

# Применение добутамина в клинической практике

*А.А. Еременко*

Добутамин является катехоламином и относится к основным инотропным средствам наряду с дофамином, норадреналином, адреналином и левосименданом. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) инотропные средства показаны при наличии признаков периферической гипоперфузии (артериальная гипотония, ухудшение функции почек) независимо от наличия признаков венозного застоя или отека легких, рефрактерного к введению жидкости, диуретиков и вазодилататоров [1].

Поскольку основными показаниями к использованию инотропных средств являются тяжелая сердечная недостаточность и циркуляторный шок, на рис. 1 представим классификацию шока.

Различают кардиогенный шок, причиной которого является сердечная недостаточность, и гиповолемический шок, причиной которого является абсолютная или относительная гиповолемия. Препараты группы катехоламинов могут применяться при различных видах шока. Прежде всего это касается кардиогенного шока и шока, связанного с относительной гиповолемией, в основе которого лежит вазодилатация при сепсисе, анафилаксии и нарушениях центральной регуляции сосудистого тонуса. В ряде случаев шок может иметь смешанную этиологию, и тогда применяют комбинированную терапию – восполнение объема циркулирующей крови с параллельным введением инотропных средств, прежде всего добутамина.

## Характеристика препарата

Добутамин (dobutaminum) – это (4-[2-пара-Оксифенил]-1-метилпропил]-3,4-диоксифенилэтиламин (гидрохлорид). По химической структуре добутамин сходен с дофамином, однако у него имеется крупный ароматический радикал при аминогруппе. В отличие от дофамина физиологические эффекты добутамина обусловлены его прямым действием на  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы, а не повышением высвобождения норадреналина из симпатических окончаний и не влиянием на дофаминовые рецепторы. Вначале считали, что добутамин – это сравнительно избирательный  $\beta_1$ -адреностимулятор, однако теперь доказано, что механизмы его действия сложнее. У молекулы добута-

мина имеется хиральный центр, и поэтому существуют его оптические изомеры. Используемый в клинике препарат представляет собой рацемическую смесь из лево- и правовращающего изомеров [2]: l-добутамин – мощный  $\alpha_1$ -адреностимулятор, способный вызвать резкое повышение артериального давления (АД) [3]; напротив, d-добутамин – мощный  $\alpha_1$ -адреноблокатор, подавляющий реакцию на l-добутамин. Таким образом, конечная реакция на добутамин обусловлена влиянием обоих изомеров на  $\beta$ -адренорецепторы; d-добутамин примерно в 10 раз более активный  $\beta$ -адреностимулятор, чем l-добутамин.  $\beta$ -адреноблокирующей активностью, видимо, не обладает ни один из изомеров.

**Фармакологические свойства.** Применяемый в клинике добутамин – это рацемическая смесь, и поэтому его влияние на сердечно-сосудистую систему складывается из эффектов обоих изомеров. В отличие от изопреналина добутамин обладает более выраженным положительным инотропным, чем хронотропным действием. Причина этого неизвестна. Возможно, дело в том, что общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) под действием добутамина не изменяется; не исключено также, что в инотропном эффекте добутамина участвуют  $\alpha_1$ -адренорецепторы. В дозах, оказывающих одинаковый инотропный эффект, добутамин меньше влияет на частоту разрядов синусового узла, чем изопреналин. На атриовентрикулярное и внутрижелудочковое проведение оба препарата действуют одинаково.

Инфузия животным добутамина со скоростью 2,5–15 мкг/кг/мин приводит к повышению сократимости миокарда и сердечного выброса. ОПСС меняется мало, видимо, из-за того, что обусловленное  $\alpha_1$ -адренорецепторами сужение сосудов компенсируется опосредованным  $\beta_2$ -адренорецепторами расширением [4].  $T_{1/2}$  добутамина составляет примерно 2 мин. Основные пути метаболизма – конъюгация и превращение в 3-О-метилдобутамин. Эффект развивается быстро, поэтому насыщающая доза не нужна, а постоянная концентрация достигается через 10 мин после начала инфузии. Для повышения сердечного выброса проводят инфузию со скоростью 2,5–10 мкг/кг/мин, хотя иногда требуется и большая скорость. В целом скорость и длительность инфузии индивидуальны и зависят от клинического состояния и параметров гемодинамики.

При скоростях инфузии меньше 10 мкг/кг/мин частота сердечных сокращений (ЧСС) возрастает незначительно. Инфузия добутамина на фоне  $\beta$ -адреноблокаторов не вы-

**Александр Анатольевич Еременко** – докт. мед. наук, профессор, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

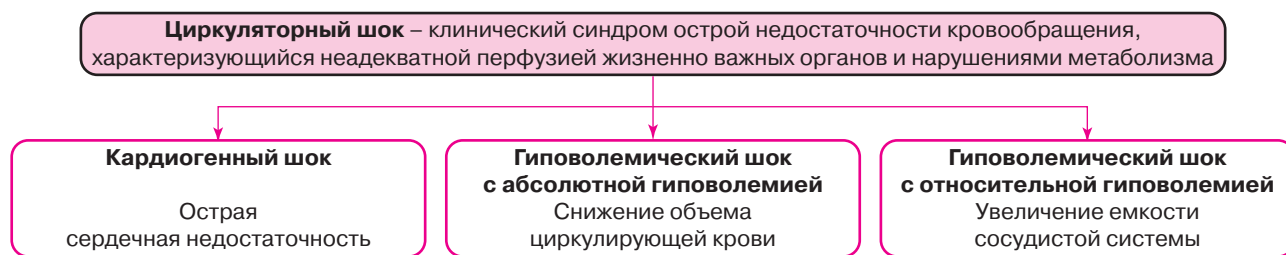


Рис. 1. Классификация шока.

зывает повышения сердечного выброса, но приводит к росту ОПСС. Это еще раз подтверждает, что добутамин оказывает некоторое стимулирующее влияние на сосудистые  $\alpha$ -адренорецепторы [5].

**Показания и применение.** Добутамин применяют при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке, возникающих при инфаркте миокарда или после операций на сердце, а также у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Препарат повышает ударный объем и сердечный выброс, как правило, без выраженного увеличения ЧСС и существенных изменений АД и ОПСС (у некоторых больных возможен резкий подъем ЧСС и АД). В отличие от дофамина добутамин не вызывает расширения сосудов почек, однако в связи с усилением сердечного выброса он может улучшить перфузию почек и усилить диурез у больных с заболеваниями сердца. В связи с инотропным эффектом увеличивается коронарный кровоток. При ИБС по строгим показаниям применяют добутаминовою стресс-эхокардиографию [6]: вызванная добутамином повышенная нагрузка на миокард позволяет выявить нарушения сегментарной сократимости и резервные возможности миокарда пациента.

**Способ введения и дозы.** Вводят добутамин внутривенно, обычно со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг/мин. При введении используют автоматические дозаторы – шприцы или насосы. Препарат разводят в стерильной воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы. Нельзя смешивать раствор добутамина с растворами щелочей. Вначале разводят 250 мг препарата в 10–20 мл растворителя, затем дополнительно разводят до необходимой концентрации 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором натрия хлорида. Скорость и длительность введения регулируют в зависимости от эффекта. При применении препарата возможны тахикардия, повышение АД, желудочковые аритмии, а также тошнота, головная боль, боль в области сердца. Эти явления проходят при уменьшении скорости введения.

**Побочные эффекты и взаимодействие с другими лекарственными средствами.** У некоторых больных добутамин вызывает резкое повышение АД и ЧСС, требующее снижения скорости инфузии. Выростность повышения АД больше у больных с артериальной гипертензией в анамнезе. Поскольку добутамин улучшает атриовентрикулярное проведение, при мерцательной аритмии он может привести к чрезмерному повышению частоты сокращения желудочков. Для профилактики этого осложнения назначают

препараты с отрицательным хронотропным эффектом, например дигоксин. Иногда добутамин вызывает желудочковые экстрасистолы. Как и другие инотропные средства, он может привести к некрозам миокарда и увеличению зоны инфаркта из-за повышения потребности миокарда в кислороде, однако, как правило, это наблюдается при использовании высоких доз препарата (более 10 мкг/кг/мин). Есть данные о развитии к нему устойчивости [7]. Препарат противопоказан при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе. Некоторые ингаляционные анестетики (в том числе галотан и циклопропан) могут повышать чувствительность сердца к  $\beta$ -адренергическим эффектам добутамина. Возможно развитие тяжелых нарушений сердечного ритма. В этой связи следует избегать одновременного их применения.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью по-разному отвечают на добутамин в зависимости от того, принимают они неселективный или селективный  $\beta$ -блокатор. Есть данные о том, что добутамин может противодействовать блокаде  $\beta_1$ -рецепторов, вызываемой метопрололом. Карведилол же, с другой стороны, в сочетании с малой дозой добутамина увеличивает сердечный выброс, а с большой дозой – оказывает вазопрессорный эффект [8].

### Добутамин и другие катехоламины

Для понимания места добутамина среди других катехоламинов, применяемых в клинической практике представим табл. 1, где указаны типы адренергических рецепторов, место их расположения и эффекты, наблюдающиеся при их стимуляции.

В табл. 2 показано влияние различных катехоламинов на разные адренорецепторы. В системе кровообращения стимуляция  $\alpha_1$ -рецепторов приводит к повышению тонуса сосудов, повышая АД,  $\beta_1$ -рецепторов – к стимуляции сокращений миокарда и увеличению сердечного выброса,  $\beta_2$ -рецепторов – к бронходилатирующему эффекту и расширению артериол, что опосредованно может изменять условия кровообращения в малом круге. В силу неодинакового влияния катехоламинов на разные адренорецепторы симпатической нервной системы они обладают различным гемодинамическим эффектом.

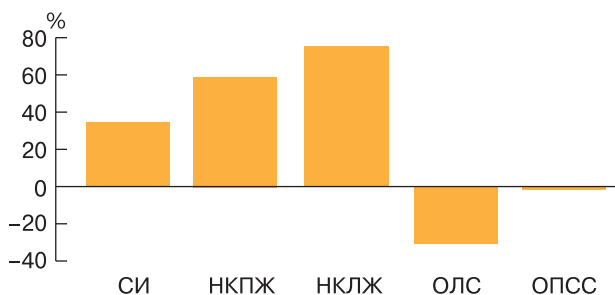
Норадреналин отличает наиболее выраженное вазотоническое действие. Это делает его незаменимым препаратом в ряде клинических ситуаций, протекающих с вазодилатацией, однако ограничивает его применение в дру-

гих случаях, поскольку избыточное повышение преднагрузки и спазм почечных артериол относятся к числу побочных эффектов норадреналина. Адреналин вызывает сильный кардиотонический эффект и существенно повышает АД, однако его применение ограничено анафилактическими реакциями, возможностью развития тахикардии. Добутамин, обладающий умеренным вазопрессорным эффектом и сильным кардиотоническим действием, является препаратом выбора в кардиологии и кардиохирургии. Дофамин сравним с ним по своему кардиотоническому действию, однако может повышать давление в легочной артерии, что создает неблагоприятные условия для работы правого желудочка сердца.

Нами были выполнены исследования по сравнению добутамина и дофамина, применяемых в среднетерапевтических дозах. У пациентов, получавших дофамин, производили его замену на добутамин, который вводили с аналогичной скоростью. Согласно полученным данным, после смены препарата происходило значимое возрастание сердечного индекса, показателей насосной функции левого и правого желудочков сердца, снижение ОПСС и сопротивления сосудов малого круга кровообращения (рис. 2). Кроме того, отмечено улучшение показателей легочного газообмена, в частности снижение фракции внутрилегочного шунтирования (рис. 3).

В литературе всё возрастает число работ, рекомендующих ограничить сферу применения дофамина случаями, когда его назначают в "почечных" дозах – 1,5–2,5 мкг/кг/мин у пациентов с острой почечной недостаточностью в расчете на его влияние на дофаминергические рецепторы, расположенные в почках.

Гемодинамические эффекты дофамина и добутамина зависят от дозы. Вазопрессорный ( $\alpha_1$ -ергический эффект) проявляется в дозах, превышающих 5 мкг/кг/мин. Высокие дозы (более 10 мкг/кг/мин) обычно применяют при выраженной артериальной гипотензии. Однако при этом наблюдается выраженное повышение потребности миокарда



**Рис. 2.** Гемодинамический эффект при замене дофамина на добутамин. СИ – сердечный индекс, НКПЖ – насосный коэффициент правого желудочка (отношение индекса ударной работы правого желудочка к среднему давлению в правом предсердии), НКЛЖ – насосный коэффициент левого желудочка (отношение индекса ударной работы левого желудочка к среднему давлению в левом предсердии), ОЛС – общее легочное сопротивление, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

**Таблица 1.** Физиология адренергических рецепторов

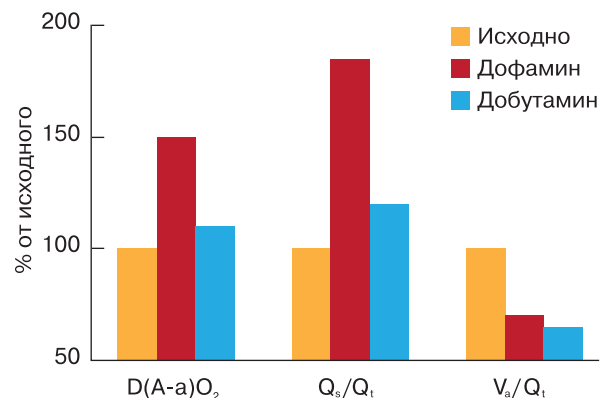
Тип рецептора	Локализация	Эффект стимуляции
$\alpha$	Артериолы	Вазоспазм
$\beta_1$	Миокард	Положительное инотропное действие
$\beta_2$	Синоатриальный узел и проводящая система	Положительное хроно- и дромотропное действие
$\beta_2$	Артериолы, бронхи	Вазодилатация и бронходилатация
DA1 дофаминергические	Почечные, мезентериальные артерии	Вазодилатация
DA2 дофаминергические	Симпатические нейроны	Уменьшение высвобождения норадреналина

**Таблица 2.** Влияние катехоламинов на адренорецепторы

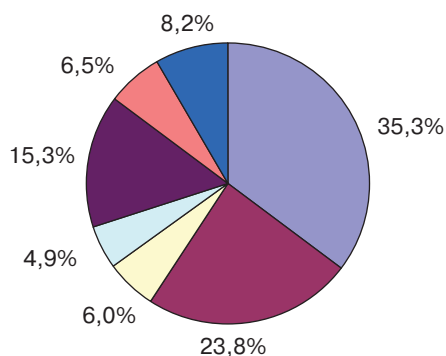
Катехоламин	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	DA1	DA2
Дофамин	0	+	0	0	+++	+++
0–3 мкг/кг/мин	0	+	0	0	+++	+++
2–10 мкг/кг/мин	+	+	++	+	++	++
>10 мкг/кг/мин	++	++	++	+	+	+
Добутамин	++	0	+++	++	0	0
Адреналин	+++	+++	++	+++	0	0
Норадреналин	+++	+++	++	+	0	0

Обозначения: +, ++, +++ – агонистическое действие слабое, среднее, сильное соответственно, 0 – агонистическое действие отсутствует.

в кислороде (за счет избыточного кардиотонического  $\beta_1$ -ергического эффекта), с чем связывают описанные некоторыми исследователями случаи развития некрозов миокарда. Таким образом, в настоящее время используют комбинации различных препаратов, учитывая конкретную гемодинамическую ситуацию и свойства, присущие каж-

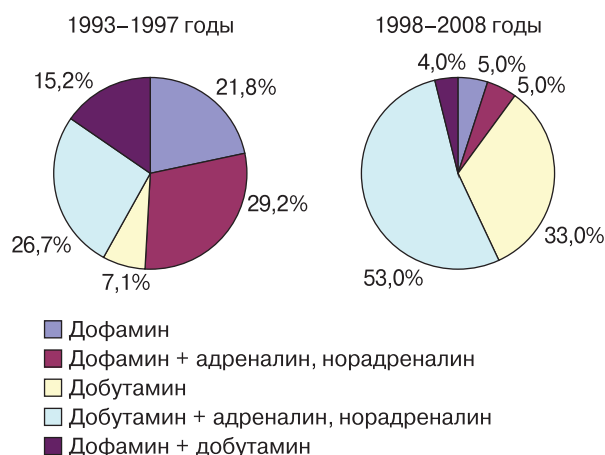


**Рис. 3.** Влияние дофамина и добутамина на условия легочного газообмена. D(A-a)O<sub>2</sub> – альвеолярно-артериальная разность по кислороду, Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> – фракция внутрилегочного шунтирования, V<sub>a</sub>/Q<sub>t</sub> – вентиляционно-перфузионное отношение.



- Добутамин
- Добутамин в комбинации с другими катехоламинами
- Дофамин
- Дофамин в комбинации с другими катехоламинами
- Норадреналин
- Норадреналин в сочетании с адреналином
- Адреналин

**Рис. 4.** Частота применения различных катехоламинов в раннем послеоперационном периоде.



**Рис. 5.** Частота применения различных катехоламинов при периперационном инфаркте миокарда.

дому из них. При этом терапевтическую дозу каждого из компонентов подбирают путем титрования по гемодинамическому эффекту.

На рис. 4 показана статистика использования различных катехоламинов и их комбинаций у кардиохирургических больных в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН [9].

Монотерапия добутамином используется у 23,8%, норадреналином – у 15,3%, дофамином – у 6%, адреналином –

у 8,2% пациентов. У 36,3% больных используют комбинацию добутамина с другими катехоламинами.

Если сравнить подходы к назначению катехоламинов при периперационном инфаркте миокарда, то по нашим данным в последние годы наблюдается отчетливая тенденция к применению комбинации различных препаратов (рис. 5).

Кроме того, если в 1990-х годах частота изолированного использования добутамина составляла 7,1%, то в последние годы она возросла до 33%. За счет снижения частоты применения дофамина изолированное и сочетанное применение добутамина возросло до 86%. Таким образом, можно констатировать факт, что добутамин является основным катехоламином, используемым в лечении сердечной недостаточности при периперационном инфаркте миокарда.

### Заключение

Добутамин относится к числу препаратов выбора при лечении острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Рациональные терапевтические дозы добутамина составляют от 2,5 до 10 мкг/кг/мин. Препарат может применяться в комбинации с другими катехоламинами: норадреналин, адреналин, дофамин. Дозы препаратов подбирают методом титрования с учетом особенностей их влияния на адренергические рецепторы и в зависимости от реакции пациента. По сравнению с добутамином дофамин в кардиотонических дозах оказывает менее благоприятный эффект на гемодинамику и газотранспортную функцию, что не исключает комбинированного их применения у пациентов с нарушением функции почек с ограничением дозы дофамина в пределах 1,5–2,5 мкг/кг/мин.

### Список литературы

1. Кардиология: Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М., 2007. С. 987–1012.
2. Ruffolo R.R. Jr. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981. V. 219. P. 447.
3. Ruffolo R.R. Jr., Yaden E.L. // Eur. J. Pharmacol. 1983. V. 93. P. 117.
4. Ruffolo R.R. Jr. // Amer. J. Med. Sci. 1987. V. 294. P. 244.
5. Клиническая фармакология / Под ред. А.Г. Гилмана. М., 2006. С. 188–189.
6. Madu E.C. et al. // Arch. Intern. Med. 1994. V. 154. P. 1065.
7. Unverferth D.A. et al. // Amer. J. Med. 1980. V. 69. P. 262.
8. Andersson B. et al. // Heart. 2003. V. 89. P. 621.
9. Еременко А.А. Интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде // Руководство по кардиоанестезиологии / Под ред. А.А. Бунятына, Н.А. Трековой. М., 2005. С. 577–665.