

## Dobutamine

ถาวร สุทธิไชยากุล\*

**Suithichaiyakul T. Dobutamine. Chula Med J 1986 Jun; 30 (6) : 571-580**

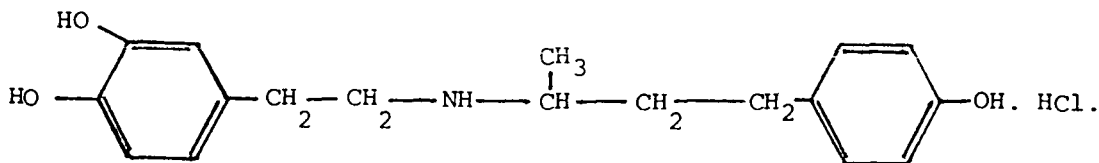
*Dobutamine is a new synthetic, intravenous catecholamine that acts on myocardial contractility without changing the heart rate. Efficacy has direct correlations to dosage and blood level. These features make it useful for treating acute myocardial dysfunction without changing the blood pressure and myocardial oxygen consumption. Combination with dopamine and/ or nitroprusside is recommended for better result due to additive effects.*

---

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถึงแม้ว่า isoproterenol จะเป็นยาที่มีผลในการเพิ่มการบีบตัวของหัวใจที่ดีกว่า catecholamine อื่น เช่น epinephrine norepinephrine หรือ dopamine ในด้านที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) น้อยกว่า แต่ยังมีข้อจำกัดในการใช้ เพราะผลด้าน chronotropic activity คือทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และเต้นไม่เป็นจังหวะ (arrhythmia) มากขึ้น นอกจากนี้ isoproterenol ยังออกฤทธิ์เป็นตัวเร่งการทำงานของ  $\beta_2$  receptor ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation) ของกล้ามเนื้อลาย ซึ่งปริมาณเกือบครึ่งหนึ่งของร่างกาย ทำให้เลือดส่วนหนึ่งไหลเวียนไปเลี้ยงกล้ามเนื้อเหล่านั้น โดยไม่จำเป็นและบางกรณี ปริมาณเลือดที่เข้าสู่หลอดเลือดแดงโคโรนารี เพื่อจะเลี้ยงกล้ามเนื้อของหัวใจอาจลดลงจะเป็นอันตรายมาก<sup>(1,2)</sup>

Dobutamine



(±)-4-2[-[[s-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl] amino] ethyl]-pyrocatechol hydrochloride

น้ำหนักโมเลกุล = 337.84

dobutamine ต้องให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น และจะไม่ไปได้ผลถ้าผสมในสารละลายที่มีสภาวะเป็นด่างเช่น sodium bicarbonate

การหาระดับยาในเลือด สามารถทำได้หลายวิธี เช่น enzymatic procedure หรือ high - pressure liquid chromatography<sup>(3)</sup> และจากวิธีหลัง

จากปัญหาที่มีอยู่ 2 ประการคือ

1. Norepinephrine เป็นสารที่ทำให้เกิดหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ แม้แต่การออกฤทธิ์ของ dopamine เอง จะกระตุ้นการหลั่งของ norepinephrine ซึ่งทำให้เกิดการเต้นไม่เป็นจังหวะได้เช่นกัน

2. ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านการหลั่งของ norepinephrine จะให้ผลไม่แน่นอนเพราะผู้ป่วยแต่ละรายจะมีการสะสมของ norepinephrine ไม่เท่ากัน เช่น ผู้ป่วยหัวใจวาย หรือได้รับยาลดความดันโลหิตบางชนิดการสะสมของ norepinephrine จะลดลง

จากปัญหาดังกล่าว Tuttle และ Mills ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ catecholamine สารตัวที่ 20 หรือ dobutamine ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงที่ receptor ในการเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ และมีผลข้างเคียงน้อย<sup>(2)</sup>

พบว่า ระดับ dobutamine ในเลือด จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณยาที่ได้รับ ดังตารางที่ 1<sup>(4)</sup>

ระดับของ dobutamine จะคงที่ (steady state) หลังจากเริ่มให้ยาประมาณ 8-10 นาที<sup>(5)</sup>

dobutamine มี half-life ในน้ำเลือด (plasma) ประมาณ 2 นาที ทั้งนี้เนื่องจากมีการ

**Table 1** Correlation of infusion rate and plasma dobutamine concentration

Infusion rate $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$	Plasma dobutamine concentration $\text{ng}/\text{ml}$
2.5	$40 \pm 7.8$
5.0	$92.6 \pm 10.0$
7.5	$149.5 \pm 9.5$
10.0	$190.6 \pm 12.0$

กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยมี volume distribution =  $0.200 \pm 0.028$  litres/Kg<sup>(4)</sup> และจากการศึกษาโดยใช้สารกัมมันตรังสี ( $\text{C}^{14}$  - dobutamine) พบว่า half - life ประมาณ 1.9 ชั่วโมง โดยกาทที่ไหลเวียนในเลือด (circulating metabolite) จะอยู่ในรูปของ 3 - O - methyl dobutamine glucuronide ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ตับ ระดับของกาท dobutamine (metabolite) ในเลือดจะถึงระดับสูงสุดประมาณ 2-3 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา

$\text{C}^{14}$  - dobutamine จะถูกขับออกทางไต 67% ทางอุจจาระ 20% ทางน้ำดี 30-35% ส่วนที่ขับออกทางไตจะเป็น 3 - O - methyl glucuronide ถึง 82%

dobutamine ออกฤทธิ์เร่งการทำงานของ  $\beta$  receptor โดยเฉพาะ และเร่งที่  $\beta_1$  มากกว่า  $\beta_2$  10 เท่า ถึงแม้จะมีผลต่อ receptor น้อย แต่ก็พบว่าผลต่อ  $\alpha_1$  มากกว่า  $\alpha_2$  dobutamine ออกฤทธิ์โดยตรงที่ receptor ไม่ใช่เป็นการกระตุ้นการหลั่งของ norepinephrine<sup>(2,7,8)</sup> เหมือนกับ dopamine จึงทำให้ความแน่นอนของยาคีขึ้น

ถึงแม้ว่า dobutamine ออกฤทธิ์เป็นตัวเร่งการทำงานของ  $\beta$  receptor แต่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจน้อย คือ dobutamine

ขนาด  $5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นหัวใจเลย แต่ถ้าให้ปริมาณสูง 20-40  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  อัตราการเต้นของหัวใจจะเร็วขึ้นมาก การเปลี่ยนแปลงนี้จะพบได้มากกว่าถ้าผู้ป่วยมี atrial fibrillation อยู่ก่อน<sup>(9)</sup>

การศึกษาด้านสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจเมื่อให้ dobutamine  $6 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  พบมีการเปลี่ยนแปลง คือ

sinus rate	เพิ่มขึ้น 21%
sinus recovery time	ลดลง 25%
AV conduction	เร็วขึ้น 18%
AH interval	สั้นลง 13%
HV interval	ไม่เปลี่ยนแปลง

จากผลดังกล่าวสรุปได้ว่า dobutamine จะเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจเพียงเล็กน้อยเพิ่ม AV conduction โดยลด AH interval เท่านั้น<sup>(10)</sup> มีผู้ตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการที่ dobutamine ไม่เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจว่า<sup>(11)</sup>

1. dobutamine มีฤทธิ์ต่อ  $\beta$  receptor น้อย การเกิดปฏิกิริยาสะท้อนกลับที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว (reflex tachycardia) จากการขยายตัวของหลอดเลือดจึงน้อย

2. dobutamine มีความสัมพันธ์ (affinity) ต่อกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่า SA node

เมื่อให้ dobutamine ในสุนัขเพื่อศึกษาความสามารถในการบีบตัวพบว่า การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตต่อเวลาของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular dp/dt) และ cardiac output เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนความต้านทานหลอดเลือดรอบนอก (peripheral vascular resistance) มีรายงานไว้หลายอย่าง ตั้งแต่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยจนถึงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(12,13,14)</sup>

การเปลี่ยนแปลงด้านจลนศาสตร์ของเลือด (hemodynamics) เมื่อให้ dobutamine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจลดลง เช่น ในโรคของกล้ามเนื้อหัวใจที่ไม่ทราบสาเหตุ (cardiomyopathy) หรือ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (ischemic heart disease) พอสรุปได้ดังนี้

ในผู้ป่วยที่เป็น congestive cardiomyopathy การใช้ dobutamine ขนาด 2.5-15 µg/Kg/min 3 วัน จะทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ขนาดของหัวใจขณะบีบตัวลดลง ผลดังกล่าวมีใช้คงอยู่เพียง 3 วัน ที่ให้ dobutamine เท่านั้น แต่มีจำนวนผู้ป่วยถึง 49% ที่มีอาการดีขึ้นนานถึง 4 สัปดาห์ และ 43% มีอาการดีขึ้นนานถึง 10 สัปดาห์ การตรวจกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยเหล่านี้พบว่า มีการลดลงของ electron dense particle ต่อ 100 mitochondria, และอัตราส่วนของ crista ต่อ matrix ของ mitochondria มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น ซึ่งอธิบายว่า dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้น adenylylate cyclase ให้สร้าง cyclic AMP มากขึ้น หรือ dobutamine ทำให้มี cardiac output เพิ่มขึ้น เลือดไหลเวียนเข้าหลอดเลือดแดงโคโรนารีเพื่อเลี้ยง subendocardium ดีขึ้น จึงทำให้มีการซ่อมแซมส่วนที่เสียไปมากขึ้น<sup>(15,16)</sup>

ในผู้ป่วย ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่าการให้ dobutamine ในขนาดต่ำ ไม่เกิน 15 µg/Kg/min จะทำให้

- มีการเพิ่มของ cardiac output, cardiac index, stroke volume, stroke work index, ejection fraction และการเปลี่ยนแปลงความดันต่อเวลาของหัวใจห้องล่างซ้าย

- ความดันขณะคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEDP) และความต้านทานของหลอดเลือดรอบนอกลดลง

- ความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง

- ความต้านทานของหลอดเลือดสู่ปอดมีทั้งรายงานว่าไม่เปลี่ยนแปลงจนถึงลดลงบ้าง<sup>(17-21)</sup>

การศึกษาโดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiogram) และสารกัมมันตรังสี (radionuclide study) ให้ผลที่คล้ายคลึงกัน<sup>(22-25)</sup>

การรักษาหัวใจห้องล่างขวา เนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจตายด้วย dobutamine มีรายงานว่าได้ผลดี<sup>(26)</sup>

เนื่องจาก dobutamine เป็นอนุพันธ์ของ catecholamine อาจทำให้ความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น จึงมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ไว้ ดังนี้

ในสัตว์ทดลองที่ทำให้หลอดเลือดแดงของหัวใจตีบลงเมื่อให้ dobutamine จะมีเลือดไปเลี้ยง endocardium มากกว่า isoproterenol ค่าความดันออกซิเจน (pO<sub>2</sub>) ในหลอดเลือดดำโคโรนารีเพิ่มขึ้น และอัตราส่วนระหว่างอุปสงค์กับอุปทาน (supply/consumption ration) ดีขึ้น 39%<sup>(27-28)</sup>

ในคนที่หลอดเลือดแดงโคโรนารีปกติหลังให้ dobutamine จะมีเลือดเข้าสู่หลอดเลือดแดงโคโรนารีเพื่อเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมาก แต่ถ้ามีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงโคโรนารีอยู่ การ

เพิ่มการไหลเวียนของเลือดจะน้อยกว่า และไม่แน่นอนด้วย<sup>(29)</sup> แต่ในทางคลินิก ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงระดับของ creatinine kinase หรือ creatinine kinetic curve ที่จะแสดงถึงการมีการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>(30)</sup> แต่ในขนาดยาที่สูงกว่า 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  อาจพบความเปลี่ยนแปลงของ ST segment ที่บ่งชี้ว่ามีการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้<sup>(28)</sup>

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจะลดลงเสมอ จึงมีผู้นำ dobutamine มาใช้ในขนาด 2-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกันกับการใช้ในสภาวะโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และมีรายงานว่าขนาดยาที่มากกว่า 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  จะเพิ่มความดันโลหิตได้<sup>(31-33)</sup> ถ้าใช้ dobutamine ร่วมกับ halothane ในระหว่างการดมยา จะทำให้หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ ทั้งนี้อาจเนื่องจาก halothane มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจนั่นเอง<sup>(34)</sup>

เมื่อใช้ dobutamine ขนาด 7.75  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  ในเด็ก จะสามารถเพิ่มความดันโลหิต, cardiac index, cardiac output, stroke index ได้ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงความต้านทานของหลอดเลือดรอบนอก และที่ปอด<sup>(35)</sup> แต่ผลที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วมีมากกว่าในผู้ใหญ่ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการใช้<sup>(36)</sup>

### การใช้ dobutamine

ห้ามผสม dobutamine ในสารละลายที่มีสภาวะเป็นด่าง เพราะจะทำให้ประสิทธิภาพของยาเสียไป การให้ควรเริ่มขนาดน้อย คือ 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  ก่อน แล้วเพิ่มปริมาณขึ้นจนถึง 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  ยานี้ควรใช้ในระยะเวลาแรกของโรคและใช้ในระยะเวลาสั้นเท่านั้น เพราะมีรายงานว่าถ้าใช้ dobuta-

mine นานกว่า 72 ชั่วโมง จะเกิดการต้านทาน (tolerance) ขึ้น แต่ลักษณะดังกล่าวจะกลับคืนปกติ หลังหยุดยา 7-10 วัน<sup>(37)</sup>

ผลข้างเคียงของ dobutamine

จะทำให้เกิด อาการ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก และ PVC

ถ้าใช้ร่วมกับการดมยาสลบ เช่น cyclopropane หรือ halothane จะทำให้เกิดหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะได้<sup>(38)</sup>

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็น idiopathic hypertrophic subaortic stenosis

### ข้อเปรียบเทียบระหว่าง dobutamine และ dopamine

dobutamine ออกฤทธิ์โดยตรงที่ receptor ในขณะที่ dopamine ออกฤทธิ์ โดยการทำให้มี norepinephrine ถูกหลั่งออกมา ดังนั้นความแน่นอนของ dopamine จึงไม่ค่อยมากขึ้นกับการสะสมของ norepinephrine โดยเฉพาะในผู้ป่วยหัวใจวาย จะมีการสะสมของ norepinephrine ลดลง ผลที่ได้รับจาก dopamine จึงลดลง

dopamine มีผลต่อ receptor โดยเฉพาะในขนาดที่มากกว่า 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ <sup>(39)</sup> ทำให้หลอดเลือดหดตัว เลือดไปเลี้ยงส่วนปลายไม่ได้ จึงเกิดการเน่าตายของขาได้<sup>(39,40)</sup> และการที่มีหลอดเลือดหดตัวนี้เอง ทำให้ความต้านทานรอบนอกและความดันขณะคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้น<sup>(41-43)</sup> แต่ข้อดีคือ จะเพิ่มความดันโลหิตได้ ในขณะที่ dobutamine ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตน้อย

dopamine ทำให้การละลายอิมตัวของออกซิเจนในเลือดแดง (arterial oxygen saturation) ลดลง บางรายต่ำกว่า 90% ซึ่งอธิบายจากการเกิดการลัดวงจรในปอด (intrapulmonary shunt) ในขณะที่ dobutamine ไม่ทำให้เกิดปรากฏการณ์เช่นนี้<sup>(44,45)</sup>

dopamine จะเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปไตมากกว่า dobutamine เพราะออกฤทธิ์ผ่าน dopaminergic receptor ทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายตัว แต่การเพิ่มจาก dobutamine นั้นเกิดจาก cardiac output เพิ่มขึ้นเท่านั้น<sup>(46)</sup>

ระดับ norepinephrine ในเลือด หลังให้ dopamine จะสูงขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นให้หลัง norepinephrine แต่จะลดต่ำลง หลังให้ dobutamine ทั้งนี้เนื่องจากประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกลดการทำงานลง และมีรายงานว่ามีการกระตุ้นการหลั่ง renin ด้วย<sup>(47)</sup>

#### การใช้ inotropic agent

ถึงแม้ว่า dobutamine จะเป็นยาที่ดีก็ตาม แต่มีข้อจำกัดใช้ได้ในทุกกรณี เพราะจากการศึกษาข้างต้น dobutamine จะเพิ่มความสามารถในการบีบตัว โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ หรือความดันโลหิต คุณสมบัติดังกล่าวจึงเหมาะที่จะใช้ในกรณีที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงเพียงอย่างเดียว ถ้ามีสภาวะหัวใจเต้นช้า หรือ ความดันโลหิตต่ำร่วมด้วย จะไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ในภาวะหัวใจวาย หรือช็อค เรามักจะต้องการรักษาระดับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตให้มากพอซึ่ง dopamine จะได้ผลดี

กล่าวโดยสรุปได้ว่า ในกรณีที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงอย่างเดียว dobutamine จะ

ใช้ได้ผลดี และดีกว่า dopamine ในการลด preload (LVEDP) และ afterload (peripheral resistance) แต่ถ้ามีความดันโลหิตต่ำหรือช็อค ร่วมด้วยการใช้ยาสองชนิดร่วมกันจะได้ผลดีกว่า<sup>(48)</sup> เนื่องจาก dobutamine เพิ่มความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ dopamine เพิ่มความดันโลหิต มีเลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้น ปัสสาวะออกมากขึ้น

ยาขยายหลอดเลือด (vasodilator) เช่น nitroglycerine หรือ nitroprusside สามารถใช้ร่วมกับ dobutamine ในการรักษาภาวะหัวใจวายหรือปอดบวมน้ำได้โดย ผลของยาจะเสริมฤทธิ์กัน (additive effect)<sup>(49-52)</sup>

ในสภาวะวิกฤตจากภาวะหัวใจวายอย่างรุนแรง การให้ dobutamine ร่วมกับ dopamine และ nitroprusside จะช่วยผู้ป่วยได้มาก

Dobutamine ยังสามารถใช้ในภาวะที่หัวใจทำงานน้อยลงเนื่องจากการใช้  $\beta$ -blocker ได้<sup>(53)</sup>

ในภาวะ septic shock การใช้ dobutamine จะเพิ่ม cardiac output โดยความดันของหัวใจห้องบนลดลง แต่ความดันโลหิตไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(54)</sup> จึงมีผู้เสนอให้ใช้ dobutamine หลังจากให้หน้าทนต์แทนเพียงพอแล้ว<sup>(55-57)</sup> แต่เมื่อพิจารณาพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของ septic shock แล้ว dobutamine ควรใช้ในกรณีที่มีการกดการทำงานของหัวใจ และควรใช้ร่วมกับ dopamine เพื่อเพิ่มความดันโลหิต และปริมาณเลือดที่ผ่านไตช่วยทำให้ปัสสาวะออกมากขึ้น

การใช้ dobutamine กับ dopamine ร่วมกันนั้น เราจะใช้อัตราส่วน 1 : 1 คือใช้ dobutamine 250 mg ผสมรวมกับ dopamine 250 mg ใน

สารละลายขวดเดียวกัน ปริมาณยาที่ให้ รวมกันไม่เกิน 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  หรือ แต่ละตัวไม่เกิน 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$

## สรุป

Dobutamine เป็นยาที่ดี ในกรณีที่ต้องการจะเพิ่มความสามารถในการบีบตัวโดยไม่เพิ่มอัตราการเต้น หรือ ความต้องการออกซิเจนของหัวใจ

รวมไปถึงการที่ไม่เป็นตัวเสริมฤทธิ์กับ  $\infty$  receptor จึงไม่สามารถเพิ่มความดันโลหิตได้ จึงเหมาะที่จะใช้ในกรณีของกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติเพียงอย่างเดียว

ถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ ต้องการให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและปัสสาวะออกมากขึ้น ควรใช้ dobutamine ร่วมกับ dopamine จะได้ผลดี เนื่องจาก dopamine ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว และเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต

## อ้างอิง

1. Daniell HB, Bagwell EE, Walton RP. Limitation of myocardial function by reduced coronary blood flow during isoproterenol action. *Circ Res* 1967 Jul; 21(1) : 85-98
2. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine, development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975 Jan; 36(1) : 185-196
3. McKennon DW, Kates RE. High-pressure liquid chromatographic determination of plasma dobutamine concentrations. *J Pharmaceu Sci* 1978 Dec; 67(12) : 1756-1757
4. Leier CV, Unverferth DV, Kates RE. The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. *Am J Med* 1979 Feb; 66(2) : 238-242
5. Murphy PJ, Williams TL, Kau DL. Disposition of dobutamine in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 Nov; 199(2) : 423-431
6. William RS, Bishop T. Selectivity of dobutamine for adrenergic receptor subtypes : in vitro analysis by radioligand binding. *J Clin Invest* 1981 Jun; 67(6) : 1703-1711
7. Stoner JD 3d, Bolen JL, Harrison DC. Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. *Br Heart J* 1977 May; 33(5) : 536-539
8. Robie NW, Nutter DO, Moody C, McNay JL. In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine. *Circ Res* 1974 May; 34(5) : 663-671
9. Bianchai C, Diaz R, Gonzales C, Beregovich J. Effect of dobutamine on atrioventricular conduction. *Am Heart J* 1975 Oct; 90(4) : 474-478
10. Loeb HS, Sinno MZ, Saudye A, Towne WD, Gunner RM. Electrophysiologic properties of dobutamine. *Cir Shock* 1974; 1(3) : 217-220
11. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine : a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979 Jan 4; 300(1) : 17-22
12. Hinds JE, Hawthorne EW. Comparative cardiac dynamic effects of dobutamine and isoproterenol in conscious instrumented dogs. *Am J Cardiol* 1975 Dec; 36(6) : 894-901

13. Argenta LC, Kirsh MM, Bove EL. A comparison of the hemodynamic effects of inotropic agents. *Ann Thorac Surg* 1976 Jul; 22(1) : 50-57
14. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effect of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974 May; 58(5) : 1265-1273
15. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980 Nov; 100(5) : 622-630
16. Unverferth DV, Leier CV, Magorien RD, Croskery R, Svirebely JR, Kolibash AJ, Dick MR. Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine : a quantitative ultrastructural study. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 Nov; 215(2) : 527-532
17. Fowler MB, Timmis AD, Crick JP, Vincent R, Chamberlain DA. Comparison of haemodynamic responses to dobutamine and salbutamol in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Br Med J Clin Res* 1982 Jan; 284(6309) : 73-76
18. Loeb HS, Khan M, Klodnycky ML. Haemodynamic effects of dobutamine in man. *Circ Shock* 1975 Jan; 2(1) : 29-35
19. Goldstein RA, Passamani ER, Robert R. A comparison of digoxin and dobutamine in patients with acute infarction and cardiac failure. *N Eng J Med* 1980 Oct 9; 303(15) : 846-850
20. Pinaud M, Desjars P, Nicolas F. Dobutamine in the treatment of depressed cardiac function : a study in patients with ischaemic heart disease during the early post-operative period. *Med* 1978; 4(2) : 105-110
21. Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1975 Aug; 36(2) : 202-205
22. Andy JJ, Curry CL, Ali N, Mchrotra PP. Cardiovascular effects of dobutamine in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1977 Aug; 94(2) : 175-182
23. Jewith D, Jennings K, Jackson PG. Efficacy of new inotropic drugs in clinical coronary heart failure. *Am J Med* 1978 Jul; 65(1) : 197-202
24. Leier CV, Webel J, Brush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation* 1977 Sep; 56(3) : 468-472
25. Muir AL, Hannan WJ, Sapru RP, Broadman AK, Wratith PK, Brash HM. The effects of isoprenaline, atropine and dobutamine on ventricular volume curves obtained by radionuclide ventriculography. *Clin Sci* 1980 May; 58(5) : 357-364.
26. Glark G, Strauss HD, Robert R. Dobutamine VS furosemide in the treatment of cardiac failure due to right ventricular infarction. *Chest* 1980 Feb; 77(2) : 220-223
27. Tuttle RR, Pollock DG, Todd G, Mac Donald B, Tust R, Dusenberry W. The effect of dobutamine on cardiac oxygen balance, regional blood flow and infarction severity after coronary artery narrowing in dogs. *Circ Res* 1977 Sep; 41(3) : 357-364
28. Willerson JT, Hutton I, Watson J, Platt MR, Templeton GH. Influence of dobutamine on regional myocardial blood flow and ventricular performance during acute and chronic myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 1976 May, 53(5) : 828-833



29. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DM Parkey RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976 Jul; 38(1) : 103-108
30. Gillespie Ta, Ambos HD, Sobel BE, Robert R. Effect of dobutamine in patient with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977 Apr; 39(4) : 588-594
31. Tinker JH, Tarhan S, White RD, Pluth JR, Barnhorst DA. Dobutamine for inotropic support during emergence from cardio-pulmonary by pass. *Anesthesiology* 1976 Apr; 44(4) : 281-286
32. Salomon NW, Plachetka JR, Copeland JG. Comparison of dopamine and dobutamine following coronary artery bypass grafting. *Ann Thoracic Surg* 1982 Jan; 33 (1) : 48-54
33. Sakamoto T, Yamada T. Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation* 1977 Mar; 55(3) : 525-533
34. Leighton KM, Bruce C. Dobutamine and general anaesthesia; a study of the response of arterial pressure heart rate and renal blood flow. *Canad Anaesth Soc J* 1976 Mar; 23(2) : 176-184
35. Driscoll DJ, Gillette PC, Duff DF. Hemodynamic effects of dobutamine in children. *Am J Cardiol* 1979 Mar; 43(3) : 581-585
36. Bohn DJ, Edmonds JF, Barker GA. Hemodynamic effects of dobutamine after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 1980 Jul; 8(7) : 367-371
37. Unverferth DV, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980 Aug; 69(2) : 262-266
38. Dobutamine. *The medical letter* 1979 Feb 9; 21 (3) : Issue 524 : 15-16
39. Golbranson FL, Lurie L, Vance RM, Vandell RF. Multiple extremity amputations in hypotensive patients treated with dopamine. *JAMA* 1980 Mar 21; 243(11) : 1145-1146
40. Alexander CS, Sako Y, Mikulic E. Pedal gangrene associated with the use of dopamine. *N Engl J Med* 1975 Sep 18; 293(2) : 591
41. Timmis AD, Fowler MB, Chamberlain DA. Comparison of haemodynamic responses to dopamine and salbutamol in severe cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Br Med J(Clin Res)* 1981 Jan 3; 282(6257) : 7-9
42. Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effect of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975 Sep; 90(3) : 340-345
43. Francis GS, Sharma B, Hodges M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. *Am Heart J* 1982 Jun; 103(6) : 995-1000
44. Renard M, Vainsel H, Bernard R, Jacobs P. Dobutamine effects on blood gases and hemodynamic in acute myocardial infarction with heart failure. *Acta Cardiol Brux* 1984; 39(2) : 121-129
45. Loeb HS, Bredakis J, Gunnar RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patient with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 1977 Feb; 55(2) : 375-381
46. Sato Y, Hideo M, Eguchi S. Comparative study of effects of adrenaline, dobutamine and dopamine on systemic hemodynamics and renal blood flow in patients following open heart surgery. *Jpn Circ J* 1982 Oct; 46 : 1059-1072

47. Kho TL, Henquet JW, Punt R, Birkenhager WH, Rahn KH. Influence of dobutamine and dopamine on hemodynamics and plasma concentrations of noradrenaline and renin in patients with low cardiac output following acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 Oct; 18(3) : 213-217
48. Fowler MB, Alderman EL, Oesterle SN. Dobutamine and dopamine after cardiac surgery greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation* 1984 Sep; 70 Suppl I : I-103-I-111
49. Meretoja OA. Influence of sodium nitroprusside and dobutamine on the hemodynamic effects produced by each other. *Acta Anaesth Scand* 1980 Jun; 24(3) : 195-198
50. Meretoja OA. Hemodynamic effects of combined nitroglycerine-and dobutamine-infusion after coronary by-pass surgery : with one nitroglycerin-related complication. *Acta Anaesth Scand* 1980 Jun; 24(3) : 211-215
51. Awan NA, Evenson MK, Needhan KE, Beattie JM, Mason DT. Effect of combined nitroglycerine and dobutamine infusion in left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1983 Jul; 106 (1 pt 1) : 35-40
52. Mikulic E, Cohn JN, Franciosa JA. Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drugs in severe heart failure. *Circulation* 1977 Oct; 56 (4 pt 1) : 528-533
53. Waagstein F, Malek I, Hjalmarson AC. The use of dobutamine in myocardial infarction reversal of the cardiodepressive effect of metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 1978 Jun; 5(6) : 515-521
54. Regnier B, Safran D, Carlet J, Triserire B. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979 Sep; 5(3) : 115-120
55. Smith TE, Forgacs P. Hemodynamic interventions and therapy in septic shock. *Drugs* 1982 Jul; 24(1) : 75-82
56. Schumer W. Septic shock. *JAMA* 1979 Oct 26; 242(7) : 1906-1907
57. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, Bourokba A, Margairaz A. Dobutamine; a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981 Apr; 9(4) : 329-332