

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДОФАМІН-ДАРНИЦЯ

(DOFAMIN-DARNITSA)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* дофаміну гідрохлорид;

1 мл концентрату містить дофаміну гідрохлориду 5 мг або 40 мг;

*допоміжні речовини:* натрію метабісульфіт (Е 223), кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безколірна або злегка жовтувата рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Неглікозидні кардіотонічні засоби. Адренергічні та дофамінергічні препарати. Код АТХ С01С А04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

За хімічним походженням дофамін є попередником біосинтезу норадреналіну і має специфічний стимулюючий вплив на дофамінові рецептори, а в більших дозах стимулює також  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Під впливом Дофаміну-Дарниця підвищується загальний периферичний опір судин (ЗПОС) та систолічний артеріальний тиск, посилюються серцеві скорочення, збільшується серцевий викид. Частота серцевих скорочень змінюється відносно мало. Підвищується потреба міокарда в кисні, але у зв'язку зі збільшенням коронарного кровотоку забезпечується підвищена доставка кисню. Дофамін-Дарниця зменшує опір ниркових судин зі збільшенням у них кровотоку, збільшує клубочкову фільтрацію, екскрецію натрію. Реєстровані фармакологічні ефекти залежні від концентрації діючої речовини в крові. У низьких дозах (0,5–2 мкг/кг за хвилину) впливає в основному на дофамінові рецептори. Розширює мезентеріальні, мозкові, коронарні судини, зменшує опір ниркових судин, збільшує клубочкову фільтрацію, збільшує діурез та виведення натрію з організму.

В інтервалі середніх доз (2–10 мкг/кг за хвилину) стимулює  $\beta_1$ -адренорецептори, чим спричиняє

позитивний інотропний ефект, збільшує хвилинний об'єм серця.

У дозах 10 мкг/кг за хвилину і вищих більше впливає на  $\alpha_1$ -адренорецептори, чим збільшує ЗПОС, звужує ниркові судини, підвищує артеріальний тиск, знижує діурез.

Після припинення введення ефект триває не більше 5-10 хвилин.

#### *Фармакокінетика.*

Оскільки дофамін є природним проміжним продуктом синтезу норадреналіну, відстежити його фармакокінетику в організмі в більшості випадків неможливо.

Після внутрішньовенного введення період напіввиведення ( $T^{1/2}$ ) становить до 5 хвилин (у середньому 2 хвилини). Дофамін метаболізується практично у всіх тканинах. До 75 % введеної дози виводиться з організму протягом першої доби нирками у вигляді неактивних метаболітів. До 25 % уведеного дофаміну шляхом механізму зворотного захоплення у нейровезикули використовується для синтезу норадреналіну. Початок дії – у межах 5 хвилин після початку введення, закінчення – через 5-10 хвилин після припинення інфузії.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Стани шоку або стани, що загрожують виникненням шоку:

- серцева недостатність, спричинена гострим інфарктом міокарда (кардіогенний шок);
- тяжкі інфекції (інфекційно-токсичний шок);
- стан шоку після операцій;
- виражене зниження артеріального тиску (тяжка гіпотензія) будь-якого генезу;
- реакції гіперчутливості (анафілактичний шок).

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до дофаміну або до інших компонентів лікарського засобу.

Феохромоцитома, тиреотоксикоз.

Тахіаритмія, фібриляція шлуночків, а також стани, які супроводжуються механічним опором наповненню шлуночків.

Гіповолемія (перед початком лікування препаратом необхідно відновити дефіцит об'єму циркулюючої крові).

Закритокутова глаукома.

Гіперплазія передміхурової залози із затримкою сечі.

Необхідно уникати анестезії циклопропаном і галогенізованими вуглеводнями.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Симпатоміметики, гуанетидин.* Підсилюють симпатоміметичний ефект Дофаміну-Дарниця.

*Інгібітори моноаміноксидази (МАО).* Потенціюють ефекти дофаміну і пролонгують дію лікарського засобу. З великою обережністю слід застосовувати дофамін для лікування пацієнтів, які приймають або протягом останніх 2 тижнів застосовували інгібітори МАО. Таким пацієнтам слід призначити значно меншу дозу дофаміну (початкова доза -  $\frac{1}{10}$  від звичайної терапевтичної дози).

*Трициклічні антидепресанти і мапротилін.* Дофамін збільшує кількість вивільненого норадреналіну в нервових закінченнях. Трициклічні антидепресанти інгібують зворотне захоплення норадреналіну у нервових закінченнях і тим самим потенціюють ефекти дофаміну. Для пацієнтів, які приймають антидепресанти, доза дофаміну повинна бути зменшена у зв'язку з потенціюванням ефектів.

Дофамін може посилювати дію *сечогінних препаратів*.

*Анестезуючі засоби.* Підвищують ризик розвитку кардіальних побічних ефектів.

*Бутирофенон, пропранолол.* Знижують ризик розвитку кардіальних побічних ефектів.

*Галотан і циклопропан.* При застосуванні дофаміну у комбінації з галотаном, циклопропаном та деякими іншими анестетиками, що підвищують чутливість серцевого м'яза, може розвинутися шлуночкова аритмія та артеріальна гіпертензія. Слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів.

*Препарати щитовидної залози.* Знижують позитивну хронотропну дію Дофаміну-Дарниця.

*Фенітоїн або трициклічні антидепресанти.* Одночасне застосування з дофаміном може призвести до підвищення артеріального тиску і появи брадіаритмії.

*Селегілін (застосовується при хворобі Паркінсона).* Небажане одночасне застосування селігіліну з дофаміном.

*β-адреноблокатори (пропранолол, метопролол).* Знижують кардіальні ефекти дофаміну.

*α-адреноблокатори короткотривалої дії (фентоламін).* Знижують периферичну вазоконстрикцію дофаміну.

*Інгібітори катехін-о-метилтрансферази (КОМТ), наприклад ентакапон.* Можуть потенціювати хронотропні та аритмогенні ефекти катехоламінів, включаючи Дофамін-Дарниця. Клінічне значення потенціюючої взаємодії не визначене.

Пацієнти, які отримували терапію *ентакапоном* за 1-2 дні до введення дофаміну, повинні отримувати нижчі дози лікарського засобу.

*Добутамін.* При одночасному введенні добутаміну і Дофаміну-Дарниця може спостерігатися більш відчутне підвищення артеріального тиску, але тиск наповнення шлуночків серця при цьому знижується або залишається незмінним.

Дофамін-Дарниця знижує антиангінальний вплив *нітратів*, антигіпертензивну дію *α-, β-адреноблокаторів та інших гіпотензивних засобів*.

α-,

Дофамін-Дарниця можна поєднувати із призначенням *серцевих глікозидів*, а також *діуретичних засобів* (фуросемід). При гіповолемічному шоку Дофамін-Дарниця поєднують із введенням *плазми, плазмозамінників або крові*.

Дофамін не слід застосовувати пацієнтам, які приймають *алкалоїди ріжків*.

### **Особливості застосування.**

Гіпоксія, гіперкапнія та ацидоз знижують ефективність лікарського засобу, збільшуючи імовірність побічних ефектів. Лікування слід проводити паралельно з корекцією цих станів.

Введення дофаміну слід проводити, контролюючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, показники ЕКГ, величину діурезу; слід також контролювати ударний об'єм серця, тиск наповнення шлуночків, центральний венозний тиск, тиск у легеневій артерії.

При тривалому парентеральному лікуванні у всіх випадках, незалежно від змін стану пацієнта, хвилинного об'єму і лабораторних аналізів, необхідно регулярно контролювати електролітний та кислотно-лужний баланс, функції печінки та нирок.

Перед застосуванням лікарського засобу у хворих у стані шоку гіповолемію слід усунути введенням плазми та інших кровозамінних рідин. Інфузію слід проводити з кардіомоніторним контролем. Зменшення діурезу без гіпотензії, надмірне підвищення діастолічного артеріального тиску або поява аритмії вказують на необхідність зменшення дози або припинення інфузії.

Різні типи гіповолемій повинні бути скориговані перед початком терапії дофаміном.

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з органічними ураженнями серця і кровоносних судин, наприклад:

- пацієнти з ішемічною хворобою серця, стенокардією;
- пацієнти з облітеруючими захворюваннями артерій (атеросклероз, тромбоемболія, хвороба Рейно, відмороження, діабетична мікроангіопатія або хвороба Вінівартера-Бюргера);
- пацієнти з аритміями.

Оскільки лікарський засіб покращує атріовентрикулярну провідність, хворим з миготливою аритмією до початку лікування дофаміном необхідно призначити препарати дигіталісу.

При шоку внаслідок гострого інфаркту міокарда слід застосовувати низькі дози дофаміну.

Якщо спостерігається непропорційне підвищення діастолічного тиску (тобто виражене зменшення ударного об'єму серця), швидкість інфузії слід зменшити, а пацієнтів залишати під наглядом лікаря, тому що це може бути зумовлено підвищенням периферичного судинного опору.

Введення дофаміну, навіть у низьких дозах, слід проводити поступово для запобігання небажаної артеріальної гіпотензії, яка, як правило, минає після підвищення швидкості інфузії.

Необхідно постійно коригувати дозу введення залежно від змін стану хворого, діурезу, хвилинного об'єму серця та артеріального тиску. Якщо у хворого, який отримує дофамін, підвищується діастолічний артеріальний тиск (тобто помітне зменшення амплітуди тиску), йому слід зменшити швидкість введення і він підлягає ретельному нагляду на предмет подальших ознак вазоконстрикції, але тільки у випадку досягнення бажаного ефекту. У разі надмірного підвищення діастолічного артеріального тиску, зменшення діурезу або появи аритмії необхідно зменшити дозу дофаміну. При стабілізації функції серця та артеріального тиску може виявитися необхідним зниження доз із метою забезпечення оптимального сечовиділення.

Запобігання ішемії може бути проведено шляхом введення фентоламіну (5-10 мг фентоламіну в 10-15 мл 0,9 % фізіологічного розчину) у шприці з тонкою голкою в уражену ділянку. При припиненні інфузії може виникнути необхідність у поступовому зниженні дози дофаміну через загрозу виникнення артеріальної гіпотензії.

Дофамін не слід вводити внутрішньоартеріально та у вигляді болюсної ін'єкції.

Хворих із хворобами периферичних судин в анамнезі необхідно ретельно контролювати щодо будь-яких змін кольору або температури шкіри кінцівок. Якщо відбувається зміна кольору або температури шкіри, це вважається результатом порушення кровообігу у кінцівках, тому користь від продовження інфузії дофаміну слід зважувати проти ризику можливого некрозу. Ці зміни можуть бути скасовані шляхом зменшення швидкості або припинення інфузії.

Внаслідок введення дофаміну, особливо хворим з облітеруючими захворюваннями периферичних судин і/або синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, може виникнути сильне звуження кровоносних судин, що призводить до некрозу шкіри та гангрени. Необхідно забезпечити ретельний контроль за станом цих хворих; у випадку появи у них ознак периферичної ішемії слід негайно припинити введення дофаміну. Необхідно також контролювати стан хворих із порушенням функції нирок або печінки.

Хворим у коматозному стані необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів.

Дофамін слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які вдихають циклопропанові або галогеновані вуглеводневі анестетики внаслідок артеріального аритмогенного потенціалу.

Розчин глюкози слід з обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет.

Щоб запобігти виникненню екстравазатів рекомендується вводити дофамін у велику вену. Випадкове введення лікарського засобу у м'які тканини може спричинити їх некроз. При появі екстравазатів можна запобігти некрозу шляхом інфільтрації уражених тканин фентоламіном.

Після оперативного втручання на травному тракті, а також у хворих на геморагічний діатез існує ризик кровотеч через перерозподіл кровообігу.

При припиненні інфузії може виникнути необхідність у поступовому зниженні дози дофаміну через загрозу виникнення артеріальної гіпотензії.

Надмірне введення розчинів, що не містять калій, може призвести до значної гіпокаліємії.

*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Цей лікарський засіб містить натрію метабісульфіт.

Для дозування 5 мг/мл лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Для дозування 40 мг/мл лікарський засіб містить 25 мг натрію, тому слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб не рекомендований до застосування у період вагітності, оскільки інформації щодо його безпеки та ефективності недостатньо.

Невідомо, чи проникає дофамін у грудне молоко, також невідомо, як він впливає на немовля.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дофамін-Дарниця – лікарський засіб для застосування у стаціонарних умовах з дуже коротким періодом напіврозпаду. Після виписки зі стаціонару можливість впливу лікарського засобу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами відсутня.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Дози лікарського засобу лікар призначає індивідуально, враховуючи ступінь тяжкості шоку, реакцію хворого на лікування дофаміном та побічні ефекти. Для отримання бажаного ефекту дофаміну на гемодинаміку дозу кожному пацієнту слід ретельно підбирати шляхом титрування.

До початку курсу лікування необхідно відновити об'єм циркулюючої крові. Одночасно із застосуванням дофаміну слід контролювати електролітний баланс.

Якщо лікар не призначив інше, рекомендуються такі дози:

*Дорослим* пацієнтам, у яких може бути відповідь на помірне підтримання функціонування серця і кровообігу, можна проводити вливання дофаміну у початковій дозі 2,5 мкг/кг маси тіла за хвилину.

У цьому випадку для тяжко хворих пацієнтів початкова доза має становити 5 мкг/кг, і якщо необхідно, її можна потроху збільшувати (наприклад кожні 15–30 хвилин) до 10 мкг/кг маси тіла за хвилину до максимальної дози 20–50 мкг/кг маси тіла за хвилину.

У більшості хворих вдається досягти задовільного стану при застосуванні доз дофаміну нижче 20 мкг/кг маси тіла за хвилину. Застосування препарату у дозі понад 20 мкг/кг маси тіла за хвилину може супроводжуватися скороченням ниркового кровотоку.

У випадку погіршення серцевої недостатності дофамін слід застосовувати у вигляді інфузії в

дозі не більш ніж 50 мкг/кг маси тіла за хвилину.

Якщо є необхідність у застосуванні дози більшої, ніж 50 мкг/кг маси тіла за хвилину, слід контролювати діурез.

Слід надавати перевагу збільшенню швидкості введення лікарського засобу з найнижчими концентраціями перед введенням більш концентрованого розчину.

Якщо 1 ампула Дофаміну-Дарниця, концентрату для розчину для інфузій, 40 мг/мл, розведена в 50 мл розчину для інфузій, 1 мл цього розчину містить 4000 мкг дофаміну гідрохлориду.

Якщо 1 ампула Дофаміну-Дарниця, концентрату для розчину для інфузій, 40 мг/мл, розведена в 500 мл розчину для інфузій, 1 мл цього розчину містить 400 мкг дофаміну гідрохлориду.

Тривалість лікування залежить від клінічного стану пацієнта і визначається лікарем.

Перед початком лікування дофаміном у пацієнтів з гіповолемією слід відновити об'єм циркулюючої крові. Враховуючи, що дофамін покращує передсердно-шлуночкову провідність, пацієнтам з миготливою аритмією і швидкою шлуночковою відповіддю перед призначенням дофаміну слід ввести серцеві глікозиди.

При лікуванні хворих, які перебувають у непритомному стані, у зв'язку з ризиком аспірації, потрібно контролювати прохідність дихальних шляхів. Пацієнтам із підвищеними перед- і постнавантаженням з метою зменшення навантаження на серце слід додатково застосувати нітрогліцерин.

Перед введенням лікарський засіб необхідно розвести. Об'єм розведення – 1 ампула на 250 мл або 500 мл розчинників, що рекомендуються для застосування (0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози).

Розчин для інфузії необхідно готувати безпосередньо перед його застосуванням, використовуючи тільки прозорі розчини, які не змінюють свій колір після додавання Дофаміну-Дарниця. Інфузію, якщо можливо, слід проводити, використовуючи центральний венозний катетер.

Готовий розчин повинен бути використаний протягом 12 годин.

*Пацієнти похилого віку.*

Не пропонується змін в дозуванні для пацієнтів похилого віку. Однак, необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, об'єму сечі і перфузії периферичних тканин.

*Діти.*

Інформація щодо застосування дофаміну дітям відсутня, тому лікарський засіб не можна застосовувати цій категорії пацієнтів.

### ***Передозування.***

Симптоми передозування зазвичай зумовлені симпатоміметичними ефектами дофаміну.

При застосуванні високих доз збільшується збудження  $\alpha$ -рецепторів у поєднанні з антагоністичним ефектом  $\beta$ -рецепторів, судинозвужувальні ефекти спостерігаються наприкінці.

*Симптоми:* надмірне підвищення артеріального тиску, тахікардія, аритмія, збільшення діастолічного тиску у лівому шлуночку з подальшим набряком легень, напади стенокардії (особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю), невизначений біль у грудях, відчуття серцебиття, нудота, блювання, відчуття похолодіння кінцівок, ціаноз.

*Лікування:* зниження дози або короточасне припинення вливання, оскільки тривалість дії дофаміну дуже коротка. Якщо цих заходів недостатньо, слід застосовувати  $\beta$ -блокатори або нітрогліцерин. У разі необхідності вводити фентоламін.

### ***Побічні реакції.***

Розвиток побічних реакцій при застосуванні дофаміну пов'язаний із фармакологічною дією лікарського засобу.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

*З боку органів зору:*

Нечасто: мідріаз.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

Часто: диспное;

Частота невідома: у пацієнтів із дихальною недостатністю спостерігається збільшення гіпоксемії, що притаманна збільшеному кровообігу гіповентилюваних альвеолярних ділянок (легеневий вбудований шунт).

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

Часто: нудота, блювання;

Частота невідома: кровотечі зі шлунково-кишкового тракту.

*З боку нирок та сечовидільної системи:*

Частота невідома: поліурія.

*З боку обміну речовин, метаболізму:*

Нечасто: азотемія;

Частота невідома: підвищення рівня сечовини крові.

*З боку нервової системи:*

Часто: головний біль;

Нечасто: неспокій, тривожність, відчуття страху, тремор, пілоерекція.

*З боку серцево-судинної системи:*

Часто: відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, у тому числі тахікардія (шлуночкова, суправентрикулярна та синусова);

Нечасто: брадикардія, аритмії (екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова аритмія), ектопічний серцевий ритм, аберантна шлуночкова провідність, порушення серцевої провідності, AV-блокади, розширення QRS-комплексу; за грудинний біль, ангінальні болі, ішемія міокарда, стенокардія, підвищення тиску в шлуночках, підвищення артеріального тиску, гіпотензія, спазм периферичних артерій, вазоконстрикція, кровотечі.

*З боку імунної системи:*

Частота невідома: реакції гіперчутливості, гіперемія, свербіж, відчуття печіння шкіри, у хворих на бронхіальну астму – бронхоспазм, порушення свідомості, шок. Допоміжна речовина натрію метабісульфіт у дуже рідкісних випадках може призвести до тяжких реакцій гіперчутливості та бронхоспазму.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* реакції у місці введення, при попаданні лікарського засобу під шкіру, – некрози шкіри, підшкірної клітковини. Також можливий розвиток периферичної ішемічної гангрени у пацієнтів з уже існуючими судинними розладами.

Пацієнтам із закупоркою артеріальних судин в анамнезі (артеріосклероз, артеріальна емболія, хвороба Рейно, холодкові травми, такі як обмороження, діабетична мікроангіопатія або хвороба Вінівартера-Бюргера) слід ретельно контролювати будь-які зміни кольору або температури шкіри кінцівок. Наявність змін кольору або температури шкіри може бути ознакою подальшого погіршення кровообігу шкіри.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Дофамін чутливий до дії лугів, тому його не можна змішувати з лужними розчинами (рН вище 7), такими як, наприклад, гідрокарбонат натрію.

Альтеплаза та амфотерицин Б нестійкі при наявності дофаміну.

Крім того, відома фізико-хімічна несумісність із нижченаведеними речовинами: ацикловір; альтеплаза; амікацин; амфотерицин Б; ампіцилін; цефалотин; дакарбазин; теофілін етилендіамін (еуфілін); кальцієвий розчин теофіліну (кальцієвий розчин еуфіліну); фуросемід; гентаміцин; гепарин; солі заліза; нітропрусид натрію; бензилпеніцилін; тобраміцин; окисники; тіамін (сприяє руйнуванню вітаміну).

**Упаковка.**

По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ДОФАМИН-ДАРНИЦА**

**(DOFAMIN-DARNITSA)**

**Состав:**

*действующее вещество:* дофамина гидрохлорид;

1 мл концентрата содержит дофамина гидрохлорида 5 мг или 40 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия метабисульфит (Е 223), кислота хлористоводородная разведенная, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Концентрат для раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа.** Негликозидные кардиотонические средства. Адренергические и дофаминергические препараты. Код АТХ C01C A04.

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

По химическому происхождению дофамин является предшественником биосинтеза норадреналина и оказывает специфическое стимулирующее влияние на дофаминовые рецепторы, а в больших дозах стимулирует также  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Под влиянием Дофамина-Дарница повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и систолическое артериальное давление, усиливаются сердечные сокращения, увеличивается сердечный выброс. Частота сердечных сокращений изменяется относительно мало. Повышается потребность миокарда в кислороде, но в связи с увеличением коронарного кровотока обеспечивается повышенная доставка кислорода. Дофамин-Дарница уменьшает сопротивление почечных сосудов с увеличением в них кровотока, увеличивает клубочковую фильтрацию, экскрецию натрия. Регистрируемые фармакологические эффекты зависят от концентрации действующего вещества в крови. В низких дозах (0,5–2 мкг/кг в минуту) оказывает влияние в основном на дофаминовые рецепторы. Расширяет мезентериальные, мозговые, коронарные сосуды, уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает клубочковую фильтрацию, увеличивает диурез и выведение натрия из организма.

В интервале средних доз (2–10 мкг/кг в минуту) стимулирует  $\beta_1$ -адренорецепторы, чем вызывает положительный инотропный эффект, увеличивает минутный объем сердца.

В дозах 10 мкг/кг в минуту и выше оказывает большее влияние на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, чем увеличивает ОПСС, сужает почечные сосуды, повышает артериальное давление, снижает диурез.

После прекращения введения эффект продолжается не более 5–10 минут.

#### *Фармакокинетика.*

Так как дофамин является естественным промежуточным продуктом синтеза норадреналина, отследить его фармакокинетику в организме в большинстве случаев невозможно.

После внутривенного введения период полувыведения ( $T^{1/2}$ ) составляет до 5 минут (в среднем 2 минуты). Дофамин метаболизируется практически во всех тканях. До 75 % введенной дозы выводится из организма в течение первых суток почками в виде неактивных метаболитов. До 25 % введенного дофамина путем механизма обратного захвата в нейровезикулы используется для синтеза норадреналина. Начало действия – в пределах 5 минут после начала введения, окончание – через 5-10 минут после прекращения инфузии.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Состояния шока или состояния, угрожающие возникновением шока:

- сердечная недостаточность, вызванная острым инфарктом миокарда (кардиогенный шок);
- тяжелые инфекции (инфекционно-токсический шок);
- состояние шока после операций;
- выраженное снижение артериального давления (тяжелая гипотензия) любого генеза;
- реакции гиперчувствительности (анафилактический шок).

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к дофамину или к другим компонентам лекарственного средства.

Феохромоцитома, тиреотоксикоз.

Тахикардия, фибрилляция желудочков, а также состояния, сопровождающиеся механическим сопротивлением наполнению желудочков.

Гиповолемия (перед началом лечения необходимо восполнить дефицит объема циркулирующей крови).

Закрывугольная глаукома.

Гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи.

Необходимо избегать анестезии циклопропаном и галогенизированными углеводородами.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Симпатомиметики, гуанетидин.* Усиливают симпатомиметический эффект Дофамина-Дарница.

*Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).* Потенцируют эффекты дофамина и пролонгируют действие лекарственного средства. С большой осторожностью следует применять дофамин для лечения пациентов, которые принимают или в течение последних 2 недель принимали ингибиторы МАО. Таким пациентам следует назначить значительно меньшую дозу дофамина (начальная доза –  $\frac{1}{10}$  от обычной терапевтической дозы).

*Трициклические антидепрессанты и мапротилин.* Дофамин увеличивает количество высвобожденного норадреналина в нервных окончаниях. Трициклические антидепрессанты ингибируют обратный захват норадреналина в нервных окончаниях и тем самым потенцируют эффекты дофамина. Для пациентов, принимающих антидепрессанты, доза дофамина должна быть уменьшена в связи с потенцированием эффектов.

Дофамин может усиливать действие мочегонных препаратов.

*Анестезирующие средства.* Повышают риск развития кардиальных побочных эффектов.

*Бутирофенон, пропранолол.* Снижают риск развития кардиальных побочных эффектов.

*Галотан и циклопропан.* При применении дофамина в комбинации с галотаном, циклопропаном и некоторыми другими анестетиками, которые повышают чувствительность сердечной мышцы, может развиваться желудочковая аритмия и артериальная гипертензия. Следует избегать одновременного применения этих лекарственных средств.

*Препараты щитовидной железы.* Снижают положительное хронотропное действие Дофамина-Дарница.

*Фенитоин или трициклические антидепрессанты.* Одновременное применение с дофамином может привести к повышению артериального давления и появлению брадикардии.

*Селегилин (применяется при болезни Паркинсона).* Не желательно одновременное применение селегинина с дофамином.

*$\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, метопролол).* Снижают кардиальные эффекты дофамина.

*$\alpha$ -адреноблокаторы кратковременного действия (фентоламин).* Снижают периферическую вазоконстрикцию дофамина.

*Ингибиторы катехин-о-метилтрансферазы (КОМТ), например энтакапон.* Могут потенцировать хронотропные и аритмогенные эффекты катехоламинов, включая Дофамин-Дарница. Клиническое значение потенцированного взаимодействия не определено.

Пациенты, которые получали терапию *энтакапоном* за 1-2 дня до введения дофамина, должны получать более низкие дозы лекарственного средства.

*Добутамин.* При одновременном введении добутамина и Дофамина-Дарница может наблюдаться более ощутимое повышение артериального давления, но давление наполнения желудочков сердца при этом снижается или остается неизменным.

Дофамин-Дарница снижает антиангинальное влияние *нитратов*, антигипертензивное действие  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокаторов и других гипотензивных средств.

Дофамин-Дарница можно сочетать с назначением *сердечных гликозидов*, а также *диуретических средств* (фуросемид). При гиповолемическом шоке Дофамин-Дарница сочетают с введением *плазмы, плазмозаменителей или крови*.

Дофамин не следует применять пациентам, которые принимают *препараты спорыньи*.

### **Особенности применения.**

Гипоксия, гиперкапния и ацидоз снижают эффективность лекарственного средства, увеличивая вероятность побочных эффектов. Лечение должно проводиться параллельно с коррекцией этих состояний.

Введение дофамина следует проводить контролируя частоту сердечных сокращений, артериальное давление, показатели ЭКГ, величину диуреза; следует также контролировать ударный объем сердца, давление наполнения желудочков, центральное венозное давление, давление в легочной артерии.

При длительном парентеральном лечении во всех случаях, независимо от изменений состояния пациента, минутного объема и лабораторных анализов, необходимо регулярно контролировать электролитный и кислотно-щелочной баланс, функции печени и почек.

Перед применением лекарственного средства у больных в состоянии шока гиповолемия должна быть устранена введением плазмы и других кровезамещающих жидкостей. Инфузию следует проводить с кардиомониторным контролем. Уменьшение диуреза без гипотензии, чрезмерное повышение диастолического артериального давления или появление аритмии указывают на необходимость уменьшения дозы или прекращения инфузии.

Различные типы гиповолемий должны быть скорректированы до начала терапии дофамином.

Особое внимание следует уделять пациентам с органическими поражениями сердца и кровеносных сосудов, например:

- пациенты с ишемической болезнью сердца, стенокардией;
- пациенты с облитерирующими заболеваниями артерий (атеросклероз, тромбоэмболия, болезнь Рейно, отморожения, диабетическая микроангиопатия или болезнь Винивартера-Бюргера);
- пациенты с аритмиями.

Так как лекарственное средство улучшает атриовентрикулярную проводимость, больным с мерцательной аритмией до начала лечения дофамином необходимо назначить препараты дигиталиса.

При шоке вследствие острого инфаркта миокарда следует применять низкие дозы дофамина.

Если наблюдается непропорциональное повышение диастолического давления (т. е. выраженное уменьшение ударного объема сердца), скорость инфузии следует уменьшить, а пациентов оставлять под наблюдением врача, так как это может быть обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления.

Введение дофамина, даже в низких дозах, следует проводить постепенно для предотвращения нежелательной артериальной гипотензии, которая, как правило, проходит после повышения скорости инфузии.

Необходимо постоянно корректировать дозу введения в зависимости от изменений состояния больного, диуреза, минутного объема сердца и артериального давления. Если у больного, получающего дофамин, повышается диастолическое артериальное давление (т. е. заметное уменьшение амплитуды давления), ему следует уменьшить скорость введения и он подлежит тщательному надзору на предмет дальнейших признаков вазоконстрикции, но только в случае достижения желаемого эффекта. В случае чрезмерного повышения диастолического артериального давления, уменьшения диуреза или появления аритмии необходимо уменьшить дозу дофамина. При стабилизации функции сердца и артериального давления может оказаться необходимым снижение доз с целью обеспечения оптимального мочеотделения.

Предотвращение ишемии может быть проведено путем введения фентоламина (5–10 мг фентоламина в 10–15 мл 0,9 % физиологического раствора) в шприце с тонкой иглой в пораженный участок. При прекращении инфузии может возникнуть необходимость в постепенном снижении дозы дофамина из-за угрозы возникновения артериальной гипотензии.

Дофамин не следует вводить внутриартериально и в виде болюсной инъекции.

Больных с болезнями периферических сосудов в анамнезе необходимо тщательно контролировать в отношении любых изменений цвета или температуры кожи конечностей. Если происходит изменение цвета или температуры кожи, это считается результатом нарушения кровообращения в конечностях, поэтому пользу от продолжения инфузии дофамина следует взвешивать против риска возможного некроза. Эти изменения могут быть отменены путем уменьшения скорости или прекращения инфузии.

Вследствие введения дофамина, особенно больным с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов и/или синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, может возникнуть сильное сужение кровеносных сосудов, что приводит к некрозу кожи и гангрене. Необходимо обеспечить тщательный контроль за состоянием этих больных; в случае появления у них признаков периферической ишемии следует немедленно прекратить введение дофамина. Необходимо также контролировать состояние больных с нарушением функции почек или печени.

Больным в коматозном состоянии необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей.

Дофамин следует применять с осторожностью пациентам, которые вдыхают циклопропан или галогенированные углеводородные анестетики вследствие артериального аритмогенного потенциала.

Раствор глюкозы следует с осторожностью применять больным сахарным диабетом.

Для предотвращения экстравазатов рекомендуется вводить дофамин в большую вену. Случайное введение лекарственного средства в мягкие ткани может вызвать их некроз. При появлении экстравазатов предотвратить некроз можно путем инфильтрации пораженных тканей фентоламином.

После оперативного вмешательства на пищеварительном тракте, а также у больных с геморрагическим диатезом существует риск кровотечений из-за перераспределения кровообращения.

При прекращении инфузии может возникнуть необходимость в постепенном снижении дозы дофамина из-за угрозы возникновения артериальной гипотензии.

Чрезмерное введение растворов, не содержащих калий, может привести к значительной гипокалиемии.

*Важная информация о вспомогательных веществах.*

Это лекарственное средство содержит натрия метабисульфит.

Для дозирования 5 мг/мл лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Для дозирования 40 мг/мл лекарственное средство содержит 25 мг натрия, поэтому следует быть осторожным при применении пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Лекарственное средство не рекомендовано к применению в период беременности, поскольку информации о его безопасности и эффективности недостаточно.

Неизвестно, проникает ли дофамин в грудное молоко, также неизвестно, как он влияет на младенца.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Дофамин-Дарница – лекарственное средство для применения в стационарных условиях с очень коротким периодом полураспада. После выписки из стационара возможность влияния лекарственного средства на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами отсутствует.

### ***Способ применения и дозы.***

Дозы лекарственного средства врач назначает индивидуально, учитывая степень тяжести шока, реакцию больного на лечение дофамином и побочные эффекты. Для получения желаемого эффекта дофамина на гемодинамику дозу каждому пациенту следует тщательно подбирать путем титрования.

До начала курса лечения необходимо восстановить объем циркулирующей крови. Одновременно с применением дофамина следует контролировать электролитный баланс.

Если врач не назначил иначе, рекомендуются следующие дозы:

Взрослым пациентам, у которых может быть ответ на умеренное поддержание функционирования сердца и кровообращения, можно проводить вливания дофамина в начальной дозе 2,5 мкг/кг массы тела в минуту.

В этом случае начальная доза для тяжело больных пациентов должна составлять 5 мкг/кг, и если необходимо, ее можно понемногу увеличивать (например каждые 15–30 минут) до 10 мкг/кг массы тела в минуту до максимальной 20–50 мкг/кг массы тела в минуту.

У большинства больных удастся достичь удовлетворительного состояния при применении доз дофамина ниже 20 мкг/кг массы тела в минуту. Применение препарата в дозе более 20 мкг/кг массы тела в минуту может сопровождаться сокращением почечного кровотока.

В случае ухудшения сердечной недостаточности дофамин следует применять в виде инфузии в дозе не более 50 мкг/кг массы тела в минуту.

Если есть необходимость в применении дозы большей, чем 50 мкг/кг массы тела в минуту, необходимо контролировать диурез.

Следует отдавать предпочтение увеличению скорости введения лекарственного средства с самыми низкими концентрациями перед введением более концентрированного раствора.

Если 1 ампула Дофамина-Дарница, концентрата для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл, разведена в 50 мл раствора для инфузий, 1 мл этого раствора содержит 4000 мкг дофамина гидрохлорида.

Если 1 ампула Дофамина-Дарница, концентрата для раствора для инфузий, 40 мг/мл, разведена в 500 мл раствора для инфузий, 1 мл этого раствора содержит 400 мкг дофамина гидрохлорида.

Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента и определяется врачом.

Перед началом лечения дофамином у пациентов с гиповолемией следует восстановить объем циркулирующей крови. Учитывая, что дофамин улучшает предсердно-желудочковую проводимость, пациентам с мерцательной аритмией и быстрым желудочковым ответом перед назначением дофамина следует ввести сердечные гликозиды.

При лечении больных, находящихся в бессознательном состоянии, в связи с риском аспирации, нужно контролировать проходимость дыхательных путей. Пациентам с повышенными пред- и постнагрузкой с целью уменьшения нагрузки на сердце следует дополнительно применять нитроглицерин.

Перед введением лекарственное средство необходимо развести. Объем разведения – 1 ампула на 250 мл или 500 мл растворителей, рекомендуемых для применения (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы).

Раствор для инфузии необходимо готовить непосредственно перед его применением, используя только прозрачные растворы, которые не меняют свой цвет после добавления Дофамина-Дарница. Инфузию, если возможно, следует проводить, используя центральный венозный катетер.

Готовый раствор должен быть использован в течение 12 часов.

*Пациенты пожилого возраста.*

Не предлагается изменений в дозировке для пациентов пожилого возраста. Тем не менее, необходим тщательный мониторинг артериального давления, объема мочи и перфузии периферических тканей.

*Дети.*

Информация о применении дофамина детям отсутствует, поэтому лекарственное средство нельзя применять этой категории пациентов.

### ***Передозировка.***

Симптомы передозировки обычно обусловлены симпатомиметическими эффектами дофамина.

При применении высоких доз увеличивается возбуждение  $\alpha$ -рецепторов в сочетании с антагонистическим эффектом  $\beta$ -рецепторов, сосудосуживающие эффекты наблюдаются в конце.

*Симптомы:* чрезмерное повышение артериального давления, тахикардия, аритмия, увеличение диастолического давления в левом желудочке с последующим отеком легких, приступы стенокардии (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), неопределенная боль в груди, сердцебиение, тошнота, рвота, чувство охлаждения конечностей, цианоз.

*Лечение:* снижение дозы или кратковременное прекращение вливания, поскольку продолжительность действия дофамина очень короткая. Если этих мер недостаточно, следует применять  $\beta$ -блокаторы или нитроглицерин. В случае необходимости вводить фентоламин.

### ***Побочные реакции.***

Развитие побочных реакций при применении дофамина связано с фармакологическим действием лекарственного средства.

Для оценки частоты возникновения побочных реакций используют такую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Со стороны органов зрения:*

Нечасто: мидриаз.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:*

Часто: диспноэ;

Частота неизвестна: у пациентов с дыхательной недостаточностью наблюдается увеличение гипоксемии, которая присуща увеличенному кровообращению гиповентилируемых альвеолярных участков (легочной встроенный шунт).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

Часто: тошнота, рвота;

Частота неизвестна: кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:*

Частота неизвестна: полиурия.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:*

Нечасто: азотемия;

Частота неизвестна: повышение уровня мочевины крови.

*Со стороны нервной системы:*

Часто: головная боль;

Нечасто: беспокойство, тревожность, чувство страха, тремор, пилоэрекция.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

Часто: ощущение сердцебиения, нарушения сердечного ритма, в том числе тахикардия (желудочковая, суправентрикулярная и синусовая);

Нечасто: брадикардия, аритмии (экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая аритмия), эктопический сердечный ритм, аберрантная желудочковая проводимость, нарушение сердечной проводимости, АВ-блокады, расширение QRS-комплекса; загрудинная боль, ангинозные боли, ишемия миокарда, стенокардия, повышение давления в желудочках, повышение артериального давления, гипотензия, спазм периферических артерий, вазоконстрикция, кровотечения.

*Со стороны иммунной системы:*

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, гиперемия, зуд, ощущение жжения кожи, у больных бронхиальной астмой – бронхоспазм, нарушение сознания, шок.

Вспомогательное вещество натрия метабисульфит в очень редких случаях может привести к тяжелым реакциям гиперчувствительности и бронхоспазму.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* реакции в месте введения, при попадании лекарственного средства под кожу, – некрозы кожи, подкожной клетчатки. Также возможно развитие периферической ишемической гангрены у пациентов с уже существующими сосудистыми расстройствами.

Пациентам с закупоркой артериальных сосудов в анамнезе (артериосклероз, артериальная эмболия, болезнь Рейно, холодовые травмы, такие как обморожение, диабетическая микроангиопатия или болезнь Винивартера-Бюргера) следует тщательно контролировать любые изменения цвета или температуры кожи конечностей. Наличие изменений цвета или температуры кожи может быть признаком дальнейшего ухудшения кровообращения кожи.

-

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения

«польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

**Срок годности.** 4 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Несовместимость.**

Дофамин чувствителен к щелочам, поэтому его нельзя смешивать со щелочными растворами (рН выше 7), такими как, например, гидрокарбонат натрия.

Альтеплаза и амфотерицин Б нестойки при наличии дофамина.

Кроме того, известна физико-химическая несовместимость с нижеперечисленными веществами: ацикловир; альтеплаза; амикацин; амфотерицин Б; ампициллин; цефалотин; дакарбазин; теofilлин этиленамин (эуфиллин); кальциевый раствор теofilлина (кальциевый раствор эуфиллина); фуросемид; гентамицин; гепарин; соли железа; нитропруссид натрия; бензилпенициллин; тобрамицин; окислители; тиамин (способствует разрушению витамина).

**Упаковка.**

По 5 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.