



Применение милринона при сердечной недостаточности у детей

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, А. В. АГАФОНОВА, К. В. ПШЕНИСНОВ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Сердечная недостаточность является одним из наиболее опасных жизнеугрожающих состояний у детей, требующих комплексного патогенетически обоснованного лечения, направленного на увеличение сердечного выброса.

Цель – анализ работ, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона при критических состояниях у детей.

Материалы и методы. В анализ включено 60 публикаций из реферативных баз данных PubMed и e-Library за период с 2018 по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: милринон, дети, сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, исход, milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome. После первичного изучения абстрактов из анализа были исключены 18 статей, в которых отсутствовал доступ к полному тексту, или они не содержали значимой информации с позиции клинической практики.

Результаты. Значительная часть работ посвящена сравнительному анализу терапевтических эффектов милринона и левосимендана в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств у детей, авторы которых в большинстве случаев полагают, что эти препараты сопоставимы как по исходам лечения, так и побочным эффектам. С одной стороны, результаты ряда исследований указывают на существенные преимущества милринона, применение которого способствует уменьшению концентрации лактата в крови, не сопровождается гипervолемией малого круга кровообращения, способствует поддержанию оптимальных показателей среднего артериального давления и сокращению продолжительности лечения в ОРИТ. С другой стороны, имеются данные о том, что применение милринона в периоперационном периоде может быть ассоциировано с повышением потребности в дополнительной дотации жидкости и увеличением частоты летальных исходов после операций у детей раннего возраста со сложными врожденными пороками сердца (ВПС).

Заключение. Милринон является препаратом выбора для лечения острой сердечной недостаточности у детей с ВПС в раннем послеоперационном периоде и у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией.

Ключевые слова: милринон, дети, новорожденные, сердечная недостаточность, острое повреждение почек, исход

Для цитирования: Александрович Ю. С., Агафонова А. В., Пшениснoв К. В. Применение милринона при сердечной недостаточности у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 115–123. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-115-123.

Milrinone in pediatric heart failure

Yu. S. ALEKSANDROVICH, A. V. AGAFONOVA, K. V. PSHENISNOV

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Introduction. Heart failure is one of the most dangerous life-threatening conditions in children, requiring complex pathogenetically based treatment aimed at increasing cardiac output.

The **objective** was to analyze publications devoted to assessing the effectiveness and safety of the use of milrinone in critical conditions in children.

Materials and methods. The analysis included 60 publications from the PubMed and e-library abstract databases for the period from 2018 to 2023. The search was carried out using the keywords: milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, and outcome. After the initial review of the abstracts, 18 articles were excluded from the analysis, if full text was not available or if they did not contain relevant information from a clinical perspective.

Results. A significant part of the work is devoted to a comparative analysis of the therapeutic effects of milrinone and levosimendan in the early postoperative period after cardiac surgery in children, the authors of which in most cases believe that these drugs are comparable both in terms of treatment outcomes and side effects. At the same time, the results of a number of studies indicate significant advantages of milrinone, the use of which helps to reduce the level of lactate in the blood, is not accompanied by hypervolemia of the pulmonary circulation, helps to maintain optimal values of average blood pressure and reduce the duration of treatment in the ICU. On the other hand, there is evidence that the use of milrinone in the perioperative period may be associated with an increased need for additional fluid supplementation and an increase in the frequency of deaths after surgery in young children with complex congenital heart defects (CHD).

Conclusion. Milrinone is the drug of choice for the treatment of acute heart failure in children with CHD in the early postoperative period and in newborns with persistent pulmonary hypertension.

Key words: milrinone, children, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome

For citation: Aleksandrovich Yu. S., Agafonova A. V., Pshenisnov K. V. Milrinone in pediatric heart failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 115–123. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-115-123.

ABSTRACT

Для корреспонденции:

Константин Викторович Пшениснoв
E-mail: Psh_K@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, в основе которого лежит снижение сократительной способности миокарда на фоне дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных механизмов, проявляющийся симптомами респираторного дистресса (одышка) и недостаточности кровообращения

(периферические отеки, тахикардия, утомляемость), вплоть до кардиогенного шока [2–5, 28].

Актуальность проблемы ОСН обусловлена широкой распространенностью, высокой частотой неблагоприятных исходов, значительными трудностями в диагностике и терапевтической коррекции. По данным различных авторов, летальность при СН у детей достаточно высока и может достигать 7–26% [15, 35].

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания на протяжении длительного времени занимают лидирующее место в структуре смертности населения по всему миру. Согласно оценке E. J. Benjamin et al. (2019), к 2030 г. в Америке более 8 млн человек (1 из каждых 33) будут иметь сердечную недостаточность, при этом прогнозируемая смета расходов на их лечение составит \$160 млрд [9].

В США среди детей в возрасте до 18 лет ежегодно регистрируется свыше 7 тыс. случаев остановки сердца вне больницы, а около 40 тыс. младенцев в год рождаются с сердечно-сосудистыми аномалиями. Наиболее распространенными причинами внезапной смерти у молодых спортсменов является гипертрофическая кардиомиопатия (36%), аномалии коронарных артерий (19%), миокардит (7%), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (5%), болезнь коронарных артерий (4%) и сотрясение сердца (3%) [29, 44].

ОСН у детей является мультифакториальным клиническим синдромом и может стать осложнением широкого спектра кардиальных и экстракардиальных патологических состояний, среди которых наиболее распространенными являются врожденные пороки сердца (ВПС), кардиомиопатии, инфекционные и воспалительные заболевания, онкологические процессы, метаболические нарушения, заболевания почек и дефицит питания [6].

Наиболее опасными проявлениями ОСН являются синдром малого сердечного выброса и кардиогенный шок, которые возникают вследствие систолической дисфункции миокарда, увеличения преднагрузки и постнагрузки, десинхронизации работы предсердий и желудочков [5, 19, 37]. Синдром малого сердечного выброса и кардиогенный шок служат абсолютными показаниями для назначения инотропных и вазоактивных препаратов, улучшающих сократительную способность миокарда и уменьшающих постнагрузку [4, 5].

Применение инотропных препаратов в педиатрии связано со значительным количеством трудностей и ограничений, к числу которых можно отнести особенности гемодинамического профиля пациентов детского возраста, требующие более дифференцированного подхода к выбору лекарственных средств, а также отсутствие масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), убедительно свидетельствующих об эффективности и безопасности использования препаратов этой группы у детей [46].

В настоящее время в интенсивной терапии критических состояний как у взрослых, так и у детей накоплен значительный опыт применения катехоламинов, обладающих несомненными преимуществами при лечении рефрактерной артериальной гипотензии, однако они не лишены недостатков, самыми опасными из которых являются чрезмерная вазоконстрикция, высокая частота нарушений ритма и тахифилаксия [1]. Наиболее часто в

педиатрической практике используют адреналин, норадреналин и дофамин. Обладая активностью в отношении α - и β -адренорецепторов, определяющей их мощнейшие вазоконстрикторные свойства и инотропное действие, они незаменимы в ситуациях, когда систолическая дисфункция миокарда и периферическая вазодилатация присутствуют одновременно (например, при септическом шоке), однако, следует помнить об их побочных эффектах, к которым относятся транзиторное повышение концентрации глюкозы и лактата в крови, обусловленные стимуляцией β -рецепторов в печени, мышцах и поджелудочной железе, угнетение иммунного ответа с возможной избыточной пролиферацией бактерий, а также чрезмерная вазопрессорная активность, что ограничивает их применение и свидетельствует о необходимости более широкого внедрения в клиническую практику препаратов с выраженным инодилаторным эффектом [34].

Одним из таких лекарственных средств является милринон, разработанный в 1980-х гг., представляющий собой бипиридиновый, некатехоламиновый инотропный препарат с инодилатирующими свойствами. Механизм его действия обусловлен блокированием фосфодиэстеразы III типа, что предотвращает распад цАМФ, увеличивая активность протеинкиназы А и фосфорилирование ионных каналов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Этот механизм лежит в основе увеличения доступности кальция в саркомере миоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению сократительной способности миокарда [12]. Увеличение обратного захвата кальция саркоплазматическим ретикулумом способствует более выраженной релаксации миокарда с улучшением диастолической функции [7, 20, 23–24]. Помимо положительного инотропного и лузитропного действия, милринон обладает инодилатирующими свойствами, которые также достигаются за счет повышения уровня цАМФ в гладкой мускулатуре сосудов и элиминации кальция из миоцитов сосудистой стенки, что приводит к вазодилатации [7].

Имеющиеся в литературе данные о применении милринона в терапии ОСН у взрослых достаточно противоречивы и свидетельствуют как о наличии существенных преимуществ, так и значительных недостатков у данного препарата [22, 32]. В большинстве случаев милринон применяется у пациентов с ОСН при адекватном систолическом АД (САД): более 85 мм рт. ст., в то время как при более низком САД милринон рекомендуется использовать в комбинации с вазопрессорами (например, норадреналин) для предотвращения критического снижения АД. Одним из преимуществ милринона является то, что его эффекты не связаны с блокированием β -рецепторов, поэтому ему отдается предпочтение при лечении пациентов, длительно получающих β -адреноблокаторы [24]. Метаанализ, оценивающий эффективность применения милринона и добутамина у 21 106 пациентов с острой СН, установил,

что использование милринона было ассоциировано с более низкими показателями летальности, при этом различий в частоте развития аритмий, артериальной гипотензии, острого повреждения почек, применения заместительной почечной терапии, длительности искусственной вентиляции легких и продолжительности лечения в стационаре выявлено не было [13].

В то же время хорошо известны и побочные эффекты милринона, включая системную гипотензию и аритмию. В исследовании PROMISE еще в 1991 г. был сделан вывод о том, что применение милринона у пациентов с клинически выраженной СН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, было связано с увеличением смертности и частоты повторных госпитализаций. Учитывая относительно длительный период полувыведения (2,0–2,5 часа) и элиминацию метаболитов через почки, применение милринона при остром почечном повреждении или риске его развития также должно быть ограничено [33].

Результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона весьма немногочисленны и также достаточно противоречивы, что и явилось основанием для данной работы.

Цель исследования – анализ публикаций, посвященных оценке эффективности и безопасности применения милринона при критических состояниях у детей.

Материалы и методы

В анализ включено 60 публикаций из реферативных баз данных PubMed и e-Library за период с 2018 по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: милринон, дети, сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, исход, milrinone, pediatric, neonate, heart failure, acute renal injury, outcome. После первичного изучения абстрактов из анализа было исключено 18 статей, в которых отсутствовал доступ к полному тексту или они не содержали значимой информации с позиций клинической практики.

Результаты

Сведения о применении милринона в педиатрии и неонатологии в настоящее время весьма ограничены. В литературе представлены данные немногочисленных исследований, посвященных применению милринона в терапии персистирующей легочной гипертензии у новорожденных и синдрома малого сердечного выброса после кардиохирургических вмешательств [26].

A. Cavigelli-Brunner et al. (2018) оценили эффективность и безопасность добутамина и милринона в рамках рандомизированного клинического пилотного исследования, в которое были включены 50 детей, перенесших кардиохирургические вмеша-

тельства. Авторы пришли к заключению, что добутамин и милринон безопасны, хорошо переносятся и одинаково эффективны в профилактике синдрома малого сердечного выброса в детской кардиохирургии. Гемодинамический эффект препаратов был сопоставим, поэтому при отсутствии осложнений с экономической точки зрения целесообразнее использовать добутамин, однако милринон способствовал более выраженному уменьшению постнагрузки [16].

P. Nag et al. (2023), оценивая эффективность левосимендана и милринона в профилактике синдрома малого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде после устранения дефектов межжелудочковой перегородки у детей с явлениями легочной гипертензии установили, что в группе, где использовали левосимендан, среднее артериальное давление при отключении аппарата искусственного кровообращения, после перевода в ОРИТ, а также через 3 и 6 часов после операции было значительно ниже. Длительность ИВЛ и продолжительность лечения в ОРИТ были существенно выше у детей, где применяли левосимендан. Различий в летальности и сократительной способности миокарда левого/правого желудочка выявлено не было. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, перенесших операцию по устранению дефекта межжелудочковой перегородки с явлениями легочной гипертензии, левосимендан не обладает никакими дополнительными преимуществами по сравнению с милриноном [31].

K. I. Gutiérrez-Riveroll et al. (2022), сравнив клинико-лабораторные показатели в послеоперационном периоде у 19 детей после хирургического лечения тетрады Фалло, установили, что среднее АД в группе детей, где применяли левосимендан, было значительно более высоким по сравнению с пациентами, где использовали милринон, как в интраоперационном периоде, так и сразу после окончания операции. Кроме того, в группе левосимендана отмечались более низкие уровни лактата и высокие – почасового диуреза. Полученные данные свидетельствуют о преимуществах левосимендана и демонстрируют его положительные эффекты в профилактике синдрома малого сердечного выброса в послеоперационном периоде [25].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 2020 г. с целью определения дифференциального влияния интраоперационного введения милринона по сравнению с левосименданом на функцию миокарда после кардиохирургических вмешательств, включало младенцев в возрасте от 1 до 12 месяцев с диагнозами «дефект межжелудочковой перегородки», «полный дефект атриовентрикулярной перегородки» или «тетрада Фалло», которым была выполнена корректирующая операция с применением искусственного кровообращения. В ходе исследования были оценены показатели функции левого и правого желудочков. Установлено, что на следующий день после операции изменения

продольной деформации левого желудочка были более выраженными как в группе милринона, так и левосимендана (33 и 39% соответственно), однако статистически значимые различия между группами отсутствовали. В обеих группах бивентрикулярная продольная деформация приблизилась к предоперационным значениям при выписке из стационара. Была продемонстрирована корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и изменениями продольной деформации левого желудочка в первый день после операции. Установлено, что эффекты левосимендана и милринона на функцию миокарда в детской кардиохирургии являются сопоставимыми и не имеют статистически значимых различий [42].

Е. М. Thorlacius et al. (2021) оценили уровень биомаркеров повреждения миокарда (тропонин Т, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, NT-proBNP) у 70 младенцев в возрасте 1–12 месяцев с диагнозами «дефект межжелудочковой перегородки», «полный атриовентрикулярный канал» или «тетрада Фалло», перенесших корректирующие операции с искусственным кровообращением и получавших нагрузочную дозу левосимендана или милринона до подключения аппарата искусственного кровообращения с последующей инфузией в течение 26 часов. Установлено, что значимая разница в уровне маркеров повреждения миокарда в зависимости от используемого препарата отсутствовала, что свидетельствует о сопоставимости эффектов левосимендана и милринона [41].

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 106 детей, перенесших операцию Фонтена, оценивалось влияние периоперационного введения несиритида или милринона на течение раннего послеоперационного периода и нейрогормональный профиль детей. Существенных различий в длительности лечения в стационаре в течение 30 дней после операции между группами выявлено не было. Также группы существенно не различались по сердечному индексу, частоте развития аритмий, пиковой концентрации лактата, инотропному индексу, диурезу, продолжительности искусственной вентиляции легких, длительности лечения в ОРИТ и побочным эффектам препаратов. Авторы пришли к заключению, что эмпирическое назначение несиритида или милринона не оказывает отчетливого положительного влияния на течение раннего послеоперационного периода после операции Фонтена [18].

В исследовании R. Soliman et al. (2018), куда вошло 116 детей, перенесших операцию Фонтена, сравнивалось влияние двух различных режимов инфузии милринона на гемодинамику и сатурацию кислородом артериальной крови. В первой группе пациентов его назначали в дозе $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ на этапе инициации искусственного кровообращения, а во второй – в дозе насыщения 50 мкг/кг в течение 10 мин перед отключением аппарата ис-

кусственного кровообращения. После операции в обеих группах проводилась постоянная инфузия в дозе $0,5\text{--}0,75 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Раннее применение милринона способствовало уменьшению центрального венозного давления и транспульмонального градиента, снижало потребность в фармакологической поддержке, способствовало увеличению сердечного индекса, сатурации кислородом артериальной крови и уменьшению длительности лечения в ОРИТ [39].

В то же время K. Saengsin et al. (2023) установили, что применение милринона в послеоперационном периоде у детей после радикальной коррекции тетрады Фалло ассоциировано с увеличением объема волемической нагрузки в первые 72 часа после операции и более длительным временем, необходимым на устранение тахикардии (различия между группами были статистически значимыми через 12 часов после операции). Кроме этого, было выявлено, что назначение милринона не сопровождается увеличением сердечного выброса и артериально-венозной разницы по сатурации крови. Отмечена прямая корреляционная зависимость между кумулятивной дозой милринона в послеоперационном периоде и объемом вводимой жидкости в первые 72 часа после операции ($r = 0,20$; 95% ДИ = $0,01\text{--}0,38$; $p = 0,036$). На основании регрессионного анализа продемонстрировано, что на каждые $1\,000 \text{ мкг/кг}$ милринона (эквивалентно $\sim 0,25 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 72 часов), полученного в первые 72 часа после операции, по данным расчетов дополнительно было введено $11,0$ (95% ДИ, $0,6\text{--}21,4$) мл/кг жидкости. Авторы сделали заключение, что использование милринона в течение первых 72 часов после радикальной коррекции тетрады Фалло ассоциировано с более частым введением болюсов жидкости в зависимости от дозы, длительно сохраняющейся тахикардией и артериальной гипотензией, но не сопровождается улучшением сердечного выброса [36].

Е. М. Thorlacius et al. (2019) в рамках проспективного РКИ оценили эффективность левосимендана по сравнению с милриноном в профилактике острого повреждения почек у младенцев после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением. В исследовании приняли участие 72 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев с диагнозами: «тетрада Фалло», «полный атриовентрикулярный канал» и «нерестриктивный дефект межжелудочковой перегородки», перенесшие радикальное хирургическое вмешательство. Статистически значимых различий в уровне креатинина в плазме крови после операции выявлено не было, частота острого повреждения почек в течение 48 часов в группе левосимендана составила 46,9%, а в группе милринона – 39,5%, что также было не значимо. Авторы пришли к заключению, что левосимендан не снижает риск развития острого повреждения почек у младенцев после тотальных корригирующих операций на сердце по сравнению с милриноном [40].

В исследовании A. G. Beshish et al. (2023), куда вошло 375 детей с синдромом гипоплазии левых

отделов сердца, установлено, что использование милринона, независимо от его дозы способствует выраженному снижению уровня лактата в крови через 12 часов от начала терапии. Значимых различий по систолическому АД между группами выявлено не было. Авторы полагают, что введение милринона у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и явлениями гиперволемии малого круга кровообращения перед операцией Норвуда хорошо переносится, способствует уменьшению степени выраженности гиперлактатемии и не сопровождается явлениями системной гипоперфузии и перегрузки малого круга кровообращения [10].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает работа A. Willems et al. (2023), в которой была предпринята попытка оценить эффективность двух схем гемодинамической поддержки (эпинефрин + добу-тамин и эпинефрин + милринон) после коррекции сложных ВПС у детей. В качестве критериев оценки использовали такие показатели как летальность, наличие дыхательной недостаточности, длительной инотропной поддержки или острого повреждения почек. Установлено, что в группе детей, получавших адреналин в сочетании с милриноном, имели место более высокие показатели внутрибольничной летальности (3 против 0%), дыхательной недостаточности (28% против 12%) и длительной инотропной поддержки (71% против 35%). Авторы сделали заключение, что у детей младшего возраста инфузия эпинефрина с милриноном в раннем послеоперационном периоде ассоциирована с более высокой частотой послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с добутамином [45].

N. K. Barnwal et al. (2017) оценили эффективность послеоперационного применения трех вариантов дозирования милринона у детей с легочной гипертензией, перенесших операцию на открытом сердце. Все пациенты получали милринон в дозе насыщения 50 мкг/кг во время согревания на этапе отключения от аппарата искусственного кровообращения, далее все дети были разделены на три группы: 1-я группа (низкие дозы) – инфузия милринона со скоростью 0,375 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, 2-я группа (средние дозы) – 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹, 3-я группа (высокие дозы) – 0,75 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ в течение 24 часов. Установлено, что применение низких доз милринона (0,375 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹) столь же эффективно как инфузия препарата в средних и высоких дозах. Артериальная гипотензия, требующая назначения больших доз вазопрессоров, чаще всего возникала при инфузии милринона в высоких дозах, в то время как при использовании низких доз препарата она зарегистрирована не была [8].

В исследовании A. Giacccone et al. (2017), куда вошла небольшая группа из шести младенцев со сроком гестации более 34 недель и менее 10 дней жизни, была предпринята попытка описать фармакокинетику и фармакодинамику милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией, изучено влияние возраста на дозу

милринона. Милринон назначали по двум схемам: 1 – доза насыщения 20 мкг/кг внутривенно болюсно, затем постоянная инфузия в дозе 0,2 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹; 2 – доза насыщения 50 мкг/кг внутривенно болюсно, затем 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Главным ограничением этого исследования явился небольшой размер выборки, который оказался недостаточным для проведения статистической обработки фармакодинамических показателей. Несмотря на это, сообщалось, что ни в одной из групп дозирования не наблюдалось проблем с безопасностью препарата. На основании проведенных наблюдений сделано заключение о том, что клиренс милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией снижен и может зависеть от возраста [21].

В результате проведенного рандомизированного клинического исследования, посвященного эффективности ингаляционного и инфузионного введения милринона у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией, в которое был включен 31 младенец, установлено, что после введения милринона наблюдалось значительное снижение пикового систолического и среднего давления в легочной артерии в обеих группах, при этом статистически значимые различия отсутствовали. Межгрупповые различия в показателях среднего систолического артериального давления до и после лечения также отсутствовали, однако диастолическое АД было значительно ниже в группе, где препарат вводили внутривенно. Авторы полагают, что ингаляционное введение милринона так же эффективно по сравнению с постоянной инфузией при лечении новорожденных с персистирующей легочной гипертензией. Инфузия и ингаляция милринона демонстрируют схожую безопасность [17].

В систематическом обзоре, посвященном изучению гемодинамических эффектов милринона у детей, куда были включены 6 исследований с участием 791 пациента, продемонстрировано, что препарат обладает положительными гемодинамическими эффектами, включающими в себя увеличение сердечного выброса и фракции выброса левого желудочка, снижение систолического давления в правом желудочке и уменьшение концентрации лактата в плазме крови [27].

В метаанализе F. Y. Matsushita et al. (2024), включавшем 41 исследование, оценивающее эффекты милринона на функцию сердца у детей, установлено его благотворное влияние на сократительную способность миокарда, что, вероятнее всего, связано со снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Продemonстрировано, что милринон может не оказывать значимого инотропного эффекта, поэтому его терапевтическое действие, в первую очередь, обусловлено снижением постнагрузки как в системном, так и в малом кругах кровообращения, хотя в последнем это выражено в меньшей степени [30].

Метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности применения милринона для

лечения сердечной недостаточности, вызванной тяжелой пневмонией у детей с ВПС, объединивший данные восьми РКИ с участием 680 детей, показал, что общая эффективная частота сердечных сокращений и фракция выброса левого желудочка была выше, а время до стабилизации частоты сердечных сокращений было меньше в группе милринона по сравнению с контрольной группой. Время до купирования явлений респираторного дистресса у детей, где использовали милринон, было значительно меньше по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий в частоте побочных реакций между группами выявлено не было. Авторы полагают, что милринон может быть полезен для устранения явлений сердечной недостаточности у детей с ВПС, осложнившимися тяжелой пневмонией [38].

В 2021 г. проведен сетевой метаанализ, посвященный изучению эффективности применения фармакологических препаратов и немедикаментозных методов лечения, используемых для профилактики острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств у детей. Были изучены данные 20 двусторонних рандомизированных клинических исследований, опубликованных в период с 2000 по 2020 гг., в которых приняли участие 2 339 пациентов. Анализ вероятности кумулятивного ранжирования показал, что применение милринона (76%) было связано с наименьшим риском острого повреждения почек в сравнении дексметомидином (70%), левосименданом (70%), аминофиллином (59%), нормотермическим искусственным кровообращением (57%) и дистанционным ишемическим preconditionированием (55%) [43].

В настоящее время имеются программы, разработанные крупными детскими кардиологическими клиниками, предусматривающие непрерывную инфузию милринона на дому пациентам с компенсированной сердечной недостаточностью, которым предстоит трансплантация сердца [11]. Возможность амбулаторного внутривенного применения

милринона свидетельствует о безопасности и эффективности данного препарата в качестве временной меры в период ожидания пересадки сердца.

S. Brown et al. (2023), оценив безопасность и эффективность длительного применения милринона у детей (более 7 дней) с декомпенсированной сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией, установили, что средняя продолжительность инфузии милринона составила 27 дней (10–50), при этом никаких побочных эффектов и осложнений зарегистрировано не было, а функция сердца восстановилась на 60%.

Таким образом, длительная инфузия милринона безопасна и эффективна при острой декомпенсации дилатационной кардиомиопатии у детей. В сочетании со стандартными методами лечения сердечной недостаточности она может способствовать восстановлению функции сердца, снижая потребность в механической поддержке гемодинамики или трансплантации сердца [14].

Выводы

1. Милринон является препаратом выбора для инотропной поддержки при острой сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде и у новорожденных с тяжелым течением персистирующей легочной гипертензии.

2. Назначение милринона особенно оправдано при наличии явлений системной гипоперфузии на фоне приемлемых показателей артериального давления.

3. При наличии синдрома малого сердечного выброса или кардиогенного шока, сопровождающихся стойкой артериальной гипотензией, милринон целесообразно назначать в комбинации с другими катехоламинами, обладающими вазоконстрикторным эффектом.

4. Оптимальная доза милринона находится в диапазоне 0,375 – 0,5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Голомидов А. В., Задворнов А. А., Иванова А. А. и др. Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – pro и contra // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 84–93. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.
2. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37.
3. Жиров И. В., Насонова С. Н., Халилова У. А. и др. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 10. – С. 750–755.
4. Интенсивная терапия при врожденных пороках сердца у детей: руководство / под ред. П. Шаха; пер. с англ. под ред. К. В. Пшениснова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с.

REFERENCES

1. Golomidov A. V., Zadvornov A. A., Ivanova A. V. et al. Levosimendan in pediatric and neonatal practice – pro and contra. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 3, pp. 84–93. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.
2. Eremenko A. A. Pharmacological therapy of acute heart failure: what is available now and what is expected in future. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 29–37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37.
3. Zhirov I. V., Nasonova S. N., Khalilova U. A. et al. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 10, pp. 750–755. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200980.
4. Intensive care in pediatric congenital heart disease: a guide / eds by P. Shah; transl. from eng., eds by K.V. Pshenisnov. M., GJeOTAR-Media, 2023, 288 p. (In Russ.)

5. Пшениснoв К. В., Александрoвич Ю. С. Интенсивная терапия в детской кардиологии и кардиохирургии. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 208 с.
6. Ahmed H., VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358.
7. Ayres J. K., Maani C. V. Milrinone // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/> (accessed: 10.06.24).
8. Barnwal N. K., Umbarkar S. R., Sarkar M. S. et al. Randomized comparative study of intravenous infusion of three different fixed doses of milrinone in pediatric patients with pulmonary hypertension undergoing open heart surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 318–322. DOI: 10.4103/aca.ACA_231_16.
9. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Beshish A. G., Aljiffry A., Aronoff E. et al. Milrinone for treatment of elevated lactate in the pre-operative newborn with hypoplastic left heart syndrome // *Cardiol Young.* – 2023. – Vol. 33, № 9. – P. 1691–1699. DOI: 10.1017/S1047951122003171.
11. Birnbaum B. F., Simpson K. E., Boschert T. A. et al. Intravenous home inotropic use is safe in pediatric patients awaiting transplantation // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 64–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001528.
12. Bistola V., Arfaras-Melainis A., Polyzogopoulou E. et al. Inotropes in acute heart failure: from guidelines to practical use: therapeutic options and clinical practice // *Card Fail Rev.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 133–139. DOI: 10.15420/cfr.2019.11.2.
13. Biswas S., Malik A. H., Bandyopadhyay D. et al. Meta-analysis comparing the efficacy of dobutamine versus milrinone in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock // *Curr ProblCardiol.* – 2023. – Vol. 48, № 8. – P. 101245. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101245.
14. Brown S., Nolan O., Poole E. et al. Long-term milrinone therapy in children with dilated cardiomyopathy // *Acta Paediatr.* – 2023. – Vol. 112, № 6. – P. 1298–1303. DOI: 10.1111/apa.16738.
15. Burstein D. S., Shamszad P., Dai D. et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults // *Am Heart J.* – 2019. – Vol. 209. – P. 9–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.010.
16. Cavigelli-Brunner A., Hug M. I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 619–625. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
17. Choobdar F. A., Shahhosseini P., Vahedi Z. et al. Comparison of the efficacy of inhaled versus infused milrinone in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn in resource-limited settings: A randomized clinical trial // *Pediatr Pulmonol.* – 2023. – Vol. 58, № 7. – P. 2132–2139. DOI: 10.1002/ppul.26451.
18. Costello J. M., Dunbar-Masterson C., Allan C. K. et al. Impact of empiric nesiritide or milrinone infusion on early postoperative recovery after Fontan surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 596–604. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001312.
19. DesJardin J. T., Teerlink J. R. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 676–686. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab047.
20. Fredholm M., Jörgensen K., Houltz E. et al. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography – a randomised trial // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2018. – Vol. 62, № 9. – P. 1246–1254. DOI: 10.1111/aas.13170.
21. Giaccone A., Zuppa A. F., Sood B. et al. Milrinone pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 8. – P. 749–758. DOI: 10.1055/s-0036-1597996.
22. Gibson L. E., Chang M. G., Berra L. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 22. – P. 2108. DOI: 10.1056/NEJMc2114890.
23. Ginwalla M., Tofovic D. S. Current status of inotropes in heart failure // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 601–616. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.06.010.
24. Gustafsson F., Damman K., Nalbantgil S. et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25, № 4. – P. 457–468. DOI: 10.1002/ehf.2814.
5. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Intensive care in pediatric cardiology and cardiac surgery. A guide for physicians. M., GJeOTAR-Media, 2024, 208 p. (In Russ.)
6. Ahmed H., Vander Pluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358.
7. Ayres J.K., Maani C.V. Milrinone. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/> (accessed: 10.06.24).
8. Barnwal N.K. Umbarkar S.R., Sarkar M.S. et al. Randomized comparative study of intravenous infusion of three different fixed doses of milrinone in pediatric patients with pulmonary hypertension undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth.*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 318–322. DOI: 10.4103/aca.ACA_231_16.
9. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Beshish A.G., Aljiffry A., Aronoff E. et al. Milrinone for treatment of elevated lactate in the pre-operative newborn with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*, 2023, vol. 33, no. 9, pp. 1691–1699. DOI: 10.1017/S1047951122003171.
11. Birnbaum B.F., Simpson K.E., Boschert T.A. et al. Intravenous home inotropic use is safe in pediatric patients awaiting transplantation. *Circ Heart Fail*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 64–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001528.
12. Bistola V., Arfaras-Melainis A., Polyzogopoulou E. et al. Inotropes in acute heart failure: from guidelines to practical use: therapeutic options and clinical practice. *Card Fail Rev*, 2019, vol. 5, no. 3, pp. 133–139. DOI: 10.15420/cfr.2019.11.2.
13. Biswas S., Malik A.H., Bandyopadhyay D. et al. Meta-analysis comparing the efficacy of dobutamine versus milrinone in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock. *Curr ProblCardiol*, 2023, vol. 48, no. 8, pp. 101245. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101245.
14. Brown S., Nolan O., Poole E. et al. Long-term milrinone therapy in children with dilated cardiomyopathy. *Acta Paediatr*, 2023, vol. 112, no. 6, pp. 1298–1303. DOI: 10.1111/apa.16738.
15. Burstein D.S., Shamszad P., Dai D. et al. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults. *Am Heart J*, 2019, vol. 209, pp. 9–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.010.
16. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, vol. 19, no. 7, pp. 619–625. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
17. Choobdar F.A., Shahhosseini P., Vahedi Z. et al. Comparison of the efficacy of inhaled versus infused milrinone in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn in resource-limited settings: A randomized clinical trial. *PediatrPulmonol*, 2023, vol. 58, no. 7, pp. 2132–2139. DOI: 10.1002/ppul.26451.
18. Costello J.M., Dunbar-Masterson C., Allan C.K. et al. Impact of empiric nesiritide or milrinone infusion on early postoperative recovery after Fontan surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Heart Fail*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 596–604. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001312.
19. DesJardin J.T., Teerlink J.R. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 676–686. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab047.
20. Fredholm M., Jörgensen K., Houltz E. et al. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography – a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, vol. 62, no. 9, pp. 1246–1254.
21. Giaccone A., Zuppa A.F., Sood B. et al. Milrinone pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*, 2017, vol. 34, no. 8, pp. 749–758. DOI: 10.1055/s-0036-1597996.
22. Gibson L.E., Chang M.G., Berra L. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 2021, vol. 385, no. 22, pp. 2108. DOI: 10.1056/NEJMc2114890.
23. Ginwalla M., Tofovic D.S. Current status of inotropes in heart failure. *Heart Fail Clin*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 601–616.
24. Gustafsson F., Damman K., Nalbantgil S. et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 457–468. DOI: 10.1002/ehf.2814.

25. Gutiérrez-Riveroll K. I., Mejía Picazo H. J., Dosta-Herrera J. J. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot [Levosimendan for preventing low output syndrome in pediatric patients with correction of tetralogy of Fallot] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 304–314. PMID: 35763357.
26. Lone A. M., Kanthimathinathan H. K. Milrinone in pediatric heart failure and pulmonary hypertension: Is meta-analysis the answer? // *Eur J Pediatr.* – 2024. – Vol. 183, № 3. – P. 1473–1474. DOI: 10.1007/s00431-023-05402-5.
27. Loomba R. S., Dorsey V., Villarreal E. G. et al. The effect of milrinone on hemodynamic and gas exchange parameters in children // *Cardiol Young.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 55–61. DOI: 10.1017/S1047951119002865.
28. Marinescu M. C., Oprea V. D., Munteanu S. N. et al. Carbohydrate Antigen 125 (ca 125): a novel biomarker in acute heart failure // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 14, № 8. – P. 795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
29. Martin S. S., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association // *Circulation.* – 2024. – Vol. 149, № 8. – P. e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
30. Matsushita F. Y., Krebs V. L. J., de Campos C. V. et al. Reassessing the role of milrinone in the treatment of heart failure and pulmonary hypertension in neonates and children: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Pediatr.* – 2024. – Vol. 183, № 2. – P. 543–555. DOI: 10.1007/s00431-023-05342-0.
31. Nag P., Chowdhury S. R., Behera S. K. et al. Levosimendan or milrinone for ventricular septal defect repair with pulmonary arterial hypertension // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2023. – Vol. 37, № 6. – P. 972–979. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.01.032.
32. Mathew R., Di Santo P., Jung R. G. et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 6. – P. 516–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
33. O'Hanlon C. J., Sumpter A., Anderson B. J. et al. Time-varying clearance in milrinone pharmacokinetics from premature neonates to adolescents // *Clin Pharmacokinet.* – 2024. – Vol. 63. – P. 695–706. DOI: 10.1007/s40262-024-01372-5.
34. Pannu A. K. Circulatory shock in adults in emergency department // *Turk J Emerg Med.* – 2023. – Vol. 23, № 3. – P. 139–148. DOI: 10.4103/2452-2473.367400.
35. Pathan S. R., Bhende V. V., Sharma K. B. et al. The pharmacological frontier in pediatric heart failure management: innovations and prospects // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. e51913.
36. Saengsin K., Sperotto F., Lu M. et al. Administration of milrinone following tetralogy of fallot repair increases postoperative volume administration without improving cardiac output // *Anesth Analg.* – 2023. – Vol. 137, № 5. – P. 1056–1065. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006662.
37. Schranz D. Pharmacological heart failure therapy in children: focus on inotropic support // *Handb Exp Pharmacol.* – 2020. – Vol. 261. – P. 177–192. DOI: 10.1007/164_2019_267.
38. Shao W., Diao S., Zhou L. et al. Milrinone for the treatment of heart failure caused by severe Pneumonia in children with congenital heart disease: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 537. DOI: 10.1186/s12887-023-04360-z.
39. Soliman R., Ragheb A. Assessment of the effect of two regimens of milrinone infusion in pediatric patients undergoing Fontan procedure: A randomized study // *Ann Card Anaesth.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 134–140. DOI: 10.4103/aca.ACA160_17.
40. Thorlacius E. M., Suominen P. K., Wählander H. et al. The effect of levosimendan versus milrinone on the occurrence rate of acute kidney injury following congenital heart surgery in infants: a randomized clinical trial // *Pediatr Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 947–956. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002017.
41. Thorlacius E. M., Vistnes M., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone and release of myocardial biomarkers after pediatric cardiac surgery: post hoc analysis of clinical trial data. *Pediatr Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. e402–e409. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002712.
42. Thorlacius E. M., Wählander H., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: results from a randomized trial // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 2072–2080. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.027.
43. Van den Eynde J., Cloet N., Van Lerberghe R. et al. Strategies to prevent acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1480–1490. DOI: 10.2215/CJN.05800421.
44. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143, № 8. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
25. Gutiérrez-Riveroll K. I., Mejía Picazo H. J., Dosta-Herrera J. J. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot [Levosimendan for preventing low output syndrome in pediatric patients with correction of tetralogy of Fallot]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022, vol. 60, no. 3, pp. 304–314.
26. Lone A. M., Kanthimathinathan H. K. Milrinone in pediatric heart failure and pulmonary hypertension: Is meta-analysis the answer? *Eur J Pediatr.* 2024, vol. 183, no. 3, pp. 1473–1474. DOI: 10.1007/s00431-023-05402-5.
27. Loomba R. S., Dorsey V., Villarreal E. G. et al. The effect of milrinone on hemodynamic and gas exchange parameters in children. *Cardiol Young.* 2020, vol. 30, no. 1, pp. 55–61. DOI: 10.1017/S1047951119002865.
28. Marinescu M. C., Oprea V. D., Munteanu S. N. et al. Carbohydrate Antigen 125 (ca 125): a novel biomarker in acute heart failure. *Diagnostics (Basel).* 2024, vol. 14, no. 8, pp. 795. DOI: 10.3390/diagnostics14080795.
29. Martin S. S., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation.* 2024, vol. 149, no. 8, pp. e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
30. Matsushita F. Y., Krebs V. L. J., de Campos C. V. et al. Reassessing the role of milrinone in the treatment of heart failure and pulmonary hypertension in neonates and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2024, vol. 183, no. 2, pp. 543–555. DOI: 10.1007/s00431-023-05342-0.
31. Nag P., Chowdhury S. R., Behera S. K. et al. Levosimendan or milrinone for ventricular septal defect repair with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023, vol. 37, no. 6, pp. 972–979. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.01.032.
32. Mathew R., Di Santo P., Jung R. G. et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 6. – P. 516–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
33. O'Hanlon C. J., Sumpter A., Anderson B. J. et al. Time-varying clearance in milrinone pharmacokinetics from premature neonates to adolescents. *Clin Pharmacokinet.* 2024. DOI: 10.1007/s40262-024-01372-5.
34. Pannu A. K. Circulatory shock in adults in emergency department. *Turk J Emerg Med.* 2023, vol. 23, no. 3, pp. 139–148. DOI: 10.4103/2452-2473.367400.
35. Pathan S. R., Bhende V. V., Sharma K. B. et al. The pharmacological frontier in pediatric heart failure management: innovations and prospects. *Cureus.* 2024, vol. 16, no. 1, pp. e51913.
36. Saengsin K., Sperotto F., Lu M. et al. Administration of milrinone following tetralogy of fallot repair increases postoperative volume administration without improving cardiac output. *Anesth Analg.* 2023, vol. 137, no. 5, pp. 1056–1065. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006662.
37. Schranz D. Pharmacological heart failure therapy in children: focus on inotropic support. *Handb Exp Pharmacol.* 2020, vol. 261, pp. 177–192. DOI: 10.1007/164_2019_267.
38. Shao W., Diao S., Zhou L. et al. Milrinone for the treatment of heart failure caused by severe Pneumonia in children with congenital heart disease: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023, vol. 23, no. 1, pp. 537. DOI: 10.1186/s12887-023-04360-z.
39. Soliman R., Ragheb A. Assessment of the effect of two regimens of milrinone infusion in pediatric patients undergoing Fontan procedure: A randomized study. *Ann Card Anaesth.* 2018, vol. 21, no. 2, pp. 134–140. DOI: 10.4103/aca.ACA160_17.
40. Thorlacius E. M., Suominen P. K., Wählander H. et al. The effect of levosimendan versus milrinone on the occurrence rate of acute kidney injury following congenital heart surgery in infants: a randomized clinical trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2019, vol. 20, no. 10, pp. 947–956. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002017.
41. Thorlacius E. M., Vistnes M., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone and release of myocardial biomarkers after pediatric cardiac surgery: post hoc analysis of clinical trial data. *Pediatr Crit Care Med.* 2021, vol. 22, no. 7, pp. e402–e409. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002712.
42. Thorlacius E. M., Wählander H., Ojala T. et al. Levosimendan versus milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: results from a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020, vol. 34, no. 8, pp. 2072–2080. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.027.
43. Van den Eynde J., Cloet N., Van Lerberghe R. et al. Strategies to prevent acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021, vol. 16, no. 10, pp. 1480–1490. DOI: 10.2215/CJN.05800421.
44. Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021, vol. 143, no. 8, pp. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

45. Willems A., Havaux R., Schmartz D. et al. The choice of perioperative inotropic support impacts the outcome of small infants undergoing complex cardiac surgery: an observational study // *Minerva Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 89, № 9. – P. 753–761. DOI: 10.23736/S0375-9393.23.16622-3.
46. Wu T.W., Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise // *PediatrNeonatal.* – 2021. – Vol. 62, Suppl 1. – S22–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.12.007.
45. Willems A., Havaux R., Schmartz D. et al. The choice of perioperative inotropic support impacts the outcome of small infants undergoing complex cardiac surgery: an observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2023, vol. 89, no. 9, pp. 753–761. DOI: 10.23736/S0375-9393.23.16622-3.
46. Wu T.W., Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise. *PediatrNeonatal*, 2021, vol. 62, Suppl 1, S22–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.12.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Агафонова Анна Владимировна

ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального.

E-mail: anna060bm@yandex.ru

Пишенисов Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Healthcare Development, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Agafonova Anna V.

Resident of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Pshenishov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294