правило, увеличиваются во время этой фазы. Добиться снижения проявлений сердечного стресса возможно за счет уменьшения ЧСС и сердечного выброса, при которых вероятность физиологического истощения миокарда значительно снижается.

Препараты из группы β-адреноблокаторов широко используются при лечении гипертонической болезни, стенокардии, аритмии. В педиатрии эти лекарства назначаются обычно при заболеваниях сердца, в кардиохирургической практике, при лечении гемангиом [21, 22, 23].

История применения β-блокаторов у пациентов с ожоговой травмой с целью снижения гиперкатаболизма и кардиального стресса имеет более чем 25-летнюю историю [24, 25, 26, 27, 28].

Введение атенолола, как известно по многим работам XX века, уменьшает потребление кислорода миокардом [29, 30, 31].

За рубежом для этих целей широко применяется пропранолол –неселективный β_{1,2}-антагонист

адренергических рецепторов, который обычно используется для уменьшения тахикардии и гипертензии путем предотвращения связывания катехоламинов с β -адренорецепторами. Эффект применения пропранолола у детей с ожогами был показан еще в 1988 году [31].

В нашем исследовании мы сочли возможным использовать для этих целей селективный β_1 -адреноблокатор атенолол. При этом удалось снизить ЧСС на 20–25%, несмотря на то что тенденция к тахикардии сохранялась у детей в течение всего исследования. На этом фоне наблюдалась нормализация артериального давления и доставки кислорода, что в свою очередь свидетельствует об уменьшении явлений гиперметаболизма. Эти положительные эффекты атенолола продемонстрировали клиническую значимость применения β_1 -блокаторов для снижения гипердинамического ответа у больных с обширными ожогами. В исследовании Herndon D.N. с соавт. было показано, что даже длительное применение неселективных β -блокаторов значительно снижает увеличенную частоту сердечных сокращений и уменьшает гиперметаболизм, предотвращает потерю костной массы, причем, несмотря на длительность применения, частота побочных эффектов была минимальной [33].

При назначении селективного β_1 -блокатора атенолола мы наблюдали безопасное уменьшение работы левого желудочка без снижения доставки

кислорода. Ни у одного больного мы не наблюдали случаев падения сердечной деятельности, брадикардии или бронхоспазма. В настоящее время в литературе нет опубликованных случаев данного вида осложнений у ожоговых больных, на что указывает и работа Williams F.N. с соавт. [34].

Необходимы дальнейшие исследования применения β -блокаторов у детей различных возрастных групп с тяжелой ожоговой травмой как для продолжения изучения влияния на развитие синдрома гиперметаболизма, так и для определения действия препарата на летальность и длительность нахождения в стационаре. Такого же мнения придерживаются и наши коллеги за рубежом [35].

Выводы:

1. Введение атенолола достоверно снижает и стабилизирует ЧСС на 20–25% от исходного уровня.

2. Применение атенолола приближает показатели АД, иУО, СИ и DO_2I к возрастным показателям.

3. Использование атенолола у детей с ожоговым повреждением является безопасным и не сопровождается осложнениями в виде брадикардии, сердечно-сосудистой недостаточности, а также бронхоспазма.

4. Применение атенолола в дозе 4 мг/кг/сут является безопасным у детей средней и старшей возрастной группы с обширными ожогами.

Литература

1. Reiss E., Pearson E., Artz C.P. The metabolic response to burns // J. Clin. Invest., 1956. Jan. Vol. 35. No. 1. P. 62–77.
2. Yu Y.M., Tompkins R.G., Ryan C.M., Young V.R. The metabolic basis of the increase of the increase in energy expenditure in severely burned patients // JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 1999. May – Jun. Vol. 23. No. 3. P. 160–168.
3. Rodriguez N.A., Jeschke M.G., Williams F.N., Kamolz L.P., Herndon D.N. Nutrition in burns: Galveston contributions // JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 2011. Nov. Vol. 35. No. 6. P. 704–714.
4. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Золкина И.В., Россаус П.А. Эффективность использования раствора глутамина у детей с тяжелой ожоговой и сочетанной травмой в отделении интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология, 2013. №1. С. 49–50.
5. Pereira C.T., Murphy K.D., Herndon D.N. Altering metabolism // J. Burn. Care Rehabil., 2005. May – Jun. Vol. 26. No. 3. P. 194–199. Review.
6. Herndon D.N., Tompkins R.G. Support of the metabolic response to burn injury // Lancet. 2004 Jun 5;363 (9424):1895–902 Review.
7. Jeschke M.G., Gauglitz G.G., Kulp G.A., et al. Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury PLoS One. 2011;6 (7):e21245

8. *Dickerson R.N., Gervasio J.M., Riley M.L., Murrell J.E., Hickerson W.L., Kudsk K.A., Brown R.O.* Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2002. Jan – Feb. Vol. 26. No. 1. P. 17–29.
9. *Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В.* Использование метода непрямой калориметрии в отделении интенсивной терапии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2011. №3. С. 3–7.
10. *Wilmore D.W., Aulick L.H.* Metabolic changes in burned patients // *Surg. Clin. North. Am.*, 1978. Dec. Vol. 58. No. 6. P. 1173–1187.
11. *Wilmore D.W., Long J.M., Mason A.D. Jr., Skreen R.W., Pruitt B.A. Jr.* Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury // *Ann. Surg.*, 1974. Oct. Vol. 180. No. 4. P. 653–669.
12. *Miniffee P.K., Barrow R.E., Abston S., Desai M., Herndon D.N.* Improved myocardial oxygen utilization following propranolol infusion in adolescents with postburn hypermetabolism // *J. Pediatr. Surg.*, 1989. Aug. Vol. 24. No. 8. P. 806–810; discussion 810–811
13. *Przkora R., Barrow R.E., Jeschke M.G., et al.* Body composition changes with time in pediatric burn patients // *J. Trauma.*, 2006. Vol. 60. P. 968–971.
14. *Pereira C., Murphy K., Jeschke M., et al.* Post burn muscle wasting and the effects of treatments // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2005. Vol. 37. P. 1948–1961.
15. *Prichard B.N.* Propranolol in the treatment of angina: a review. *Postgrad Med J.* 1976;52 Suppl 4:35–41.
16. *Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I.* Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery // *N. Engl. J. Med.*, 1996. Vol. 335. P. 1713–1720.
17. *Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E., Chinkes D.L., Wolfe R.R.* Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns // *N. Engl. J. Med.*, 2001. Oct. 25. Vol. 345. No. 17. P. 1223–1229.
18. *Novotny N.M., Lahm T., Markel T.A., Crisostomo P.R., Wang M., Wang Y., Ray R., Tan J., Al-Azzawi D., Meldrum D.R.* Beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence // *Shock.*, 2009. Feb. Vol. 3. No. 2. P. 113–119.
19. *Oberbeck R., van Griensven M., Nickel E., Tschernig T., Wittwer T., Pape H.C.* Influence of beta-adrenoceptor antagonists on hemorrhage-induced cellular immune suppression // *Shock.*, 2002. Oct. Vol. 1. No. 4. P. 331–335.
20. *Baron P.W., Barrow R.E., Pierre E.J., Herndon D.N.* Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children // *J. Burn. Care Rehabil.*, 1997. May – Jun. Vol. 18. No. 3. P. 223–227.
21. *Prey S., Voisard J.J., Delarue A., Lebbe G., Taïeb A., Leaute-Labreze C., Ezzedine K.* Safety of Propranolol Therapy for Severe Infantile Hemangioma // *JAMA*, 2016. Jan. 26. Vol. 315. No. 4. P. 413–415.
22. *Landis B.J., Ware S.M., James J., Shikany A.R., Martin L.J., Hinton R.B.* Clinical Stratification of Pediatric Patients with Idiopathic Thoracic Aortic Aneurysm // *J. Pediatr.*, 2015. Jul. Vol. 167. No. 1. P. 131–137.e1–5
23. *Buchhorn R.* Beta-Blockers in Children with Congenital Heart Disease Before a Corrective Procedure // *Rev. Recent. Clin. Trials*, 2014. Vol. No. 2. P. 61–63.
24. *Gore D.C., Honeycutt D., Jahoor F., Barrow R.E., Wolfe R.R., Herndon D.N.* Propranolol diminishes extremity blood flow in burned patients // *Ann. Surg.*, 1991. Vol. 213. P. 568–573.
25. *Morio B., Irtun O., Herndon D.N., Wolfe R.R.* Propranolol decreases splanchnic triacylglycerol storage in burn patients receiving a high-carbohydrate diet // *Ann. Surg.*, 2002. Vol. 236. P. 218–225.
26. *Barrow R.E., Wolfe R.R., Dasu M.R., Barrow L.N., Herndon D.N.* The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly // *Ann. Surg.*, 2006. Vol. 243. P. 115–120.
27. *Norbury W.B., Jeschke M.G., Herndon D.N.* Metabolism modulators in sepsis: propranolol // *Crit. Care Med.*, 2007. Vol. 35. P. 616–620.
28. *Baron P.W., Barrow R.E., Pierre E.J., Herndon D.N.* Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children // *J. Burn. Care Rehabil.*, 1997. Vol. 18. P. 223–227.
29. *Williams F.N., Herndon D.N., Kulp G.A., Jeschke M.G.* Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children // *Surgery*, 2011. Feb. Vol. 149. No. 2. P. 231–239.
30. *Ihlen H., Simonsen S., Welzel D.* Effect of adrenaline on myocardial oxygen consumption during selective and non-selective beta-adrenoceptor blockade: comparison of atenolol and pindolol // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1984. Vol. 27. No. 1. P. 29–34.

31. *Raptis S., Rosenthal J., Welzel D., Moulopoulos S.* Effects of cardioselective and non-cardioselective beta-blockade on adrenaline-induced metabolic and cardiovascular responses in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 198. Vol. 20. No. 1. P. 17–22.
32. *Herndon D.N., Barrow R.E., Rutan T.C., Minifee P., Jahoor F., Wolfe R.R.* Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients // *Ann. Surg.*, 1988. Vol. 208. P. 484–492.
33. *Herndon D.N., Rodriguez N.A., Diaz E.C., Hegde S., Jennings K., Mlcak R.P., Suri J.S., Lee J.O., Williams F.N., Meyer W., Suman O.E., Barrow R.E., Jeschke M.G., Finnerty C.C.* Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study // *Ann. Surg.*, 2012. Sep. Vol. 256. No. 3. P. 402–411.
34. *Williams F.N., Herndon D.N., Jeschke M.G.* The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response // *Clin. Plast. Surg.*, 2009. Oct. Vol. 36. No. 4. P. 583–596.
35. *Shan Chew E.C., Baier N., Lee J.H.* Do β -Blockers Decrease the Hypermetabolic State in Critically Ill Children With Severe Burns? // *Hosp. Pediatr.*, 2015. Aug. Vol. No. 8. P. 446–451.

Авторы

АЗОВСКИЙ Дмитрий Кириллович	Врач анестезиолог-реаниматолог, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Dmitry.azovskiy@gmail.com
ЛЕКМАНОВ Андрей Устинович	Доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», aulek@rambler.ru
ПИЛЮТИК Сергей Федорович	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», spilyutik@gmail.com