



HYPOTHESIS

Open Access

Dobutamine administration: a proposal for a standardized approach



Lorenzo Calabrò^{1*} , Filippo Annoni¹ and Fabio Silvio Taccone¹

Назначение добутамина: предложение по стандартизированному подходу

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*



Аннотация

Добутамин является наиболее часто используемым инотропным средством у пациентов в критическом состоянии с нарушением сократимости сердца. Однако соотношение польза/риск остается предметом дискуссий, а четкие, структурированные рекомендации по его применению отсутствуют. Эта гипотеза предлагает прагматичную основу для использования добутамина, способствующую рациональной и последовательной клинической и экспериментальной практике. Цель состоит в том, чтобы предложить рациональное и воспроизводимое использование инотропной терапии добутином как в клинических, так и в экспериментальных условиях в случаях шока с низким сердечным выбросом, в частности, кардиогенного шока, септического шока с септической кардиомиопатией и синдрома низкого сердечного выброса после операции на сердце. Добутамин следует назначать только при наличии острой недостаточности кровообращения с признаками периферической гипоперфузии и нарушением сократимости сердца. Низкий сердечный индекс (СИ) сам по себе не является обязательным условием начала применения инотропов. Эхокардиография необходима для первоначальной оценки, но должна дополняться постоянным мониторингом сердечного выброса для оценки зависимости реакции от дозы. Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мкг/кг/мин с пошаговым титрованием на основе СИ и маркеров перфузии, переоцениваемых каждые 20 минут. Оптимизация терапии добутином должна основываться на значимом повышении сердечного индекса (СИ) и устранении признаков гипоперфузии. Если гипоперфузия сохраняется, несмотря на повышение СИ, это свидетельствует о неполном ответе на терапию и может служить основанием для осторожного увеличения дозы. Если же дальнейший рост СИ не приводит к улучшению перфузии, это указывает на проблему, не связанную с кровотоком, и в данной ситуации увеличение дозы добутамина нецелесообразно. Добутамин следует применять строго по показаниям, в рамках стандартизированного протокола, который основан на непрерывном мониторинге гемодинамики и показателей перфузии. Такой подход позволяет максимизировать терапевтический эффект и минимизировать нежелательные явления, связанные с неоправданным применением препарата.

Введение

Добутамин является наиболее часто используемым инотропным средством во всем мире для пациентов, которым требуется кратковременная поддержка нарушенной сердечной сократимости, независимо от этиологии [1]. Обычными показаниями для добутамина у пациентов в критическом состоянии являются кардиогенный шок [2], сепсис-индуцированная дисфункция миокарда с гипоперфузией [3] и синдром низкого сердечного выброса после операции на сердце [4]. Несколько исследований



связали введение добутамина с повышенным риском аритмий и смертности, что вызвало опасения относительно его общего профиля пользы и риска [5-8]. Однако более правдоподобно, что потребность в инотропной поддержке была маркером тяжести основного заболевания, а не представляла собой исключительно независимый причинный фактор, способствующий неблагоприятным исходам.

Как и любой вазоактивный препарат, добутамин следует назначать для достижения конкретной терапевтической цели. В частности, его следует назначать не только для улучшения фракции выброса левого желудочка или ударного объема, но и для устранения системной гипоперфузии, вызванной снижением сократимости сердца. Таким образом, действие препарата зависит от правильного отбора пациентов и персонализации дозы. К сожалению, методы, связанные с началом и титрованием добутамина, значительно различаются и непоследовательно представлены в клинических исследованиях, что затрудняет сравнение результатов [1]. Таким образом, данная точка зрения направлена на предложение структурированного и прагматичного подхода к назначению добутамина, способствующего последовательному и рациональному применению.

Первое: уточните показания

Добутамина показан при острой недостаточности кровообращения с персистирующей гипоперфузией, вызванной снижением систолической функции желудочков и низким сердечным индексом (СИ). Таким образом, низкий СИ сам по себе не обязательно требует инотропной поддержки, если перфузия тканей адекватна; таким образом, при наличии признаков тканевой гипоксии, указывающих на дисбаланс между транспортом (DO_2) и потреблением кислорода (VO_2), могут потребоваться вмешательства. Кроме того, эхокардиография необходима для первоначальной оценки сократимости сердца [9], но не может обеспечить непрерывный мониторинг. В частности, СИ может быть переоценен системами непрерывного мониторинга, когда он крайне низок [10].

У септических пациентов с явно сохраненной фракцией выброса или ударным объемом, но продолжающейся гипоперфузией, системный транспорт кислорода может все еще быть неадекватным относительно потребностей тканей. При отсутствии гипоксемии, тяжелой анемии и/или гиповолемии, «добутаминовая проба» была предложена в качестве динамического теста для выявления зависимости между доставкой и потреблением кислорода (DO_2/VO_2) у данной категории критических больных [11]. Это характеризуется зависимым от дозы увеличением СИ и DO_2 , сопровождаемым значительным увеличением VO_2 ; ключевой индикатор истинной зависимости DO_2/VO_2 может быть идентифицирован по минимальному или непропорциональному повышению сатурации центральной или смешанной венозной крови ($ScvO_2-SvO_2$), улучшенным признакам



гипоперфузии, включая снижение уровня лактата, что будет отражать увеличенную экстракцию кислорода клетками. В этом случае рекомендуемая тестовая доза остается в диапазоне 5–10 мкг/кг/мин. Примечательно, что сосудорасширяющие свойства добутамина могут оказывать благоприятное воздействие на микроциркуляцию независимо от повышения СИ — терапевтическая стратегия, которая в настоящее время изучается в исследовании ANDROMEDA-SHOCK 2 [12].

Второе: используйте гемодинамический мониторинг

Перед началом применения добутамина мы считаем, что непрерывный мониторинг сердечного выброса необходим для оценки зависимости реакции от дозы и обеспечения точного мониторинга. Подходящими вариантами являются калиброванная транспульмональная термодилуция и некалиброванный анализ контура пульсовой волны (PCWA). Однако оба метода имеют ограничения. Транспульмональная термодилуция менее надежна у пациентов с тяжелой легочной гипертензией, дисфункцией правого желудочка, аритмиями, низкими дыхательными объемами у пациентов, находящихся на ИВЛ, и/или клапанным заболеванием сердца [10]. PCWA может быть неточным при тяжелом заболевании периферических сосудов или в случае неоптимального артериального сигнала [9]. У пациентов, получающих механическую поддержку кровообращения (например, ЭКМО, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, устройство для поддержки левого желудочка), эти инструменты также могут не предоставлять точные данные. В таких случаях катетер легочной артерии может обеспечить более надежные измерения, хотя некоторая неточность все еще может присутствовать. Первичное эхокардиографическое исследование должно определять выбор системы мониторинга на основе гемодинамического профиля пациента и сопутствующих заболеваний; однако его роль как единственного инструмента мониторинга ограничена длительным характером повторных оценок и зависимостью от навыков и опыта оператора [9].

Оценку сердечного индекса следует проводить повторно спустя 20 минут после любого изменения дозы добутамина для оценки терапевтического эффекта. Вместе с тем, оптимальный порог для определения клинически значимого прироста СИ (например, для идентификации "пациентов с положительным ответом") остается неоднозначным. В данной ситуации для оценки реакции на инотропную поддержку может быть экстраполирован критерий увеличения СИ на 15% — значение, которое широко используется в исследованиях реакции на вolemическую нагрузку в качестве минимального порога для определения значимого гемодинамического ответа [13]. Хотя этот порог остается в значительной степени произвольным, он представляет собой прагматичный компромисс для учета присущей изменчивости измерений СИ, тем самым снижая риск ложноположительных ответов при более



низких порогах и минимизируя недооценку клинически значимых изменений при использовании более высоких порогов. Сопутствующие тенденции в давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) могут дать дополнительную информацию о резерве преднагрузки желудочка и его комплайнсе; однако ДЗЛА не должно служить основной терапевтической целью [14].

Третье: назначение стандартизированной дозы

Самая низкая эффективная доза добутамина, о которой сообщалось в фармакокинетических исследованиях, составляет 2,5 мкг/кг/мин [15], что, по-видимому, достаточно для достижения значимых гемодинамических изменений без значительного увеличения потребления кислорода миокардом. Поэтому разумной стратегией является начало с 2,5 мкг/кг/мин и титрование дозы с шагом 2,5 мкг/кг/мин (например, 2,5, 5, 7,5, 10), с переоценкой гемодинамических параметров и признаков гипоперфузии после каждой корректировки до тех пор, пока гипоперфузия не исчезнет [16]; целью остается использование самой низкой эффективной дозы. После каждого изменения дозы, СИ и маркеры перфузии следует повторно оценивать через 20 мин. Максимальная рекомендуемая доза составляет приблизительно 20 мкг/кг/мин [2]; доза сверх этого, может ограничить дальнейшее улучшение сократимости в связи с насыщением рецепторов в то же время неся значительный повышенный риск побочных эффектов, таких как тахикардия и гипотензия [17]. Если СИ увеличивается в основном за счет частоты сердечных сокращений с минимальным изменением ударного объема, это может указывать на истощение инотропного резерва, при котором дальнейшее повышение дозы увеличивает риск аритмий и потребности миокарда в кислороде без какой-либо пользы.

Четвертое: всегда контролируйте перфузию тканей

Терапия добутамином должна проводиться при наличии признаков периферической гипоперфузии, вторичной по отношению к сниженной систолической функции желудочков (и низкому СИ) или недостаточной DO_2 («провокация с добутамином») [18]. К распространенным клиническим показателям периферической гипоперфузии относятся:

- (1) пятнистая кожа, оцениваемая по шкале пятнистости, хотя и ненадежная при хронической периферической васкулопатии (**Рисунок 1**) [19];
- (2) время наполнения капилляров (CRT) >3 с, на которое также влияет заболевание периферических сосудов [20];
- (3) впервые выявленная энцефалопатия, обычно проявляющаяся в виде летаргии или обнубиляций, возможно, связанная с гипоперфузией, но часто являющаяся многофакторной;



- (4) стойкая олигурия, которая может быть результатом гипоперфузии, но также может возникать из-за обструктивных или внутренних почечных причин;
- (5) признаки ишемии кишечника, однако они встречаются нечасто и их трудно контролировать и диагностировать, особенно при отсутствии хирургических осложнений (например, перитонита, злокачественной опухоли).

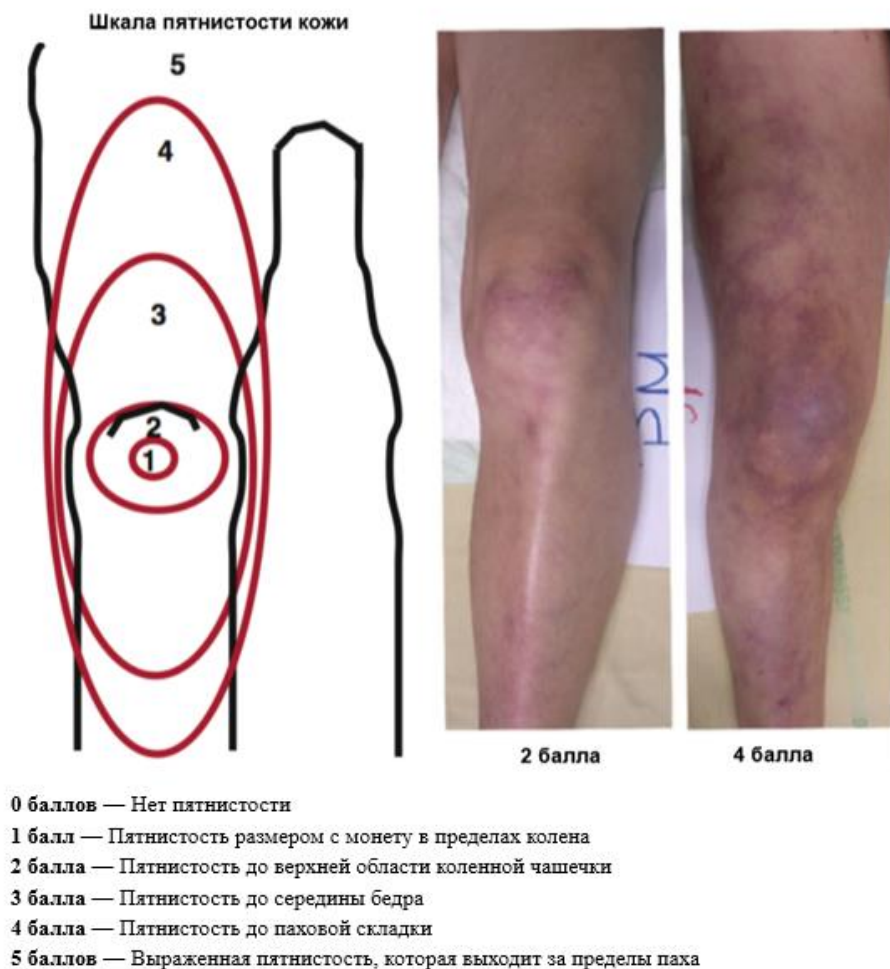


Рисунок 1. Шкала пятнистости кожи (Mottling Score)

Наряду с клиническими, биологическими индикаторами периферической гипоперфузии являются:

- (1) низкий уровень $ScvO_2$ или SvO_2 ($<65\%$), что указывает на повышенную экстракцию кислорода. Если исключить анемию, гипоксемию или высокий уровень VO_2 , такие значения обычно отражают неадекватный СИ и низкий уровень DO_2 . Важно отметить, что низкий уровень $ScvO_2$ – SvO_2 может наблюдаться у пациентов с компенсированным хроническим заболеванием сердца [21], и его не следует использовать отдельно для инициирования добутина;



(2) повышенный вено-артериальный разрыв $p\text{CO}_2$ (>6 мм рт. ст.), что указывает на нарушенный клиренс CO_2 из-за низкого СИ, хотя он может также отражать повышенный периферический метаболизм [22];

(3) гиперлактатемия (>2 ммоль/л), указывающая на анаэробный метаболизм из-за недостаточной доставки кислорода, хотя следует учитывать и другие причины, такие как печеночная дисфункция, митохондриальная недостаточность, адренергическая стимуляция или токсичность препарата [23].

Важно отметить, что хотя каждый из этих признаков или биомаркеров может служить чувствительным индикатором периферической гипоперфузии, ни один из них сам по себе не является достаточно специфичным, чтобы оправдать клиническое вмешательство. Таким образом, одновременное наличие по крайней мере двух патологических индикаторов обеспечивает более точную и надежную основу для диагностики периферической гипоперфузии (**Таблица 1**), что указывает на необходимость мультимодальной оценки перфузии тканей.

Таблица 1. Маркеры тканевой гипоперфузии и их ограничения

Маркер тканевой гипоперфузии	Ограничения
Периферический мраморный рисунок (мраморность кожи)	Ненадёжный метод при хронической периферической васкулопатии
Время наполнения капилляров более 3 сек	Ненадёжный метод при хронической периферической васкулопатии
Энцефалопатия	Неспецифический признак (возможны другие причины)
Персистирующая олигурия	Вторичное повреждение почек почечного или обструктивного происхождения, вызванное предшествующим заболеванием почек
Насыщение венозной крови кислородом $<65\%$	Гипоксемия и тяжелая анемия Может наблюдаться при отсутствии гипоперфузии тканей
$\Delta v\text{-a } p\text{CO}_2$	>6 мм рт. ст. Высокая метаболическая активность Может наблюдаться при отсутствии гипоперфузии тканей
Уровень лактата >2 ммоль/л	Недостаточный печеночный клиренс (например, заболевание печени) Митохондриальная дисфункция Токсичность препарата Может наблюдаться при отсутствии гипоперфузии тканей

$\Delta v\text{-a } p\text{CO}_2$: артериовенозная разница парциального давления углекислого газа

Более того, можно было бы также рассмотреть дополнительные количественные инструменты для оценки перфузии тканей, такие как



сублингвальная видеомикроскопия, тканевая ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS) и лазерная доплеровская флоуметрия. Однако их клиническая ценность остается неопределенной из-за ограниченной доступности, недостаточной валидации у пациентов в критическом состоянии и необходимости специальных навыков и опыта, что ограничивает их широкое применение. Любое изменение дозировки добутамина должно сопровождаться повторной оценкой через 20 минут с оценкой как СИ, так и тканевой перфузии (**Рисунок 2**).

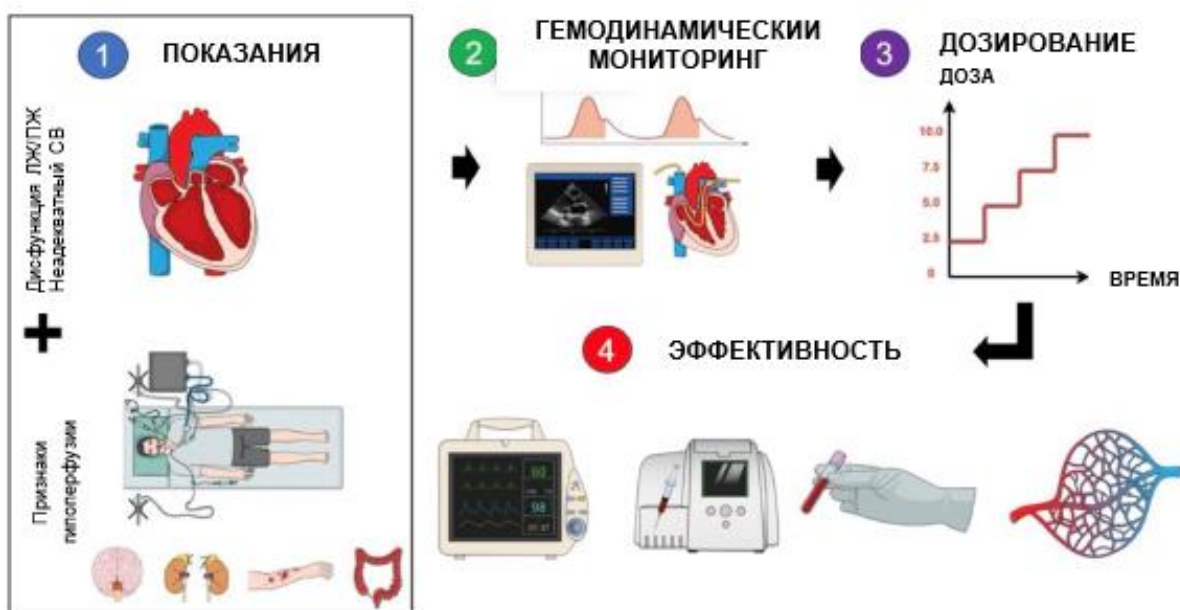


Рисунок 2. Структурированный подход к введению добутамина
ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СВ – сердечный выброс

Улучшение обоих показателей свидетельствует о терапевтической эффективности. Уменьшение или разрешение гипоперфузии при отсутствии увеличения СИ при эскалации дозы, может указывать на микроциркуляторное действие добутамина или на наличие смешивающего фактора во время теста, который следует исследовать. Стойкие признаки гипоперфузии, несмотря на первоначальное увеличение СИ, могут указывать на неадекватный гемодинамический ответ, что требует осторожной эскалации дозы добутамина для оценки того, приводят ли более высокие дозы к улучшению тканевой перфузии. В этом контексте эхокардиография может быть снова очень полезна для повторной оценки сократимости и предоставления индексов зависимости от преднагрузки. Однако, если гипоперфузия сохраняется при отсутствии или несмотря на дальнейшее увеличение СИ, это может указывать на поток-независимый механизм нарушения перфузии, и в этом случае дополнительное повышение дозы вряд ли обеспечит клиническую пользу, и следует рассмотреть вопрос о прекращении



терапии. Аналогичным образом, если повышение дозы сопровождается ухудшением гипотонии без улучшения гипоперфузии, дозу следует уменьшить или прекратить терапию.

В случае недостаточного ответа на добутамин или его непереносимости в таких ситуациях, как кардиогенный шок или синдром низкого сердечного выброса после операции на сердце, следует рассмотреть возможность перехода к механической поддержке кровообращения [24]. Альтернативные добутамину инотропы, такие как милринон и левосимендан, не продемонстрировали значительного улучшения первичных результатов в рандомизированных исследованиях [16,25]; однако их использование вместо добутамина может иметь значение в отдельных случаях и требует обсуждения в каждом конкретном случае.

Выводы

Добутамин следует применять при острой недостаточности кровообращения с двумя или более признаками периферической гипоперфузии и нарушения сократимости. У пациентов, получающих добутамин, обязателен постоянный мониторинг сердечного выброса. Врачам следует начинать с минимально возможной дозы, повторно оценивать СИ и перфузию через 20 минут, обращая внимание на значительное увеличение СИ, прежде всего, по ударному объему и разрешению гипоперфузии. Поэтапное титрование дозы должно предусматривать повторную оценку гемодинамики после каждой корректировки дозы добутамина. Аналогичный подход следует применять при отмене препарата. Максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мкг/кг/мин.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Calabró et al.

Intensive Care Medicine Experimental (2025) 13:89

<https://doi.org/10.1186/s40635-025-00804-1>