

Dobutamin

Herausgegeben von H. Just



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York

Dobutamin

Eine neue
sympathomimetische Substanz

Herausgegeben von H. Just

Mit 56 Abbildungen



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York 1978

Professor Dr. Hanjörg Just
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universität Mainz
Langenbeckstraße 1, 6500 Mainz

ISBN 3-540-09077-0 Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York
ISBN 0-387-09077-0 Springer-Verlag New York · Heidelberg · Berlin

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1978.
Printed in Germany.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Druck und Bindearbeiten: Offsetdruckerei Julius Beltz KG, Hemsbach
2127/3140-543210

Vorwort

Die Pharmakotherapie des Herzversagens gleich welcher Ursache wird heute in immer weiterem Maße den pathophysiologischen Mechanismen der zugrunde liegenden Funktionsstörungen des Herzens angepaßt.

Drei Einflußgrößen sind bekannt, über die die Kontraktions- und Förderleistung des Herzens beeinflußt werden kann:

1. der inotrope Zustand des Myokards oder die Kontraktilität,
2. die präsysolische Faserspannung oder die Vorbelastung (Frank-Straub-Starling-Mechanismus) und
3. die Nachbelastung.

In der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz und des Schocks werden alle 3 Mechanismen therapeutisch genutzt. Hierbei hat sich das Konzept der adrenergen Rezeptoren als besonders fruchtbar erwiesen. Ist doch hierdurch eine bedeutsame Entwicklung im Verständnis der pharmakologischen Wirkungen am Herzen und an der Kreislaufperipherie eingeleitet worden. Immer mehr spezifisch wirkende, stimulierende oder blockierende Substanzen wurden entwickelt und therapeutisch eingesetzt. Hierbei ist sehr deutlich eine Tendenz zur Entwicklung solcher Substanzen zu erkennen, die möglichst isolierte kardiale oder peripher vasculäre Wirkungen besitzen, die sich auf einen oder wenige Rezeptortypen richten lassen, so daß eine gezielte Beeinflussung von kardiovaskulären Funktionsstörungen möglich wird. Dabei werden heute zunehmend positiv-inotrope, d. h. β_1 -Rezeptorenstimulierende Substanzen in Kombination mit peripher gefäßerweiternden, also α -blockierenden Medikamenten in Kombination verwendet. Für die Steuerung des venösen Zustroms zum Herzen werden venendilatierende oder den Venentonus beeinflussende Medikamente verwendet. Unter bestimmten Bedingungen werden auch α -Rezeptoren-stimulierende, also den Arteriolen-tonus erhöhende Medikamente zusammen mit positiv-inotrop wirkenden Substanzen benutzt, je nach Ausgangslage der kardiovaskulären Funktionsstörung.

Eine besonders rasche Weiterentwicklung hat sich auf dem Gebiet der sympathomimetischen Amine abgezeichnet. Hier war die Tendenz zur Entwicklung selektiv wirkender Stoffe besonders deutlich (Dopamin). Als besonderer wirkungsinhärenter Nachteil bei der Verwendung sympathomimetischer Amine ist die gesteigerte Tendenz zur ektopen Reizbildung allen Substanzen dieser Gruppe gemeinsam. Neuere Entwicklungen zielen darauf, diese unerwünschte Wirkung von der positiv-inotropen Hauptwirkung abzutrennen (Dobutamin).

Das Dobutamin ist das Ergebnis einer konsequenten Weiterentwicklung in der molekularen Grundstruktur der sympathomimetischen Amine. Die Substanz soll bei selektiver β_1 -Rezeptoren stimulierender, also positiv-inotroper Wirkung am Myokard nur wenig Arrhythmie erzeugende Potenz besitzen und die adrenergen Rezeptoren der Gefäßperipherie nicht oder nur in hohen Dosen wenig beeinflussen.

Die folgenden Darlegungen sollen die heutigen Kenntnisse über dieses neue sympathomimetische Amin zusammenfassen und experimentelle Grundlagen sowie erste klinische Erfahrungen mit der Substanz vermitteln.

Wir veranstalteten am 2. Juli 1977 ein Arbeitsgespräch, das einige der bisher mit Dobutamin befaßten Arbeitsgruppen vereinigte. Das Ergebnis der Verhandlungen wird in diesem Band vorgelegt.

Wir danken der Firma Eli Lilly GmbH, Bad Homburg v.d. Höhe, für die Unterstützung, die das Symposium ermöglichte, und danken dem Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York und den Herausgebern der Anaesthesiologie und Intensivmedizin für die Möglichkeit, den Ergebnisbericht zu veröffentlichen.

Mainz, im November 1978

H. Just

Referenten und Diskussionsteilnehmer

Bender, F., Prof. Dr.

Medizinische Universitätsklinik, D-4400 Münster

Bodem, G., Priv.-Doz., Dr.

Medizinische Universitäts-Klinik Bonn-Venusberg, D-5300 Bonn

Brückner, J.B., Prof. Dr.

Institut für Anaesthesiologie, Klinikum Charlottenburg, D-1000 Berlin

Busmann, W.-D., Priv.-Doz., Dr.

Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum Frankfurt, D-6000 Frankfurt

Delius, W., Prof. Dr.

I. Med. Klinik rechts der Isar der TU München, D-8000 München

Dollery, C., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Ensslen, R., Dr.

Kerckhoff-Klinik, D-6350 Bad Nauheim

Follath, F., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Hall, D., Dr.

Deutsches Herzzentrum München — Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen,
D-8000 München

Hess, W., Dr.

Institut für Anaesthesiologie, Klinikum Charlottenburg, D-1000 Berlin

Just, H., Prof. Dr.

II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg Universität, D-6500 Mainz

Kersting, F., Dr.

II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg Universität, D-6500 Mainz

Limbourg, P., Prof. Dr.

Stadtkrankenhaus Worms, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg
Universität Mainz, Med. Klinik I, D-6520 Worms

Magnusson, P., M.D.

Dpt. of Cardiology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA., USA

Mathes, P., Priv.-Doz., Dr.

I. Med. Klinik rechts der Isar der TU München, D-8000 München

Mäurer, W., Priv.-Doz., Dr.

Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Lehrstuhl für Kardiologie, D-6900 Heidelberg

McCloy, R., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Moulds, R., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Mucklow, J., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Ochs, R., Dr.

Medizinische Universitäts-Klinik Bonn-Venusberg, D-5300 Bonn

Rutherford, J.D., M.D.

Harvard Medical School, Peter Bent Brigham Hospital, Boston, MASS., USA

Satter, P., Prof. Dr.

Abt. für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Klinikum Frankfurt, D-6000 Frankfurt

Schartl, M., Dr.

Kardiologische Abteilung der Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum Westend, D-1000 Berlin

Schlepper, M., Prof. Dr.

Kerckhoff-Klinik, D-6350 Bad Nauheim

Schmidt, D., Dr.

Institut für Anaesthesiologie, Klinikum Charlottenburg, D-1000 Berlin

Schweichel, E., Dr.

Institut für Anaesthesiologie, Klinikum Charlottenburg, D-1000 Berlin

Sebening, H., Prov.-Doz., Dr.

I. Med. Klinik rechts der Isar der TU München, D-8000 München

Sheares, J., M.D.

Dpt. of Clinical Pharmacology and Surgery, Royal Postgraduate Med. School, London,
United Kingdom

Shell, E., M.D., Prof.

Dpt. of Cardiology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA., USA

Tarnow, J., Dr.

Institut für Anaesthesiologie, Klinikum Charlottenburg, D-1000 Berlin

Thormann, J., Dr.

Kerckhoff-Klinik, D-6350 Bad Nauheim

Tuttle, R.R., Ph. D.

Division of Pharmacology, The Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN., USA

Vatner, S.F., M.D., Prof.

Harvard Medical School, Peter Bent Brigham Hospital, Boston, MASS., USA

Walter, P., Prof. Dr.

Abt. für Kardiovaskuläre Chirurgie, Universität Gießen, D-6300 Gießen

Wawersik, J., Prof. Dr.

Zentrale Abteilung f. Anaesthesie d. Klinikum Kiel, D-2300 Kiel

Wirtzfeld, A., Priv.-Doz., Dr.

I. Med. Klinik rechts der Isar der TU München, D-8000 München

Inhaltsverzeichnis

Einleitung (H. Just)	1
Chemistry and Pharmacology of Dobutamine (R.R. Tuttle)	3
Dobutamin-Infusion als Stress-Test zur Bestimmung der Myokardreserve bei kongestiver Cardiomyopathie, obstruktiver coronarer Herzerkrankung und bei normalem Herzen (J. Thormann, R. Ensslen und M. Schlepper)	13
Einfluß von Dobutamin auf die Hämodynamik herzinsuffizienter Patienten (W. Delius, A. Wirtzfeld, H. Sebening und P. Mathes)	21
Positiv inotrope Wirkung von Dobutamin bei Patienten mit chronischer Kammerfunktionsstörung (P. Limbourg, H. Just und F. Kersting)	29
Vergleich von Dobutamin und Isoproterenol kurz nach Herzklappenersatz (F. Kersting, F. Follath, R. Moulds, J. Mucklow, R. McCloy, J. Sheares und C. Dollery)	39
Auswurfleistung, Coronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch unter Dobutamin und Dopamin (W. Hess, D. Schmidt, E. Schweichel, J. Tarnow und J.B. Brückner)	45
Verstärkung der inotropen Wirkung sympathomimetischer Amine durch Parasympathicolyse (H.R. Ochs, J.D. Rutherford und S.F. Vatner)	51
Dobutamine – Therapy of Heart Failure in Acute Myocardial Infarction and Following Coronary Bypass Surgery (T. Magnusson and E. Shell)	53
β_1 -Selectivity of Dobutamine and its Potential for Cardiovascular Therapy (R.R. Tuttle)	61
Diskussion	73
Zusammenfassung	77
Summary	79
Index	81

Einleitung

H. Just

Positiv inotrop wirkende Pharmaka haben seit langem ein hohes Maß an Interesse gefunden. Neben den Digitalisglykosiden werden vor allem die ungleich stärker wirkenden Katecholamine wie Adrenalin, Nor-Adrenalin, Isoproterenol, Orciprenalin und in letzter Zeit vorrangig Dopamin eingesetzt. Alle diese Substanzen zeigen neben der positiv inotropen Wirkung unterschiedliche Wirkungen anderer Art, die als unerwünschte Begleiterscheinungen die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten einengen. Hierzu gehören Erhöhungen der Herzfrequenz, Neigung zur Arrhythmiebildung und Einflüsse auf die periphere Vasomotorik. Die vasokonstriktorische Wirkung von Nor-Adrenalin ist meistens unerwünscht. Dieser α -konstriktorische Effekt kann allerdings durch gleichzeitige Verabreichung von Phentolamin aufgehoben werden. Die frequenzsteigernde und arrhythmieerzeugende Nebenwirkung von Adrenalin, Isoproterenol, Orciprenalin und Dopamin zwingt oft zur Reduktion der Dosis bzw. zum Absetzen der Substanz, da spezifische Antidota nicht existieren. Die nachteiligen Auswirkungen von Isoproterenol und Orciprenalin auf die ischämische Herzmuskelnekrose und die Potenz dieser Substanzen, in höheren Dosierungen Myokardnekrosen zu induzieren, haben den Anwendungsbereich dieser Pharmaka stark eingeschränkt.

Auch die Einführung von Dopamin, das heute in widestem Umfang verwendet wird, hat noch keine entscheidende Verbesserung der Situation gebracht: die Herzfrequenzerhöhungen sind nach wie vor beträchtlich und ektope Arrhythmien ventrikulären und supraventrikulären Ursprungs sind häufig. Bei höheren Dosierungen wird das Schlagvolumen nicht mehr gesteigert, die Zunahme des Herzzeitvolumens wird hier allein durch Herzfrequenzsteigerung bewerkstelligt. Überdies besitzt Dopamin deutliche α -adrenerge, vasokonstriktorische Wirkungen, die bei mittleren und höheren Dosierungen sehr deutlich in Erscheinung treten und die an für sich erwünschte, im unteren und mittleren Dosisbereich zu beobachtende Verbesserung der renalen Durchblutung wieder zunichte machen kann. Schließlich wird nach Absetzen von Dopamin oft ein unverhältnismäßig starkes Sinken von Herzminutenvolumen und Schlagvolumen beobachtet.

Von einem idealen, positiv inotrop wirkenden Pharmakon wird man erwarten, daß eine kräftige, kontraktionssteigernde Wirkung dosisabhängig gesteuert werden kann, ohne daß wesentliche Änderungen der Herzfrequenz, Arrhythmien oder periphere Widerstandserhöhungen eintreten. Eher wäre eine periphere Vasodilatation leichteren Ausmaßes erwünscht, insbesondere im renalen Gefäßbett. Die Substanz sollte leicht steuerbar sein (kurze Wirkungsdauer bei intravenöser Infusion) und sie sollte mit dem körpereigenen Katecholaminhaushalt nicht nachhaltig interferieren.

Das Dobutamin ist das Ergebnis systematischer Synthese eines Katecholamins, bei dem die positiv inotrope Wirkung von der chronotropen Wirkung und der arrhythmogenen Nebenwirkung, wie von α -adrenergen peripher-vaskulären Wirkungen getrennt werden sollte. Nach den tierexperimentellen Ergebnissen scheint dies gelungen zu sein. Erste klinische Untersuchungen sprachen ebenfalls dafür, daß in einem Dosisbereich, in dem die Förderleistung des Herzens, d.h. Schlagvolumen und Herzminutenvolumen, deutlich verbessert werden, wesentliche Herzfrequenzänderungen, Herzrhythmusstörungen oder Vasokonstriktion aber nicht eintre-

ten. Es wird vielmehr ein deutliches Sinken des normalen und des erhöhten enddiastolischen Kammerdrucks und weniger auch des peripheren Gesamtgefäßwiderstandes beobachtet. Die renale Durchblutung und Diurese nimmt zu.

Am Modell des experimentellen Myokardinfarktes konnte gezeigt werden, daß Dobutamin die Nekroseausdehnung nicht fördert, sondern vielmehr unter bestimmten Bedingungen sogar die Nekrosezone begrenzen kann. In der klinischen Anwendung sind derartige Beobachtungen noch nicht bestätigt worden, jedoch ergeben sich hier wichtige Konsequenzen für die zukünftige Forschung und Weiterentwicklung, wie sich generell wichtige Fragestellungen aus der akuten und chronischen Anwendung einer selektiv inotrop wirkenden Substanz ergeben.

Chemistry and Pharmacology of Dobutamine

R.R. Tuttle

More than 9 years ago I realized that there was no agent that would effectively and selectively increase the contractility of the heart. Although we had the digitalis glycosides for many years, their ability to increase cardiac contractility is small relative to a catecholamine acting on the β_1 -receptor of the myocardium. In addition to their great efficacy, the catecholamines have the advantage of immediate onset and quick termination of action which makes it possible to precisely control the amount of stimulation with intravenous infusion. For these reasons we narrowed our search for a selective inotropic agent to the catecholamines.

I set the following criteria for my colleague, Dr. Mills, the chemist who synthesized dobutamine:

1) The drug should have an inotropic activity as strong as that of the natural mediator, norepinephrine, and that of the synthetic catecholamine isoproterenol. 2) It must have immediate onset and brief duration of action. 3) It must act directly on the myocardium — it mustn't rely on release of norepinephrine from the myocardium for its inotropic activity. 4) The vasoconstriction that is so prominent with the natural hormones, dopamine and norepinephrine, must be avoided because vasoconstriction denies flow to the vital organs and increases afterload on the heart, thereby exacerbating oxygenation of the myocardium. On the other hand, we didn't want a drug that dilated skeletal muscle vasculature as strongly as does isoproterenol because this diverts blood flow to the large muscle mass at the expense of vital organs. Strong β_2 -activity can also lead to a decrease in diastolic pressure and thus decrease coronary perfusion pressure, which when combined with the strong chronotropic effect of isoproterenol makes perfusion of the myocardium difficult in the setting of ischemic heart disease. And of course, we wanted to avoid the arrhythmogenic properties of norepinephrine, dopamine and isoproterenol.

Figure 1 illustrates the location of adrenergic receptors in the cardiovascular system and how dobutamine's selectivity came about. We illustrated the basic catecholamine, 3,4-dihydroxylphenethylamine, in gray and the dobutamine nitrogen substituent is also in gray. So the complete gray structure is dobutamine, color-coded to match the myocardium, the site where it acts. When the basic phenethylamine molecule has the elements that are in color, undesirable side effects occur. Side effects are always the result of a compound acting on the wrong receptor sites.

Our first step concerned the β -hydroxyl group (shown in green). We found that the β -hydroxyl group contributed more to automaticity in the sinoatrial node and throughout the conducting system than it did to contractility of myocardial muscle. For that reason dobutamine does not have a hydroxyl group. By reducing automaticity in the S-A node through removing that hydroxyl, we reduced chronotropic activity.

The primary amine (NH_2) illustrated in red (either dopamine or norepinephrine) is color-coded to match the cardiac sympathetic nerve fibers. Both dopamine and norepinephrine are taken up very actively by the sympathetic nerve fiber. In the case of dopamine at low to moderate doses its inotropic effect relies on uptake into the sympathetic fiber and the subsequent release of norepinephrine. That leads to a problem if the stores of norepinephrine in the heart are already low. Then one must give a higher dose of dopamine to force it to act directly on the myocardium. With these higher doses comes α -mediated vasoconstriction.

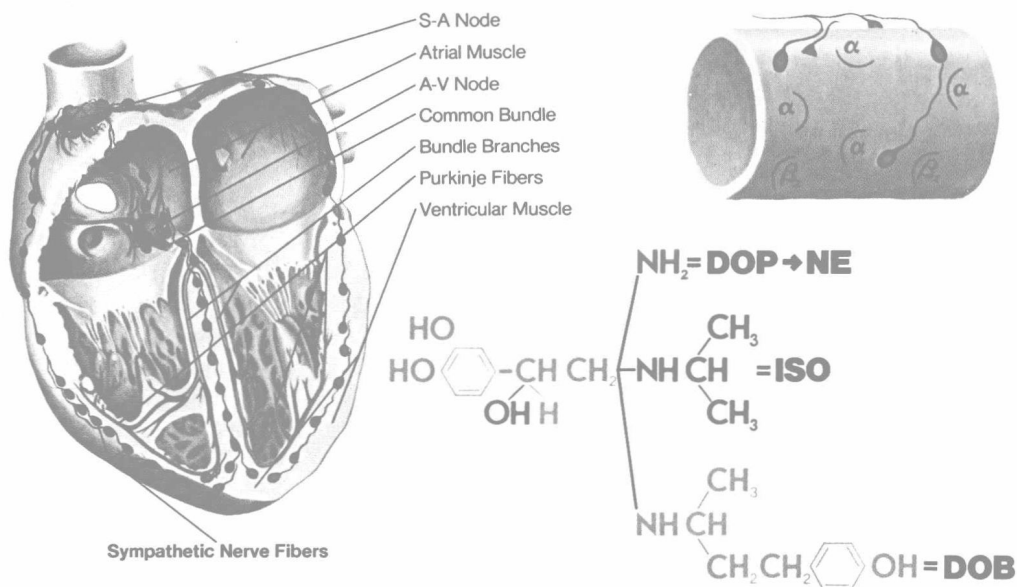


Fig. 1. Structure activity relationship of dopamine, isoproterenol and dobutamine

The blue N-isopropyl group of isoproterenol corresponds to the β_2 -receptors in the vasculature primarily in skeletal muscle. The large amine substituent of dobutamine prevents it from entering the adrenergic nerve fiber and therefore it acts directly. Our structure activity relationship studies also showed that the large substituent attenuated the β_2 vascular activity. Similarly the large molecule does not fit well in the α -adrenergic receptor and dobutamine has very minimal α -adrenergic activity. The next figures illustrate some of these points with both animal and clinical data.

Figure 2 illustrates data from dogs showing that dobutamine, in contrast to dopamine, does not rely on the cardiac sympathetic nerve fibers. In these experiments we blocked uptake into the sympathetic nerve fibers with the tricyclic anti-depressant drug, desmethylinipramine (DMI). The solid lines show the changes in cardiac contractility, heart rate and blood pressure before block. The broken lines show the response to dobutamine and dopamine after DMI. Before DMI, the relative inotropic, chronotropic and blood pressure effects of dobutamine and dopamine are similar. However, after uptake and release of endogenous norepinephrine are blocked with DMI, there is a large shift to the right in the inotropic effect of dopamine. Consequently, one must now give a substantially higher dose of dopamine to obtain the inotropic activity and with the higher doses large increase in blood pressure and heart rate are elicited. However, because dobutamine is direct acting there is no shift in its contractility dose response curve after DMI.

The clinical consequence of this is seen in patients with heart failure. Heart failure depletes the heart's norepinephrine stores. Consequently one would have to use higher doses of dopamine (where you begin to have vasoconstriction) than you need with dobutamine. Loeb's data from patients with long-standing congestive cardiomyopathies illustrate this point. He designed the experiments depicted in Figure 3 so that each of 12 patients were treated with both dobuta-

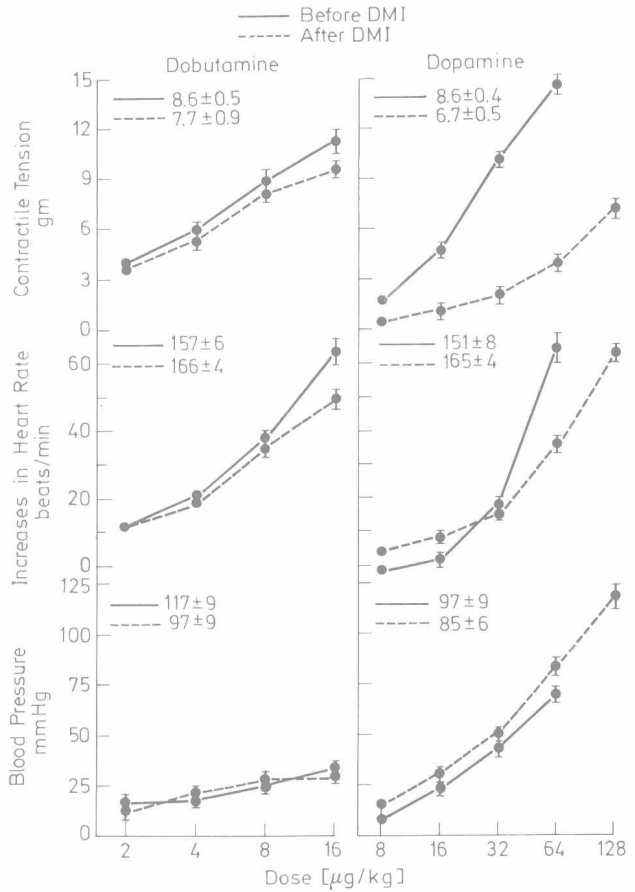


Fig. 2. Effects in dogs of dobutamine and dopamine on contractility, heart rate and blood pressure before and after blocking of uptake into the sympathetic nerve fibers with desmethylinipramine (DMI). — Before DMI, --- after DMI

mine and dopamine. The protocol called for doses of dobutamine and dopamine that would elicit similar increases in cardiac index. The control point is in the center of the graph. Responses to dobutamine are on the left and those to dopamine are on the right. The figure shows how the left and right ventricular function curves contrast when cardiac index is augmented with dobutamine and dopamine. One sees a marked decrease in filling pressure with dobutamine, however, with dopamine filling pressure actually rose. Obviously, ventricular function was better during dobutamine than during dopamine. Moreover, in some patients dopamine was associated with a worsening of symptoms, an increase in dyspnea and a desaturation of arterial oxygen. I think the explanation for these results is the difference between a direct acting and an indirect acting amine.

Long experience with isoproterenol and norepinephrine has shown that neither drug has changed mortality in cardiogenic shock. In fact these agents often fail to improve ventricular

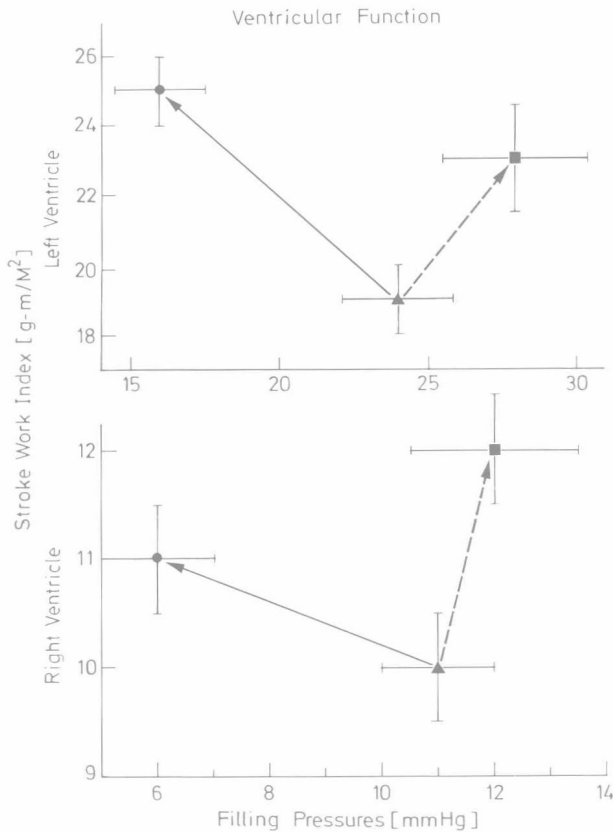


Fig. 3. Left and right ventricular function curves for dobutamine (●) and dopamine (■) versus control (▲) when increases in cardiac index with dobutamine and dopamine are similar

performance in patients most in need of it. The therapeutic failure of these two catecholamines is not surprising. The response to any inotropic drug is proportional to how much good myocardium remains and the dose. When little myocardium is left, one is forced to use a high dose which elicits side effects that make further increases in the dose impossible. So, there is a marked advantage if the side effects are quantitatively less.

I have illustrated this point with data from dogs. Multiple coronary ligations (Fig. 4) made a large proportion of the left ventricle non-functional. We then compared the inotropic effect of isoproterenol, norepinephrine and dobutamine. Figure 5 shows tracings of blood pressure (BP), cardiac contractility (CT), and heart rate (HR) responses to isoproterenol, norepinephrine and dobutamine. With isoproterenol no improvement in blood pressure occurred, the changes in contractility were slight, but nevertheless, a profound sinus tachycardia took place. With norepinephrine the change that stands out is the huge increase in blood pressure. But with dobutamine the prominent feature is cardiac contractility. The dose-related rise in cardiac contractility is associated with restoration of blood pressure and only a minor increase in heart rate.

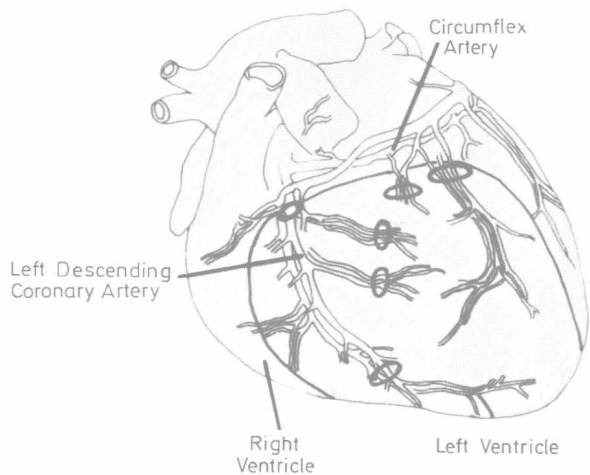


Fig. 4. Multiple coronary ligations as performed in dogs

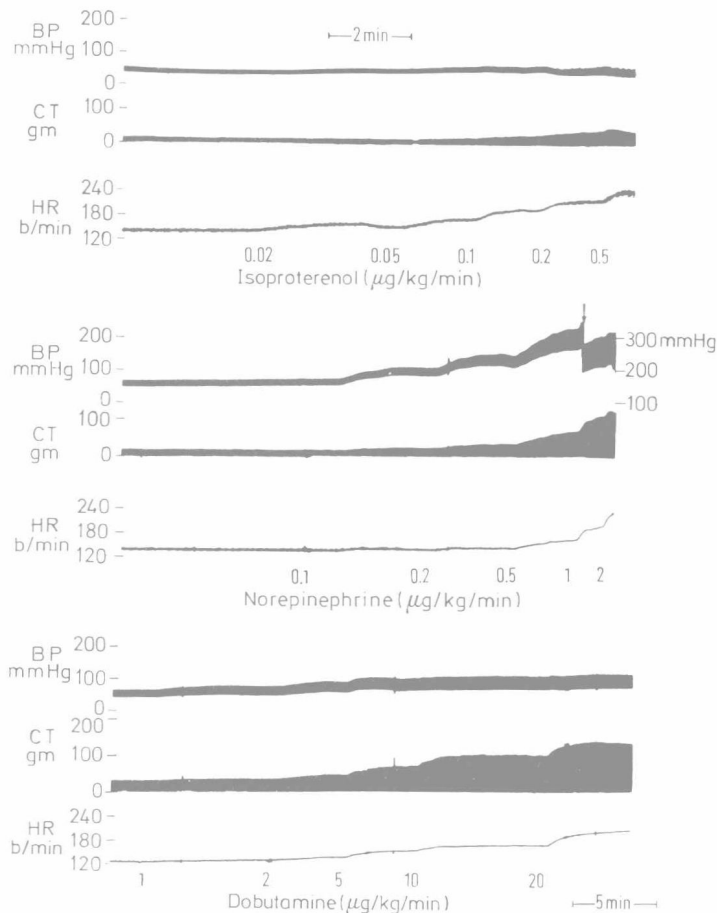


Fig. 5. Heart rate (HR), cardiac contractility (CT) and blood pressure (BP) after infusion of isoproterenol, norepinephrine and dobutamine in the dog

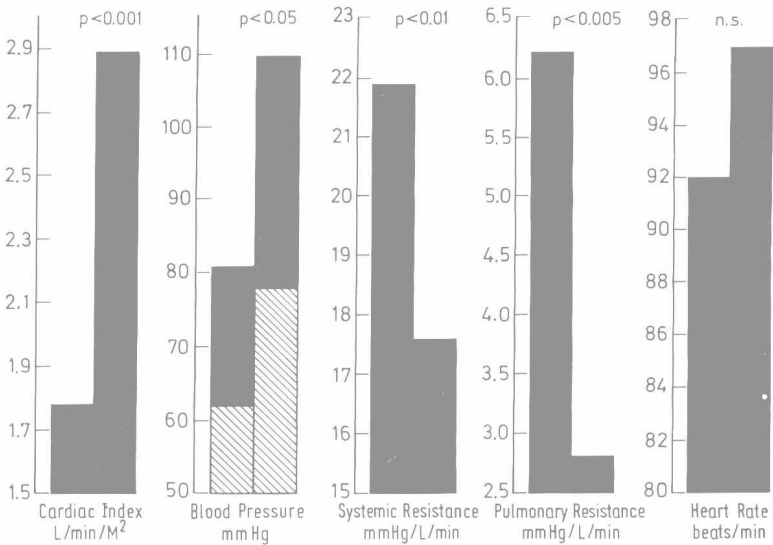


Fig. 6. Effects of dobutamine on 7 patients with cardiogenic shock

Figure 6 shows the hemodynamic effectiveness of dobutamine in cardiogenic shock secondary to massive myocardial infarction. Six of these patients had been resuscitated from ventricular fibrillation several times before being treated with dobutamine. Cardiac index increased significantly with the infusion of dobutamine ($P<0.0001$). Because blood pressure was low due to poor output, the restoration of output restored blood pressure. There was a marked drop in systemic and pulmonary resistances. But note that heart rate was little affected.

Figure 7 shows the dose response curves from 58 patients in severe heart failure (Class III and Class IV) due to cardiomyopathy. Again, as a result of selective activity, when the cardiac output is low because of inadequate contractile performance, dobutamine causes a large increase in cardiac index and the changes in heart rate and blood pressure are relatively slight.

The patients in Table 1 were studied by Leier. They are important because the infusion of dobutamine was longterm (72 hours). In all of these patients the digitalis and diuretic regimen continued as it had been for some time. Before starting the dobutamine infusion there was a 48-hour base period. Figure 8 shows the dobutamine dose response characteristics (2.5-15.0 $\mu\text{g/kg/min}$). The maintenance dose (70.5 hours) was 10-15 $\mu\text{g/kg/min}$. The increases in heart rate are not significant. There was no arrhythmogenic activity as assessed by the number of premature ventricular contractions. Nor was the change in arterial pressure significant. The cardiac index remains up after discontinuing dobutamine. Filling pressure measured with a Swan-Ganz catheter fell significantly as did peripheral resistance.

As illustrated by Figure 9, during the 48-hour pre-infusion period the blood urea nitrogen had been rising by 4% per day and the serum creatinine was also increasing. When the infusion commenced BUN decreased by 9% per day and creatinine decreased. Further evidence of the improvement in renal function is illustrated in Fig. 10. Urine flow and urine sodium concentration increased significantly.