

**ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ДОБУТЕЛ**

**DOBUTEL**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Добутел

**Международное непатентованное название:** добутамин

**Химическое название:** (RS)-4-[2-[[3-(4-гидроксифенил)-1-метилпропил]амино]этил]бензол-1,2-диола гидрохлорид

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав:**

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится:

*Действующее вещество:* добутамина гидрохлорид 56,05 мг (эквивалентно 50 мг добутамина).

*Вспомогательные вещества:* гидросульфит натрия 39 % 0,013 мл, аскорбиновая кислота 2,52 мг, динатрия эдетат 0,52 мг, макрогол 400 0,285 г, вода для инъекций до 1 мл.

**Описание**

Прозрачная бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** кардиотоническое средство негликозидной структуры.

**Код АТХ** C01CA07

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Добутамина является кардиотоническим препаратом негликозидной природы, бета<sub>1</sub>-адреномиметик. Представляет собой рацемат, синтетический симпатомиметический амин, родственный по структуре изопротеренолу и допамину. Положительное инотропное действие связано с прямым стимулирующим эффектом на бета<sub>1</sub>-адренорецепторы миокарда.

Увеличивает ударный (УО) и минутный (МОС) объем сердца. Оказывает слабое стимулирующее действие на бета<sub>2</sub>-адренорецепторы, вызывает умеренное положительное хронотропное действие. При применении в высоких дозах может наблюдаться выраженная тахикардия. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление

(ОПСС) и общее лёгочное сосудистое сопротивление (ОЛСС). Системное артериальное давление (АД) при этом может существенно не изменяться, т.к. снижение ОПСС сопровождается приростом ударного объёма. Возможно как повышение АД, так и его снижение. Пациенты с артериальной гипертензией, имеющие нормальные цифры АД, во время введения препарата более склонны к вазопрессорной реакции. Снижает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом, улучшает атриовентрикулярную проводимость. Однако, как и все инотропные лекарственные средства, добутамин повышает потребление миокардом кислорода. Увеличивая МОС, повышает почечный кровоток и может увеличивать выведение ионов натрия и воды.

У детей увеличение ударного объёма сопровождается менее выраженным снижением ОПСС и давления наполнения желудочков сердца; отмечается более выраженное повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений.

Начало действия зависит от назначенной дозы: при умеренных и высоких дозах 1-2 мин от начала введения; при низких дозировках время наступления эффекта может удлиняться до 10 мин. Длительность действия около 5 мин после окончания инфузии.

При диагностическом исследовании ишемии методом стресс-эхокардиографии: вследствие положительного инотропного и в частности положительного хронотропного действия при нагрузке добутамином возрастает потребность в кислороде (и субстрате) для миокарда. В случае коронарного стеноза незначительное увеличение коронарного кровотока может приводить к ограничению регионарной перфузии, которая видна на эхокардиограмме, так как на поражённом сегменте стенки миокарда наблюдаются новые отклонения.

Диагностическое исследование жизнеспособности: жизнеспособный, но гипо- или акинетический миокард в покое на эхокардиограмме (в бессознательном состоянии, во сне) имеет функциональный резерв для сжатия, который стимулируется в первую очередь положительным инотропным действием, вызываемым нагрузкой добутамином при более низких концентрациях (5-20 мкг/кг массы тела/мин). Эхокардиограмма показывает улучшение систолического сжатия, т.е. увеличение движения стенки на поражённом сегменте.

### **Фармакокинетика**

Объём распределения  $\approx 0,2$  л/кг массы тела. Метаболизируется в тканях и в печени за счёт конъюгации с глюкоронидами с участием катехол-О-метилтрансферазы до неактивных метаболитов. Основной метаболит – 3-О-метилдобутамина. Клиренс –  $2,4$  л/мин/м<sup>2</sup>. Период



полувыведения составляет около 2 мин. Выводится в виде метаболитов почками и через кишечник, причем почками более 2/3 введенной дозы.

### ***Особенности фармакокинетики у детей***

У большинства детей имеется логарифмически линейная зависимость между плазменной концентрацией добутамина и гемодинамическим ответом. Клиренс добутамина соответствует кинетике первого порядка в диапазоне доз от 0,5 до 20 мкг/кг/мин. При применении препарата при одной и той же скорости равновесная плазменная концентрация добутамина может широко варьировать, отличаясь двукратно. Поэтому необходимо оценивать гемодинамические эффекты и титровать скорость введения препарата индивидуально

### **Показания к применению**

Острая сердечная недостаточность (в т.ч. при инфаркте миокарда), острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая сердечная недостаточность (как временное вспомогательное средство на фоне стандартной терапии при декомпенсации), кардиогенный шок, операции на открытом сердце, последствия оперативного вмешательства, септический шок, увеличение или поддержание минутного объема крови во время искусственной вентиляции легких при положительном остаточном давлении в конце выхода.

Для проведения пробы стресс-эхокардиографии в качестве альтернативы функциональной пробы с физической нагрузкой.

### **Противопоказания**

#### ***Для всех показаний к применению***

Повышенная чувствительность к добутамину, его компонентам и дериватам. Любые патологические состояния и заболевания, когда имеет место механическое препятствие заполнению камер сердца и/или изгнанию крови из желудочков (тампонада сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, субаортальный стеноз, тяжёлые формы аортального стеноза, констриктивный перикардит).

Гиповолемия.

Желудочковые аритмии (в т.ч. фибрилляция желудочков), феохромоцитомы.

Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

Период грудного вскармливания.

#### ***Дополнительно при проведении стресс-эхокардиографии***

Острый инфаркт миокарда (в течение предыдущих 30 дней), нестабильная стенокардия, стеноз ствола левой коронарной артерии, гемодинамически значимое сужение выходного отдела левого желудочка, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия,

гемодинамически значимое поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность функционального класса III или IV по классификации NYHA, плохое ультразвуковое окно, нелеченная/неконтролируемая артериальная гипертензия, предрасположенность или в анамнезе клинически значимые или хронические аритмии (в частности, желудочковая пароксизмальная тахикардия), выраженные нарушения проводимости сердца, острый перикардит, миокардит и эндокардит, расслоение аорты, артериальная гипертензия, затруднения проходимости для заполнения желудочка (констриктивный перикардит, тампонада сердца), повышенная чувствительность к добутамину (в анамнезе) и сердечные заболевания, при которых тесты с физическими нагрузками противопоказаны, при применении атропина (принимать во внимание противопоказания к применению атропина).

### **С осторожностью**

Метаболический ацидоз, гиперкапния, гипоксия, тахикардия, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда (высокие дозы добутамина могут увеличивать частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда и, повышая потребность миокарда в кислороде, усилить ишемию), лёгочная артериальная гипертензия, окклюзионные заболевания сосудов (артериальная тромбоэмболия, болезнь Бюргера), болезнь Рейно, атеросклероз, холодовая травма, в т.ч. отморожения, диабетический эндартериит, возраст до 18 лет, закрытоугольная глаукома, беременность, сахарный диабет.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата Добутел при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает предполагаемый риск для плода и/или ребёнка.

Применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания (в связи с недостаточным опытом применения). При необходимости применения препарата во время периода кормления грудью, следует прекратить грудное вскармливание на время терапии препаратом.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Добутел предназначен только для внутривенных инфузий после предварительного разведения.

Недопустимо введение неразведенного раствора и внутриартериальное введение.

Приготовленный раствор должен быть использован сразу же после разведения.

При отсутствии других назначений взрослым рекомендуется вводить 2,5-10 мкг на 1 кг массы тела в минуту. В отдельных случаях дозировка может составлять до 40 мкг на 1 кг массы тела в минуту.



Детям рекомендуется вводить в дозах от 1 до 15 мкг на 1 кг массы тела в минуту (минимальная эффективная доза для детей оказывается часто более высокой, чем для взрослых, в то же время максимальная доза для детей ниже, чем для взрослых).

*Правила приготовления инфузионного раствора:* концентрат для инфузий разводят 5 % раствором декстрозы (глюкозы) или 0,9 % раствором натрия хлорида. Раствор следует готовить непосредственно перед применением. Приготовленный инфузионный раствор может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов.

Растворы, содержащие добутамин, могут давать розовую окраску, интенсивность которой со временем будет возрастать (вследствие его окисления, однако существенной потери активности и возрастания токсичности не происходит).

Добутел следует назначать только в виде постоянных внутривенных инфузий. Учитывая короткий период полувыведения, инфузия должна быть непрерывной. После приготовления раствора, содержащего добутамин, раствор вводится внутривенно через иглу или внутривенный катетер с помощью инфузионной системы для капельного вливания. При применении высококонцентрированных растворов обязательно применение специальных дозирующих устройств, инфузионных насосов или автоматических шприцевых насосов.

В таблице ниже указана скорость введения растворов, содержащих различные концентрации добутамина.

Доза (мг/кг/мин)	Скорость инфузии (мл/кг/мин)		
	250 мг Добутамина в 1000 мл инфузии	500 мг Добутамина в 1000 мл инфузии	1000 мг Добутамина в 1000 мл инфузии
2,5	0,01	0,005	0,0025
5,0	0,02	0,010	0,0050
7,5	0,03	0,015	0,0075
10,0	0,04	0,020	0,0100
12,5	0,05	0,025	0,0125
15,0	0,06	0,030	0,0150

Перед отменой препарата необходимо постепенно снижать дозу!

#### Проведение стресс-эхокардиографии

С помощью инфузомата ступенчато внутривенно вводится добутамин в возрастающих дозах от 5, 10, 20, 30 до 40 мкг/кг/мин с интервалом в 3 минуты. Если на третьей минуте введения максимальной дозы (40 мкг/кг/мин) не удастся достичь критериев прекращения

пробы, тогда дополнительно вводят 1 – 1,5 мг атропина (по 0,25 – 0,3 в течение 4 минут) на фоне продолжающейся инфузии добутамина. Таким образом, длительность последней ступени (40 мкг/кг/мин) может составить до 7 минут при общей продолжительности пробы 19 минут. Атропин может быть введен и на предпоследней ступени пробы (30 мкг/кг/мин), если прирост ЧСС невелик. Для купирования действия добутамина используют инфузионные бета-адреноблокаторы.

Критерии прекращения пробы стресс-эхокардиографии с добутамином: достижение максимальной ЧСС для данного возраста/пола, рассчитываемой по формуле  $\{(220 - \text{возраст}) \times 0,85\}$ ; прогрессирующее повышение АД (например, систолическое более 220 мм рт. ст., диастолическое – более 120 мм рт. ст.) или снижение АД более чем на 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным; нарастающие симптомы стенокардии (боль в грудной клетке, одышка, головокружение, нарушение координации движений); развитие аномальной реполяризации миокарда на ЭКГ (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST, более чем на 0,2 мВ протяженностью в 80 (60) миллисекунд после точки J по сравнению с исходным уровнем, прогрессирующие или монофазные подъемы сегмента ST выше 0,1 мВ) у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе; нарастающая аритмия (например, бигеминия, групповая экстрасистолия); нарастающее нарушение проводимости, развитие нежелательных явлений; нарушение локальной сократимости миокарда более чем 1 сегмента (16-сегментарная модель эхокардиографии); развитие глобального снижения сократимости (в т.ч. увеличение конечного систолического объема левого желудочка); достижение максимальной дозы препаратов, применяемых в схеме пробы стресс-эхокардиографии.

Проведение фармакологической пробы стресс-эхокардиографии с добутамином допустимо только персоналом, имеющим надлежащую квалификацию, при соблюдении надлежащих мер предосторожности и доступности средств и оснащения, необходимых для реанимации и интенсивной терапии.

### **Побочное действие**

Нежелательные явления представлены в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто – более 1/10, часто – более 1/100 и менее 1/10, нечасто – более 1/1000 и менее 1/100, редко – более 1/10000 и менее 1/1000, очень редко – менее 1/10000, частота неизвестна – недостаточно имеющихся данных для определения частоты развития.

Многие побочные эффекты зависят от назначенной дозировки, однако при применении низких и средних доз развиваются редко.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто – увеличение частоты сердечных сокращений  $\geq 30$  ударов/мин<sup>1-3</sup>; часто – повышение АД на  $\geq 50$  мм рт.ст.<sup>1</sup>,



желудочковая тахикардия<sup>1,2,3</sup>, желудочковая аритмия<sup>1</sup>, дозозависимое увеличение количества желудочковых экстрасистол<sup>1,2</sup>, повышение или снижение АД<sup>1,2,3</sup>, ощущение сердцебиения<sup>1,2</sup>, у пациентов с острым инфарктом миокарда высокие дозы добутамина могут усиливать ишемию, повышая потребность миокарда в кислороде<sup>1</sup>, повышение частоты сокращений желудочков сердца у пациентов с мерцательной аритмией (до начала терапии добутамином таким пациентам необходима дигитализация)<sup>1</sup>, стенокардия<sup>1</sup>; *нечасто* – фибрилляция желудочков<sup>1,2</sup>, вазоконстрикция (особенно у пациентов, которые ранее получали блокаторы бета-адренорецепторов)<sup>1</sup>; *редко* – инфаркт миокарда<sup>1,2</sup>, *очень редко* – суправентрикулярная тахикардия<sup>2</sup>, атриовентрикулярная блокада второй степени<sup>2</sup>, брадикардия<sup>1</sup>, инфаркт миокарда<sup>1,2</sup>, остановка сердца<sup>1</sup>, возникновение внутриполостного градиента давления<sup>2</sup>, спазм коронарных сосудов<sup>2</sup>, фатальный разрыв сердца<sup>2</sup>; *частота неизвестна* – снижение давления в легочных капиллярах<sup>1,3</sup>.

*Со стороны нервной системы: часто* – головная боль<sup>1,2,3</sup>; *нечасто* – раздражительность<sup>1</sup>, двигательное беспокойство<sup>1,2</sup>; *частота неизвестна* – парестезия<sup>1</sup>, тремор<sup>1</sup>, миоклонические судороги<sup>1</sup>, ощущение жара<sup>2</sup> и тревоги<sup>2</sup>.

*Со стороны дыхательной системы: часто* – одышка<sup>1,2,3</sup>; *редко* – бронхоспазм<sup>1,2</sup>.

*Со стороны пищеварительной системы: часто* – тошнота<sup>1,2</sup>, рвота<sup>1</sup>.

*Со стороны органов кроветворения: редко* – эозинофилия<sup>1</sup>, при длительном применении преходящее снижение агрегационной способности тромбоцитов<sup>1</sup>.

*Со стороны кожных покровов: часто* – покраснение кожи<sup>1</sup>; *редко* – кожная сыпь<sup>1</sup>; *очень редко* – петехиальное кровотечение<sup>2</sup>; *частота неизвестна* – некроз кожи<sup>1,2</sup>.

*Со стороны обмена веществ: редко* – гипокалиемия<sup>1</sup>.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – императивные позывы к мочеиспусканию<sup>1,2</sup>.

*Прочие: редко* – лихорадка<sup>1,2</sup>, местные реакции в виде флебитов<sup>1,2</sup>.

Входящий в состав препарата натрия гидросульфит способен в редких случаях вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

<sup>1</sup> реакции, отмечаемые при лечении острой сердечной недостаточности у взрослых.

<sup>2</sup> реакции, отмечаемые при стресс-эхокардиографии у взрослых.

<sup>3</sup> реакции, отмечаемые у детей. Примечание: У детей наблюдается более выраженное по сравнению со взрослыми нарастание ЧСС и/или величины АД, а также более выраженное снижение величины давления в легочных капиллярах. Отмечено также повышение давления в легочных капиллярах, особенно у детей в возрасте до 1 года.

## **Передозировка**

**Симптомы.** Чрезмерные положительные инотропные и хронотропные эффекты препарата могут вызвать артериальную гипертензию, ишемию миокарда, наджелудочковые и желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков. В результате расширения периферических сосудов возможна артериальная гипотензия. Кроме того, тошнота, рвота, тремор, ощущение беспокойства, снижение аппетита, головная боль, ощущение сердцебиения, стенокардия, неспецифическая кардиалгия.

**Лечение.** При возникновении передозировки необходимо временно прекратить введение добутамина и, если необходимо, немедленно начинать меры по поддержанию жизненно важных функций (интубация трахеи, искусственная вентиляция лёгких, сердечно-лёгочная реанимация). Следует тщательно контролировать водно-электролитный баланс и газовый состав крови. При тяжёлых желудочковых аритмиях можно назначать лидокаин и бета-адреноблокаторы, при выраженном повышении артериального давления возможно в/в введение альфа-адреноблокаторов короткого действия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременное применение добутамина с нитратами или нитропруссидом натрия сопровождается более выраженными увеличением МОС, снижением ОПСС и давления наполнения желудочков, чем при раздельном применении препаратов.

Комбинированное назначение добутамина и допамина приводит к более значительным приросту АД (дозозависимый эффект допамина), увеличению почечного кровотока (стимуляция дофаминергических рецепторов почечных сосудов) и снижению или отсутствию изменений давления наполнения желудочков.

Альфа-адреноблокаторы и лекарственные средства с альфа-адреноблокирующей активностью снижают гипертензивный эффект добутамина. Бета-адреноблокаторы в малых дозах способствуют сужению артерий; в высоких дозах проявляют антагонизм с эффектами добутамина, снижают положительный инотропный эффект, может наблюдаться увеличение ОПСС.

Добутамин снижает антигипертензивный эффект диуретиков. Назначение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента может привести к повышению потребления кислорода в миокарде, появлению болей в сердце и аритмий.

При совместном применении с галогенсодержащими ингаляционными анестетиками, следует учитывать, что галотан сенсibiliзирует миокард к аритмогенным эффектам симпатомиметиков.

Трициклические антидепрессанты, мапротилин, кокаин, доксапрам, гуанадрел, гуанетидин, усиливают прессорный эффект и риск развития кардиотоксических побочных



эффектов. Леводопа увеличивает риск возникновения аритмий (требует снижения дозы симпатомиметика).

Эргометрин, эрготамин, метилэрготетрин и окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния.

Сердечные гликозиды усиливают (взаимно) инотропный эффект и риск возникновения аритмии (следует соблюдать осторожность).

Тиреоидные гормоны увеличивают (взаимно) эффект и связанный с ним риск возникновения коронарной недостаточности (особенно при коронарном атеросклерозе).

Противопоказан одновременный прием ингибиторов МАО, так как в этом случае возможно развитие угрожающих для жизни побочных явлений (гипертонический криз, коллапс, нарушение сердечного ритма и внутричерепные кровоизлияния).

Применение добутамина у пациентов с сахарным диабетом может вызывать более высокую потребность в инсулине. Поэтому пациентам с сахарным диабетом необходимо контролировать уровень глюкозы.

Рекомендуется прекратить применение бета-адреноблокаторов и других антиангинальных препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений (с постепенной отменой ранее назначенных препаратов) перед проведением стресс-эхокардиографии.

**Фармацевтически несовместим** со щелочными растворами (5% раствором натрия гидрокарбоната) или любым другим щелочным раствором, а также с растворами содержащими натрия бисульфит или этанол; с аминофиллином, ацикловиром, бретилиумом, кальция хлоридом и глюконатом, цефамандола формиатом, натриевыми солями цефалотина, цефазолон, этакриновой кислотой, диазепамом, дигоксином, фуросемидом, гепарином и его солями, гидрокортизон натрия сукцинатом, человеческим инсулином, калия хлоридом, магния сульфатом, пенициллином, фенитоином, стрептокиназой, верапамилом.

#### **Особые указания**

При проведении непрерывной инфузии продолжительностью 72 ч и более возможно развитие толерантности, поэтому могут понадобиться более высокие дозы для сохранения первоначального эффекта.

При применении препарата Добутел обязателен постоянный контроль показателей гемодинамики (частоты сердечных сокращений, артериального давления), диуреза, содержания калия в сыворотке крови.

При существенном увеличении частоты сердечных сокращений, необходимо уменьшение дозы препарата.

Если АД остаётся низким или продолжает снижаться во время введения препарата, необходимо рассмотреть возможность применения допамина или норэпинефрина.

В случае хронической сердечной недостаточности возможно назначение периферических вазодилаторов.

Ингибиторы МАО, повышая прессорный эффект симпатомиметиков, могут обуславливать возникновение головных болей, аритмии, рвоты, гипертонического криза, поэтому при приёме пациентами ингибиторов МАО в предшествующие 2-3 недели дозы симпатомиметиков должны быть снижены (до 10 % от обычной дозы).

Не рекомендуется применение препарата в качестве вспомогательной терапии при гиповолемическом шоке.

Возможно искажение результатов при определении хлорамфеникола методом ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

В случае предшествующей терапии стенокардии, при проведении стресс-эхокардиографии, реакция на нагрузку может быть менее выражена или отсутствовать вообще.

#### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами***

Не применимо с учетом показаний к применению и короткого периода полувыведения препарата.

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл.

По 5 мл препарата во флакон бесцветного стекла, гидролитический класс I, укупоренный резиновой пробкой и колпачком типа «flip-off» (алюминиевый колпачок с пластиковой крышкой желтого цвета). По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку со стикерами первого вскрытия.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор должен быть использован сразу же после разведения.

#### **Срок годности**

2 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.



**Владелец регистрационного удостоверения**

PT. Новелл Фармасьютикал Лабораториз

Ул. Пос Пенгумбен Рая № 8, Сукабуми Селатан, Кебон Джерук, Западная Джакарта 11560, Индонезия

PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

Jl. Pos Pengumben Raya No. 8, Sukabumi Selatan, Kebon Jeruk, Jakarta Barat 11560, Indonesia

**Производство и выпускающий контроль качества**

Ул. Ванахеранг № 35, Тладжунг Удик, Гунунг Путри, Богор 16962, Индонезия

PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962, Indonesia

**Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России**

ООО «СВИЧ», 191040, Санкт-Петербург, ул. Пушкинская 12/2 – 21

Тел./факс: +7 (812) 572-22-76

Представитель фирмы  
генеральный директор ООО «СВИЧ»



А. А. Савин