ПРИМЕНЕНИЕ ДОБУТАМИНА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Ю. Гиляров*

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Применение добутамина в кардиологической практике

М.Ю. Гиляров*

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Добутамин – инотропный агент, применение которого показано в большинстве случаев снижения насосной функции сердца. Представлены данные о фармакологии добутамина, о его влиянии на гемодинамику, коронарный и периферический кровоток, электрофизиологические свойства миокарда. Подробно рассматриваются различные клинические аспекты применения добутамина, основные противопоказания к его назначению.

Ключевые слова: добутамин, инотропные препараты, острая и хроническая сердечная недостаточность.

РФК 2008;5:67-70

Dobutamine usage in cardiological practice

M. Yu. Giljarov*

Chair of preventive and emergency cardiology, Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul 6, Moscow, 119992 Russia

Dobutamine is inotropic drug indicated in systolic dysfunction. Data on dobutamine pharmacology, its effects on hemodynamics, coronary and peripheral blood flow, myocardial electrophysiology are presented. Clinical usage and the main contraindications of dobutamine are discussed.

Key words: dobutamine, inotropic drugs, acute and chronic heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:67-70

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: gilarov@rambler.ru

Добутамин был синтезирован в 70-е годы XX века Tuttle и Mills путем модификации β -адреномиметика изопротеренола. В результате было создано вещество, обладающее выраженным влиянием на сократимость, имеющее вазодилатирующие свойства и обладающее минимальным действием на функцию автоматизма сердца. Эта субстанция получила название 4-[2-[[3-(β -гидроксифенил)-1-метилпропил]амино]этил]-пирокатехол гидрохлорид. Его структурная формула представлена на рис. 1. Добутамин представляет собой рацемат лево- и правовращающего изомеров.

Фармакология

Эффект добутамина на сердечно-сосудистую систему опосредован прямой стимуляцией адренорецепторов. В отличие от допамина его действие не связано с высвобождением норадреналина в сердце, которое ведет к повышению потребности в кислороде, повреждению кардиомиоцитов и аритмогенным эффектам.

Добутамин в наибольшей степени стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда, β_2 -адренорецепторы

Рисунок 1. Структурная формула добутамина

сосудов и оказывает незначительное стимулирующее действие на α_1 -адренорецепторы. Сравнительное влияние различных адреномиметиков на адренергические структуры показано на рис. 2.

В многочисленных исследованиях было показано, что добутамин увеличивает ударный объем и сердечный выброс, но незначительно влияет на ЧСС. Такой эффект объясняется не только селективным влиянием добутамина на β_1 -адренорецепторы миокарда, но и на α_1 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к усилению силы сокращений без значимого повышения ЧСС [1].

Рисунок 2. Механизм действия различных инотропных агентов по Орие Л. Н., 2008 [3]

Добутамин используется только в виде раствора для внутривенного введения. Препарат обладает очень коротким периодом полувыведения (примерно 2,5 минуты). Равновесная концентрация достигается через 10 минут после начала инфузии. В силу этого добутамин применяется в форме постоянной инфузии. При этом концентрация добутамина в плазме линейно возрастает в зависимости от скорости введения. При увеличении дозы отмечаются линейное увеличение сердечного выброса и ударного объема и снижение давления заклинивания в легочной артерии и периферического сосудистого сопротивления. При увеличении дозы свыше 10 мкг/кг/мин наблюдается значительное увеличение ЧСС и возрастает частота возникновения нежелательных побочных эффектов. Добутамин не действует на допаминовые рецепторы, таким образом он не вызывает избирательного расширения почечных и висцеральных сосудов. Добутамин может улучшать почечный кровоток, уровень клубочковой фильтрации, мочеотделение и выделение натрия за счёт увеличения объёма систолического выброса и неселективной вазодилатации.

Основные пути метаболизма добутамина включают в себя метилирование с последующей конъюгацией. Метаболиты выводятся с мочой и желчью. В моче человека в основные продукты экскреции входят конъюгаты добутамина и 3-О-метил-добутамин. Дериват 3-О-метил является биологически неактивным.

При длительном применении (обычно больше 72 часов) может развиваться толерантность к добутамину, что требует увеличения дозы препарата. Развитие толерантности связывают с уменьшением концентрации β -адренорецепторов в миокарде [2].

Влияние на гемодинамику, коронарный, периферический кровоток и электрофизиологические свойства миокарда

Наиболее значимым гемодинамическим эффектом добутамина является увеличение сердечного выброса за счет возрастания ударного объема. Ударный объем и сердечный выброс увеличиваются на 30 – 80%, по данным различных исследований, (в среднем, на 45-55%) при использовании добутамина в дозах 5-15 мкг/кг/мин. При использовании препарата в дозе, не превышающей 10 мкг/кг/мин, не наблюдается увеличения ЧСС. Артериальное давление при использовании добутамина в терапевтических дозах, как правило, не изменяется или незначительно снижается за счет периферического вазодилатирующего эффекта. Вазодилатация также может быть связана с центральным альфамиметическим действием добутамина. На фоне использования добутамина отмечается и снижение легочного сосудистого сопротивления (на 10-70%), в том числе и при вазоконстрикции, возни-

кающей в ответ на гипоксию.

У детей влияние добутамина на сократительную способность сердца схоже с таковым у взрослых. Однако в отличие от последних влияние на периферическое сосудистое сопротивление выражено слабее. Кроме того, у детей наблюдается большая склонность к развитию тахикардии, а артериальное давление на фоне инфузии препарата повышается. У детей младше 12 месяцев может также наблюдаться возрастание давления в малом круге кровообращения.

Под влиянием добутамина увеличивается кровоток в большинстве сосудистых бассейнов за счет усиления сократительной способности сердца. При этом наибольшее усиление кровотока наблюдается в сосудах скелетной мускулатуры, коронарных артериях и в меньшей степени – в сосудах почек и мезентериальных артериях.

Как и все инотропные средства, добутамин повышает потребление миокардом кислорода. Но добутамин также повышает коронарный кровоток за счет усиления сердечного выброса и ауторегуляторных влияний на коронарные артерии, возникающих под воздействием усиления сократимости. Изменения в потреблении кислорода зависят от нескольких факторов:

1. изменений в диаметре желудочка, которые, в свою очередь, определяют уровень напряжения стенки, необходимый для создания внутрижелудочкового давления во время систолы;
2. изменений в рефрактерной фазе желудочков сердца, которые пропорциональны изменениям в систолическом артериальном давлении;
3. изменений ЧСС.

В основном, добутамин не вызывает дисбаланса между потреблением кислорода и его доставкой ни у животных, ни у людей с заболеваниями сердца. Возрастание доставки часто превышает увеличение потребления кислорода в период инфузии добутамина таким образом, что насыщение крови кислородом в венечном синусе увеличивается. Артериовенозный клиренс молочной кислоты – косвенное свидетельство нормального аэробного метаболизма – обычно остаётся неизменным в период введения добутамина. При введении препарата продукция лактата может как снижаться, так и увеличиваться сердечной мышцей. Последнее особенно часто происходит при чрезмерном повышении ЧСС и/или АД, а также в случаях исходного отсутствия желудочковой дисфункции.

Хотя влияние добутамина на почечный кровоток не столь значительно, как у допамина, в исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью было показано, что инфузия препарата увеличивает диурез на 0,25-2,5 мл/мин и экскрецию натрия на 10-20 мэкв/л. У здоровых добровольцев такое влияние практически отсутствовало, что согласуется с данными по другим β -агонистам, которые могут увеличивать выработку ва-

зопрессина [2]. Кроме того, добутамин может стимулировать увеличение выработки ренина за счет своего β -адреномиметического действия [3]. Подобно другим β -агонистам, добутамин может снижать уровень калия, что требует мониторинга его уровня в крови.

По своему влиянию на электрофизиологические свойства миокарда добутамин отличается от других инотропных агентов. Он обладает меньшим аритмогенным потенциалом, чем допамин и, особенно, адреналин или норадреналин. Тем не менее, за счет влияния на β_1 -адренорецепторы АВ узла он может увеличивать частоту сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [2].

Клиническое применение

Исторически сведения о влиянии добутина на гемодинамику были получены в исследованиях пациентов с ХСН. У данной группы больных добутамин в той же степени или даже в большей, чем допамин, увеличивал сердечный выброс. Как показано на рис. 3, при увеличении скорости инфузии (цифры рядом с точками на верхнем графике обозначают скорость введения в мкг/кг/мин) на фоне введения добутина происходит увеличение сердечного выброса, сопровождающееся умеренным увеличением (верхний график) частоты сердечных сокращений (ЧСС). Также возникает снижение (средний график) давления заклинивания в легочной артерии (ДХЛА) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС, нижний график). Допамин в отличие от добутина в меньшей степени увеличивает сердечный выброс. Повышение скорости инфузии препарата свыше 4 мкг/кг/мин сопровождается значительным повышением ЧСС, ДХЛА и ОПСС без существенного прироста сердечного выброса [4].

Хотя добутамин увеличивает сердечный выброс у пациентов с ХСН, его рутинное применение в виде кратковременной инфузии («добутиновые каникулы») не улучшает прогноз, поэтому не рекомендовано. Использование добутина при ХСН ограничивается случаями тяжелой декомпенсации на фоне выраженного снижения сердечного выброса и появления признаков гипоперфузии. Наибольший эффект достигается у пациентов с дилатированным и гипокинетичным левым желудочком. При необходимости инотропной поддержки добутамин назначается как можно раньше и отменяется при первой возможности при достижении адекватной тканевой перфузии и уменьшении признаков застоя [5]. Следует отметить, что у пациентов, получающих терапию бета-блокаторами, требуется более высокая скорость введения добутина для достижения положительного инотропного эффекта.

Так как добутамин может снижать величину периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, величину АД, при наличии артериальной ги-

Рисунок 3. Влияние добутина и допамина на параметры центральной гемодинамики. Объяснение в тексте

потонии препарат стоит комбинировать с вазопрессорами (чаще всего с допamiном). Особенно актуальна эта комбинация при острой сердечной недостаточности вследствие резкого снижения насосной функции сердца (например, при инфаркте миокарда и острой левожелудочковой недостаточности). Инфузию добутина целесообразно начинать при уровне систолического АД выше 80–90 мм Нг. Если исходное АД ниже, начинают инфузию норадреналина или допамина, затем присоединяют введение добутина, а дозу допамина снижают.

При инфаркте миокарда добутамин может повышать потребность миокарда в кислороде, однако это наблюдается лишь при значительном увеличении ЧСС. В силу этого доза добутина должна подбираться с учетом минимизации его влияния на ЧСС.

Еще одной важной областью применения добутина является его использование при левожелудочковой дисфункции после кардиохирургических вмешательств. У данной категории пациентов добутамин предпочтительнее допамина или норадреналина, так как он в меньшей степени вызывает тахикардию и вазоконстрикцию и в большей степени увеличивает сердечный выброс.

Таблица 1. Показания к применению добутина

I. Больные с исходной сердечной патологией.
1. Острая сердечная недостаточность.   1. Острый инфаркт миокарда.   2. Кардиогенный шок.   3. Последствия операции на сердце.   4. Снижение сократимости сердца, вызванное применением лекарственного средства, например при передозировке бета-адреноблокаторов.
2. Хроническая сердечная недостаточность.
1. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.
2. Необходимость применения препарата для временной инотропной поддержки в случаях хронической сердечной недостаточности и в качестве вспомогательного средства при лечении обычными пероральными инотропными препаратами, системными вазодилататорами и диуретиками.
II. Больные с сердечной недостаточностью, обусловленной некардиальными причинами.
1. Острая недостаточность перфузии крови после травмы, хирургической операции, в случаях сепсиса или гиповолемии, когда среднее артериальное давление выше 70 мм ртутного столба, а внутрикапиллярное давление в системе малого круга кровообращения составляет 18 и выше мм ртутного столба, а также отмечается неадекватность реакции на восполнение объема и повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке.
2. Низкий минутный объем сердца как побочное явление ИВЛ при положительном конечном давлении выдоха.
III. Стресс-эхокардиография.

Обсуждая применение добутина в кардиологической практике, нельзя не упомянуть о стресс-эхокардиографии. Это та область, где добутин практически незаменим. Помимо оценки зон стресс-инду-

цированной ишемии, использование препарата позволяет оценить наличие жизнеспособного миокарда в зоне постинфарктного рубца благодаря способности добутина «пробуждать» гибернированный миокард.

Кроме этого, стресс-эхокардиография с добутином может быть использована для уточнения степени тяжести различных пороков сердца.

Показания к применению добутина суммированы в табл. 1.

При использовании добутина, как и других инотропных средств, необходим тщательный контроль за состоянием пациента с постоянным мониторингом жизненных функций. Во многих случаях целесообразна установка катетера Свана-Ганца в легочную артерию для инвазивной оценки показателей гемодинамики и сердечного выброса. Следует учитывать, что добутин может повышать аритмогенную готовность миокарда и усиливать эктопические аритмии, особенно в высоких дозах.

Применение добутина противопоказано при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, при аортальном стенозе, а также при гиповолемии.

Следует отметить, что добутин образует преципитаты с такими препаратами, как фуросемид, эуфиллин, инсулин, глюконат кальция и диазепам, поэтому указанные средства нельзя вводить в инфузионную систему с добутином.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день добутин прочно занимает позиции инотропного агента, применение которого показано в большинстве случаев снижения насосной функции сердца.

Литература

1. Ruffolo R.R. Jr. The mechanism of action of dobutamine. Ann Intern Med 1984;100(2):313-4.
2. Taylor D.O. et al. Dobutamine. In: Messerli F. H., editor. Cardiovascular drug and therapy. Philadelphia: W B Saunders Company; 1990.
3. Opie L. H., Gersh B. J., editors. Drugs for the heart. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
4. Гилман А. Г., редактор. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика; 2006.
5. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29(9):2388-442.