

Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНОТРОПНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V.

APPLICATION INOTROPIC AND VASOACTIVE DRUGS IN CRITICAL CONDITIONS NEWBORNS

Абстракт

В публикации рассматриваются ключевые вопросы инотропной и вазопрессорной поддержки у детей в критическом состоянии. Проведен обзор данных литературы по рассматриваемой проблеме за последние 10 лет, подробно описаны механизмы действия, показания и противопоказания к применению лекарственных средств, используемых в клинической практике.

Ключевые слова: инотропная поддержка, вазопрессорная поддержка, дети, новорожденные, критическое состояние

Abstract

The paper addresses key issues of inotropic and vasopressor support for children in critical condition. A review of the literature on this problem over the past 10 years, detailed mechanisms of action, indications and contraindications of drugs used in clinical practice.

Keywords: inotropic support, vasopressor support, children, infants, the critical state

Обеспечение адекватного сердечного выброса и поддержание оптимального уровня тканевой перфузии и оксигенации – основополагающие задачи интенсивной терапии критических состояний у новорожденных. Основные причины прогрессирования недостаточности кровообращения у новорожденных – септический и кардиогенный шок, которые требуют проведения дифференцированной патогенетической терапии.

При инотропной и вазопрессорной поддержке у новорожденных необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы, к которым относятся высокие частота сердечных сокращений, пред- и постнагрузка, а также низкая сократительная способность миокарда.

Высокая преднагрузка обусловлена относительной гипervолемией, которая может быть вызвана реабсорбцией легочной жидкости, фетоплацентарной или фетофетальной трансфузией и переходом внутриклеточной жидкости в сосудистое русло. Проведение массивной волемической нагрузки в этих условиях не только нецелесообраз-

но, но и опасно, так как она может только усугубить тяжесть состояния пациента.

Наличие высокой постнагрузки также обусловлено механизмами адаптации новорожденного к условиям гравитации и перестройкой функционирования сердечно-сосудистой системы, к которым относятся выключение из системы кровообращения плаценты и постепенное снижение давления в сосудистом русле легких.

Таким образом, в условиях высокой пред- и постнагрузки, а также низкой сократительной способности миокарда, которая обусловлена незрелостью кардиомиоцитов, тахикардия является единственным компенсаторным механизмом, позволяющим обеспечить адекватный сердечный выброс. Указанные особенности гемодинамического профиля необходимо учитывать при проведении не только инфузионной терапии, но и катехоламиновой поддержки на что указывает ряд исследователей. В частности, в работе D.A. Osborn, N. Evans (2001) было показано, что дофамин обладает более выраженным клиническим эффектом по сравнению с волемической

нагрузкой у новорожденных, что подтверждает необходимость проведения обоснованной патогенетической терапии в каждом конкретном случае [14].

В настоящее время для вазопрессорной и инотропной поддержки у новорожденных наиболее широко используются дофамин, добутамин и адреналин [20].

В то же время необходимо подчеркнуть, что, несмотря на многолетний опыт их использования, эффективность и безопасность назначения этих препаратов у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела не доказана [4, 7].

В частности D.A. Osborn и соавт. (2007) продемонстрировали отсутствие существенного влияния при использовании инотропных агентов на летальность у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела [18].

Одним из альтернативных вариантов лечения артериальной гипотензии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела является использование системных глюкокортикостероидов, однако их рутинное применение в клинической практике также требует дальнейших исследований [19].

В работе, выполненной N.V. Subhedar и соавт. (2007), было показано, что гидрокортизон и дексаметазон обладают достаточно выраженным клиническим эффектом при артериальной гипотензии у недоношенных детей. Авторы полагают, что однократное введение дексаметазона может быть целесообразно при наличии артериальной гипотензии, сохраняющейся на фоне инфузии адреналина [5]. Аналогичные результаты были получены S. Noori и соавт. (2006), которые продемонстрировали, что низкие дозы дексаметазона позволяют существенно увеличить показатели артериального давления у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, а также уменьшить дозы прессорных аминов [2].

Однако в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие безопасность их применения в течение длительного времени. Одним из основных побочных эффектов глюкокортикостероидов является увеличение частоты некротического энтероколита и перфорации полых органов брюшной полости, что существенно ограничивает их применение у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела [17].

В последние годы появился ряд работ, где обсуждается эффективность применения различных вазоактивных препаратов при разных критических состояниях. В частности в исследовании E. Valverde

и соавт. (2006) проводится сравнительный анализ эффективности и безопасности адреналина и дофамина у новорожденных с низкой массой тела при рождении. В исследование были включены новорожденные дети с массой тела менее 1501 г и сроком гестации менее 32 недель, у которых среднее артериальное давление не соответствовало сроку гестации в течение первых суток жизни. Сравнительный анализ клинических эффектов адреналина и дофамина показал, что при использовании адреналина значительно увеличивается частота сердечных сокращений, концентрации лактата и глюкозы в плазме крови. Кроме того, отмечается выраженное снижение концентрации бикарбоната и избытка оснований, что было отмечено в первые 6 ч после начала терапии. Авторы полагают, что клиническая эффективность дофамина и адреналина практически одинаковая, однако назначение адреналина сопровождается неблагоприятными эффектами, которые носят транзиторный характер [3, 6, 13]. О необходимости проведения дальнейших исследований свидетельствуют и результаты, полученные в работе M. Paradisis и D.A. Osborn [18].

Следует отметить, что большинство исследований, посвященных использованию инотропных препаратов, в настоящее время носит противоречивый характер, что свидетельствует о необходимости проведения рандомизированных клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

В клинической практике при назначении инотропных препаратов необходимо учитывать особенности течения заболевания у конкретного пациента, а также фармакодинамику и фармакокинетику конкретного вазопрессора, общая характеристика которых представлена ниже.

Инотропная поддержка преследует следующие терапевтические цели: обеспечение адекватного артериального давления и коронарного кровотока, лечение метаболических нарушений, аритмий и ишемии миокарда, максимальное увеличение снабжения миокарда кислородом, снижение потребности миокарда в кислороде за счет устранения тахикардии и дилатации левого желудочка.

Препаратами выбора для инотропной поддержки у детей любых возрастных групп являются дофамин, добутамин и адреналин, которые достаточно эффективно увеличивают сердечный выброс и корректируют артериальную гипотензию.

Дофамин и адреналин являются естественными катехоламинами, а добутамин – синтетическим

Таблица 1. Гемодинамические эффекты дофамина

Доза, мкг/кг/мин	Активация рецепторов	Эффект
1–3	Допамиnergические (ДА1)	Увеличение почечного и мезентериального кровотока
3–10	$\beta_1 + \beta_2$ (+ДА1)	Увеличение ЧСС, сократимости, СВ, снижение ОПСС, ЛСС может повышаться в связи с вазоконстрикцией при раннем возбуждении α -рецепторов
>10	α (+ β + ДА1)	Возрастает

Примечание. ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СВ – сердечный выброс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

вазоактивным лекарственным средством, гемодинамические эффекты которых имеют четкую корреляционную связь с используемой дозой.

Дофамин является промежуточным метаболитом в цикле синтеза норадреналина и обладает прямыми дозозависимыми α -, β - и допамиnergическими эффектами. Основные гемодинамические эффекты дофамина представлены в табл. 1.

Гемодинамические эффекты дофамина в большей степени связаны с увеличением сердечного выброса без значительного влияния на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что особенно необходимо в случае септического шока с низким сердечным выбросом и нормальным или высоким ОПСС. Также отличием дофамина от других инотропных препаратов, в частности адреналина, является отсутствие централизации кровообращения на фоне его введения, таким образом, кровоснабжение других внутренних органов не страдает.

Дофамин является препаратом выбора в педиатрической практике для лечения пациентов с гипотензией, рефрактерной к жидкостной терапии. Кроме того, дофамин показан при явлениях недостаточности кровообращения с низким сердечным выбросом (СВ) и высоким или нормальным ОПСС. Дофамин в средних дозах является препаратом выбора и в случаях септического шока с низким СВ и нормальным артериальным давлением (АД). Однако при назначении этого препарата следует помнить, что у детей младше 12 месяцев его эффективность может быть снижена.

В случае отсутствия реакции на введение дофамина при так называемом допаминрефрактерном шоке следует использовать введение адреналина или норадреналина, однако их применение в качестве препаратов первого ряда у детей, в отличие от взрослых пациентов с септическим шоком, не показано. Это связано с тем, что у детей в первую

очередь страдает СВ, а не системное сосудистое сопротивление, в то время как у взрослых часто отмечаются нормальный СВ и низкое ОПСС [9].

Дофамин в низких (так называемых почечных) дозах при проведении интенсивной терапии септического шока для протекции почек как одного из компонентов терапии тяжелого сепсиса использовать не рекомендуется [10, 12].

Недавно были получены данные, свидетельствующие об увеличении смертности у взрослых пациентов с септическим шоком на фоне применения дофамина, однако убедительные объяснения полученных результатов отсутствуют. Вероятнее всего это связано с угнетением синтеза гормонов передней долей гипофиза (пролактин и др.), которые стимулируют α_2 -допаминовые рецепторы и обеспечивают мощный иммунопротективный эффект.

Что касается адреналина, то все его гемодинамические эффекты обусловлены увеличением СВ и ОПСС, что широко используется для лечения септического шока (табл. 2).

До появления левосимендана адреналин был единственным инотропным препаратом, действующим в условиях метаболического ацидоза.

Однако у адреналина имеется ряд побочных эффектов – тахикардия и боли в области сердца, тахиаритмии, увеличение потребности миокарда в кислороде, что может усугублять имеющееся ишемическое повреждение миокарда, снижение кровотока внутренних органов и, особенно, печени (подъем печеночных ферментов – АСТ и АЛТ), контринсулярный эффект (лактат-ацидоз, гипергликемия).

Таким образом, использование адреналина хоть и приводит к значительному улучшению гемодинамических показателей, это достигается путем централизации кровообращения и ишемии внутренних органов.

Таблица 2. Гемодинамические эффекты адреналина

Доза, мкг/кг/мин	Активация рецепторов	Гемодинамические эффекты
0,02–0,08	Главным образом β_1 и β_2	Увеличение СВ Умеренная вазодилатация
0,1–2,0	β_1 и α_1	Увеличение СВ Увеличение ОПСС
> 2,0	Главным образом α_1	Увеличение ОПСС Может снижаться СВ за счет увеличения постнагрузки

Таблица 3. Гемодинамические эффекты норадреналина

ЧСС	Остается без изменений или уменьшается при увеличении АД; возрастает, если АД остается сниженным
Сократимость	Возрастает
СВ	Увеличивается или уменьшается, в зависимости от ОПСС
АД	Возрастает
ОПСС	Заметно увеличивается
ЛСС	Возрастает

Одним из показаний к назначению адреналина является наличие добутамин и дофамин-рефрактерного септического шока. Адреналин чаще используется у детей, чем у взрослых, однако его применение при низком ОПСС не всегда оправданно, хотя он и обладает выраженными инотропным и хронотропным эффектами. В частности при введении адреналина в низких дозах (менее 0,3 мкг/кг/мин) отмечается значительный β_2 -адренергический эффект в периферических сосудах с незначительным α -адренергическим эффектом, что приводит к значительному снижению ОПСС преимущественно в коже и скелетной мускулатуре и централизации кровообращения даже при нормальных показателях СВ и АД.

В идеале адреналин должен вводиться через центральный венозный катетер, но в экстренной ситуации его введение допустимо и через периферический катетер или внутрикостно, до обеспечения центрального доступа.

Норадреналин, в отличие от адреналина, используется для достижения α -агонистических эффектов: увеличения ОПСС и АД без значительного повышения СВ, поэтому он показан при низких значениях ОПСС и гипотензии, например в случае первой стадии септического шока с нормальным или высоким СВ. Доза препарата подбирается путем титрования в диапазоне от 0,05 до 1 мкг/кг/мин. Еще раз подчеркнем, что, в отличие от адреналина, норадреналин обладает мощным вазоконстрикторным эффектом, который перекрывает любое увеличение СВ. Основные гемодинамические эффекты норадреналина представлены в табл. 3.

Побочные эффекты норадреналина схожи с эффектами адреналина и также связаны с централизацией кровообращения. При использовании норадреналина также отмечается увеличение потребности миокарда в кислороде.

У взрослых норадреналин используется в качестве препарата первого выбора при жидкостно-рефрактерном вазодилатационном (гипотензивном) септическом шоке, когда отмечаются высокий СВ и низкое ОПСС, однако у детей его использование нецелесообразно, так они, в отличие от взрослых, имеют низкий СВ.

Добутамин является смесью двух изомеров, причем левовращающий оказывает преимущественно α -миметическое действие, а правовращающий воздействует на β -рецепторы. Вазоконстрикторный эффект стимуляции α -рецепторов нейтрализуется сосудорасширяющим эффектом стимуляции β_1 -рецепторов, в результате чего суммарный сосудистый эффект добутамина сводится к незначительным изменениям ОПСС. Увеличение сократимости миокарда вследствие положительного инотропного действия добутамина достигается стимуляцией β_1 - и α -рецепторов, тогда как увеличение ЧСС – стимуляцией β_1 -рецепторов. Таким образом, положительные инотропные эффекты добутамина выражены более существенно, чем хронотропные.

Большинство гемодинамических эффектов добутамина связано с увеличением СВ, что достигается как увеличением ЧСС, так и снижением постнагрузки. Начальная скорость инфузии обычно составляет 5 мкг/кг/мин. Далее скорость титруется

до получения эффекта. Максимальная доза добутамина составляет 20 мкг/кг/мин.

Добутамин является препаратом выбора при лечении пациентов с подтвержденным или предполагаемым низким минутным СВ при адекватном давлении наполнения в левом желудочке (или клиническом подтверждении адекватности инфузионной терапии) и адекватном среднем АД.

Комбинированное использование вазопрессора адреналина и инотропного препарата добутамина показано для раздельного поддержания среднего АД и минутного СВ в требуемых пределах.

В последние годы создан ряд препаратов, положительно влияющих на СВ, относящихся к ингибиторам фосфодиэстеразы III класса. Основными представителями данной группы являются милринон и инамринон (амринон), а также эноксимон, которые могут быть эффективны при септическом шоке у детей.

Механизм действия данных препаратов связан с селективным ингибированием фосфодиэстеразы-III, что приводит к накоплению цАМФ в кардиомиоцитах и гладкой мускулатуре сосудов, увеличению силы и частоты сердечных сокращений, а также продолжительности расслабления миокарда.

Указанные препараты обладают не только инотропным, но и мощным вазодилатирующим, а также люзиотропным (улучшение расслабления сердца в диастолу и снижение конечного диастолического давления в желудочках) эффектами. Кроме того, ингибиторы фосфодиэстеразы-III продолжают действовать даже при неактивных β -адренорецепторах, что особенно важно при застойной сердечной недостаточности. Главный их недостаток заключается в том, что они не могут быть использованы при дисфункции почек (милринон) и печени (инамринон). Инамринон и милринон редко используются у взрослых с септическим шоком, так как у них редко отмечается сочетание низкого СВ и высокого ОПСС, в то время как у детей с жидкостно-рефрактерным и дофаминрезистентным шоком их применение может быть эффективно. Из-за длительного периода полувыведения эти препараты должны быть отменены при первых признаках аритмии или гипотензии, вызванной чрезмерно сниженным СВ. Артериальная гипотензия при назначении ингибиторов фосфодиэстеразы-III может быть устранена применением норэпинефрина или вазопрессина.

Несмотря на столь благотворное влияние на миокард амринон обладает рядом побочных эф-

фектов – аритмии, тромбоцитопения, гепатотоксичность. Еще раз хотелось бы отметить, что все препараты данной группы обладают вазодилатирующим эффектом, поэтому перед их использованием показана коррекция гипотензии.

Милринон в 15 раз активнее инамринона и не обладает таким мощным вазодилатирующим эффектом, как инамринон, поэтому его использование более предпочтительно, особенно в педиатрической, в частности неонатальной, практике, так как у новорожденных часто имеет место сочетание артериальной гипотензии и снижение СВ.

В исследовании **М. Paradis и соавт. (2007), посвященном исследованию эффектов милринона у недоношенных новорожденных и детей с экстремально низкой массой тела было показано, что использование милринона в дозе насыщения 0,75 мг/кг/мин в течение 3 ч с последующим микроструйным введением в дозе 0,2 мг/кг/мин в последующие 18 ч обеспечивает оптимальную концентрацию милринона в плазме крови [15].**

Особого внимания заслуживает исследование Р. Barton и соавт. (1996), целью которого было изучение эффектов милринона у детей при септическом шоке. Было выявлено, что милринон значительно увеличивает СВ и уменьшает легочную гипертензию, практически не влияя на АД и время наполнения капилляров. Авторы приходят к выводу, что использование милринона в сочетании с традиционными катехоламинами значительно улучшает функцию сердечно-сосудистой системы [16].

Основные гемодинамические эффекты и дозы ингибиторов фосфодиэстеразы-III, используемые в педиатрической практике, представлены в табл. 4.

В марте 2003 г. в Российской Федерации был зарегистрирован левосимендан – сенситайзер кальция со свойствами вазодилататора, который также может быть использован при лечении септического шока у детей. Его целесообразно назначать при рефрактерном виде шока как препарат резерва. В отличие от других инотропных препаратов, кальциевые сенситайзеры увеличивают силу сокращения, не изменяя концентрацию кальция в цитоплазме и не увеличивая его приток в кардиомиоцит, связываясь с тропонином С и увеличивая чувствительность сократительных белков к кальцию. Доказано, что левосимендан способствует коронарной и системной вазодилатации. Этот эффект опосредован действием на мышечную ткань, открытием АТФ-зависимых

Таблица 4. Гемодинамические эффекты и дозы ингибиторов фосфодиэстеразы-III

Показатель	Милринон		Инамринон
ЧСС	Не меняется		Меняется незначительно
Сократимость	Увеличение		Увеличение
СВ	Увеличение		Увеличение
АД	Варьирует		Варьирует
Преднагрузка	Уменьшение		Уменьшение
ОПСС	Уменьшение		Уменьшение
ЛСС	Уменьшение		Уменьшение
Нагрузочная доза, мкг/кг	Доношенные новорожденные, недоношенные со сроком гестации более 30 недель	75 мкг/кг, внутривенно, капельно за 1 ч	750 Вводится в течение 2–3-х мин! Повторное введение возможно через 30 мин
	Недоношенные со сроком гестации менее 30 недель	0,75 мкг/кг, внутривенно, микроструйно в течение 3 ч	
	Дети старше 1-го месяца жизни	50 мкг/кг Вводится в течение 10 мин!	
Поддерживающая доза, мкг/кг/мин	Доношенные новорожденные, недоношенные со сроком гестации более 30 недель	0,5–0,75	5–10
	Недоношенные со сроком гестации менее 30 недель	0,2	
	Дети старше 1-го месяца жизни	0,375–0,75	
Максимальная суточная доза, мг/кг/сут	1,13		10

K⁺-каналов, что приводит к снижению пре- и постнагрузки на миокард, увеличивая доставку кислорода к миокарду и улучшая почечный кровоток.

Гемодинамические эффекты левосимендана представлены увеличением сердечного выброса без существенного влияния на все остальные показатели центральной гемодинамики.

J.R. Egan и соавт. (2006) сообщают об использовании левосимендана у 19 детей с положительным эффектом: отмечалось улучшение показателей центральной гемодинамики, тканевой перфузии и увеличение СВ [11].

Об эффективности левосимендана в педиатрической практике свидетельствует и исследование, выполненное W.A. Osthaus и соавт. (2009), которые использовали его у детей с сердечной недостаточностью, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах [8].

Положительные эффекты левосимендана были отмечены у новорожденных детей. В частности, М.С. Bravo (2011) показал, что левосимендан значительно улучшает церебральный и системный кровоток, а также оксигенацию у новорожденных с синдромом низкого СВ [1].

Инотропным эффектом обладают препараты кальция, но показания для их использования строго ограничены и представлены гипокальциемией, гиперкалиемией, гипермагниемией и передозировкой блокаторов кальциевых каналов. Гипокальциемия опасна снижением сократимости миокарда, ОПСС и уменьшением секреции катехоламинов, также при гипокальциемии отмечается уменьшение чувствительности сердца и сосудов к катехоламинам.

Препараты кальция вводятся только внутривенно или внутрикостно, при этом кальция хлорид предпочтительнее вводить в магистральные вены. Доза кальция хлорида составляет 10–20 мг/кг, а глюконата кальция – 100–200 мг/кг.

Завершая обсуждение вопросов интенсивной терапии недостаточности кровообращения у детей и применения вазоактивных препаратов в клинической практике, можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время отсутствуют исследования, позволяющие сформулировать четкие показания и противопоказания к использованию инотропных и вазопрессорных агентов в клинической практике.
2. Безопасность и эффективность длительного назначения вазопрессоров не доказана, особенно

у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

3. Препаратом выбора у новорожденных с явлениями недостаточности кровообращения на фоне персистирующей легочной гипертензии является добутамин, который не вызывает повышения сопротивления сосудов легких.

4. При явлениях септического шока и низкого сердечного выброса у всех категорий пациентов целесообразно назначение постоянной инфузии адреналина до стабилизации показателей гемодинамики.

5. Использование дофамина с целью улучшения функции почек в настоящее время не доказано.

Список литературы

1. Bravo M.C., López P., Cabañas F. et al. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: An observational study // *Neonatology*. 2011. Vol. 99, №3. P. 217–223.
2. Noori S., Siassi B., Durand M. et al. Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension // *Biol. Neonate*. 2006. Vol. 89, №2. P. 82–87.
3. Pellicer A., Valverde E., Elorza M.D. et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115, №6. P. 1501–1512.
4. Evans J.R., Lou Short B., Van Meurs K. et al. Cardiovascular support in preterm infants // *Clin Ther*. 2006. Vol. 28, №9. P. 1366–1384.
5. Subhedar N.V., Duffy K., Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007.
6. Valverde E., Pellicer A., Madero R. et al. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, №6. P. 1213–1222.
7. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation // *Early Hum Dev*. 2006. Vol. 82, №12. P. 803–810.
8. Osthaus W.A., Boethig D., Winterhalter M. et al. First experiences with intraoperative levosimendan in pediatric cardiac surgery // *Eur.J. Pediatr*. 2009. Vol. 168, №6. P. 735–740.
9. Ceneviva G., Pachall J.A., Maffei F. et al. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock // *J. Pediatr*. 1998. Vol. 102. P. e19.
10. Katz D.V., Troster E.J., Vaz F.A. Dopamine and kidney in sepsis: a systematic review // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2003. Vol. 49, №3. P. 317–325.
11. Egan J.R., Clarke A.J., Williams S. et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience // *J. Int. Care Med*. 2006. Vol. 21, №3. P. 183–187.
12. Prins I., Plötz F.B., Uiterwaal C.S. et al. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: a systematic review // *Int. Care Med*. 2001. Vol. 27, №1. P. 206–210.
13. Annane D., Vignon P., Renault A. et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 676–684.
14. Osborn D.A., Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev*. 2001. №2. CD002056.
15. Paradisis M., Jiang X., McLachlan A. J. et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2007. Vol. 92, №3. P. 204–209.
16. Lindsay C.A., Barton P., Lawless S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock // *J. Pediatr*. 1998. Vol. 132. P. 329–334.
17. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week // *J. Perinatol*. 2006. №26, Suppl. 1. P. 8–13.
18. Osborn D.A., Paradisis M., Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007.
19. Veldman A., Rupp S., Schranz D. New inotropic pharmacologic strategies targeting the failing myocardium in the newborn and infant // *Mini Rev. Med. Chem*. 2006. №7. P. 785–792.
20. Ward R.M., Lugo R.A. Cardiovascular drugs for the newborn // *Clin. Perinatol*. 2005. Vol. 32, №4. P. 979–997.