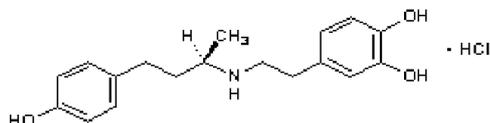


# 德補心 注射液 12.5 毫克/毫升

## Dobuha Injection 12.5 mg/mL

### 【有效成分】

每 mL 含 Dobutamine HCl (多保他命鹽酸鹽), 相當於 Dobutamine 12.5 mg



4-(2-[(*RS*)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethyl)benzene-1,2-diol monohydrochloride

M.W.: 337.85

### 【臨床藥理】

1. 藥物動力學—dobutamine hydrochloride 是一種直接作用的心肌收縮劑(inotropic agent)它的主要作用是由於刺激心肌擬交感神經接受器所造成。
2. 同時併生微弱的心肌變速作用(chronotropic) 高血壓，心臟節律不整(arrhythmogenic)及血管舒張作用。與 Dopamine 不同的是它不會誘導體內釋放出 norepinephrine 而且它的作用不必依賴貯存於心臟的 norepinephrine。動物實驗顯示 dobutamine hydrochloride 比 isoproterenol 較不會增加心跳速度亦較不會降低週邊血管阻抗作用。
3. 人體實驗的結果，dobutamine hydrochloride 增加心肌擠壓體積(stroke volume)及心搏出量(cardiac output)並且降低心室充填壓及全身系統性及肺血管阻力。心室功能試驗曲線往上升而且向左偏，此顯示是由於增加心肌收縮的結果。
4. 一般劑量的 dobutamine hydrochloride 並不會顯著增加心跳速率，不過使用高劑量(超過 10ug/Kg/min) 卻可能造成心搏過速(tachycardia)。
5. 一般而言 dobutamine hydrochloride 所增加的心搏出量作用由於會被併發產生降低血管阻抗作用所平衡，因此動脈壓不會有顯著的改變。
6. 先前已有動脈高壓的病人注射 dobutamine hydrochloride 後似乎較可能有增壓反應。以動物作實驗，dobutamine hydrochloride 會降低血氧不足的血管收縮作用，可能造成增加換氣不足的灌注面積；此效應可能對某些病人降低動脈氧的飽和程度，但此效應比 dopamine 或 isoproterenol 略低。由於 dobutamine hydrochloride 可增加病人的心搏出量，因此氧的輸送量通常會增加。
7. Dobutamine hydrochloride 可避免或部分逆轉病人由於 PEEP( positive endexpiratory pressure)進行人工換氣反應所造成心搏出量的降低。
8. Dobutamine hydrochloride 並不會作用在 dopamine 的接受器上，因此它不會選擇性地舒張腎血管或內臟血管。dobutamine hydrochloride 可藉著增加心搏出量及非選擇性地血管舒張作用來改善腎血流，腎絲球濾過速度，尿流量及鈉排泄量。
9. Dobutamine hydrochloride 同時對小孩亦會顯出心肌收縮的作用，但所造成的血流動力反應與成人略有不同。雖然對小孩，心搏出量增加，但全身性血管阻抗和心室充填壓降低幅度較成人低，而動脈壓增加的幅度則較成人高。以 dobutamine hydrochloride 注入年齡低於 12 個月的小孩可增加病人的肺楔壓(pulmonary wedge pressure)。
10. 人體電泳實驗對心房纖維顫動的病人，dobutamine hydrochloride 可幫助房室間的傳導。
11. 與所有其他心肌收縮劑相同，dobutamine hydrochloride 增加心肌的氧消耗量。dobutamine hydrochloride 同時增加冠狀動脈血流及心肌氧的供應。氧需要量的改變繫於幾種因素包括：(a)改變心室的直徑，此決定心收縮時形成心室內壓所需要的管壁張力。(b) 改變後負荷(afterload)，此通常與心縮壓成正比關係。(c)改變心跳速度。當對心臟擴大或衰竭的

病人使用心肌收縮劑時，假設後負荷和心跳速度沒有顯著增加，則氧氣需要量僅可能微增或一點也不增加。一般而言， dobutamine hydrochloride 對動物或人體心臟有疾病的個體並不會造成氧氣消耗與供給的不平衡。注入 dobutamine hydrochloride 後，氧輸送量的增加通常超過氧攝取量的增強，因為氧在冠狀竇的血液飽和濃度會升高。投入 dobutamine hydrochloride 後，乳酸房室的抽取比例為一種間接顯示有氧代謝不受阻礙的間接證據，通常得以維持。在某些情況下，心肌乳酸鹽濃度曾經下降。有報告指出少數病有淨乳酸鹽(net lactate)的產生，此特別在心跳和心房血壓顯著提高時為然，或是當心室功能正常時。

12. 對患有狹心症而沒有心力衰竭的病人，dobutamine hydrochloride 可模擬生理活性效應，增加冠狀氧供應過多的心肌氧需要量，因此產生可逆性的心肌局部缺氧的臨床徵候，這些徵候包括心絞痛、S T段降低、鉅閃爍檢查灌流缺陷以及心血管動作異常。
13. 對於急性心肌梗塞的病人，注入 dobutamine hydrochloride 24 小時後，梗塞面積的大小及心室律動不整的嚴重程度並沒有增加。以動物做實驗，結紮冠狀動脈不久後注入 dobutamine hydrochloride 可降低梗塞面積(與注入生理食鹽或 dopamine 比較而言)。最近的動物研究顯示投予心肌收縮劑(包括 dobutamine hydrochloride)所呈現的功能惡化及可能的心肌梗塞面積擴大的現象與心肌變速作用(chronotropic)較有關係而非正面心肌收縮的結果，當所投予 Dobutamine hydrochloride 的量足夠產生顯著的心肌收縮作用且所增加心跳的速度為最低時，並沒有心肌梗塞惡化的證據。
14. 對患有充血性心力衰竭的病人注入 dobutamine hydrochloride 後 1 小時內可增加搏出量減低肺楔壓。不過血流動力的改善並不伴隨有運動耐受程度增加的現象。相反的，若注入 dobutamine hydrochloride 長時間(超過 72 小時)或重複規則注射幾週或幾個月則確實能增加運動耐受程度並改善臨床狀態。此種現象即使在休止的心室功能不被補強時亦能成立。
15. 長期或間歇注射以 dobutamine hydrochloride 所持續改善心室功能的作用機轉尚未明瞭。不過 dobutamine hydrochloride 長期注入人體的結果顯示粒腺體的超結構分析及生化的改變曾被報告出來，此顯示是長期治療改善的一種基礎。
16. Dobutamine hydrochloride 可與 dopamine 合用。一般而言，此種併用並不會比單一處方 dobutamine hydrochloride 增加心搏出量，不過卻會增加(a) 全身性的動脈壓(此對低血壓病人有益)(b) 增加腎血流，尿流量及鈉排泄量(c)預防心室充填壓的增加(此在單獨投予 dopamine 較常發生)因此可降低肺充血及水腫的危險性，特別對左心室功能不良的病人為然。Dobutamine hydrochloride 亦可與血管舒張劑如 nitoglycerin 或 nitroprusside 合用，特別是局部缺氧的心臟病人。此種併用可增強心搏出量降低全身性血管阻抗及心室充填壓。此外，此種併用對心跳、血壓亦僅有些微增加或幾乎不受影響。
17. Dobutamine hydrochloride 是一種乙型擬交感協同劑(beta-adrenergic agonist)，因此它的活性會被乙型 擬交感受器拮抗劑所抵消。在以乙型擬交感受器拮抗劑治療時，低劑量的 dobutamine hydrochloride 會表現出不同程度的偶發乙型擬交感活性，例如血管收縮作用。因為 dobutamine hydrochloride 與拮抗劑與乙型接受器的反應是可逆的，這二種藥物之間會互相競爭，因此高劑量的 dobutamine hydrochloride 會漸增性地抵消乙型擬交感受器拮抗劑的作用。
18. 藥效動力學—雖然 dobutamine hydrochloride 的起始作用時間在 1~2 分鐘內，但一般約需 10 分鐘才能達到穩定狀態的血中濃度及藥效。血中濃度與注射速度成正比關係。灌注速度為 5mcg/Kg/min 時，在心臟衰竭病人的血中濃度約為 100ng/mL。
19. Dobutamine hydrochloride 在人體的血中廓清率為 2.4L/min/m<sup>2</sup>，分佈體積約為體重的 20 %，血中半衰期短於 3 分鐘，主要的代謝途徑為甲基化(methylation)經由接合反應(conjugation)排泄出體外。代謝物主要藉腎臟及膽道排泄。人體尿液中，主要的代謝物為 3 -o-methyl dobutamine，此代謝物不具藥理活性。長時間連續注射 dobutamine hydrochloride 會引發部分的耐受性。注射達 72 小時此效應會更加顯著。注射 72 小時後，

心搏出量增加的效應比注射 2 小時高出 70%，此現象可由乙型擬交感神經受器數目減少所顯示出來。

20. 以蛇木鹼(reserpine) 或三環抗抑鬱劑改變兒茶酚胺在神經節(synapse) 的濃度並不會改變 dobutamine hydrochloride 在動物的作用；dobutamine hydrochloride 是直接作用不依賴節前神經的作用機轉。

#### 【適應症】

增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭。

#### 【用法用量】

本藥限由醫師使用。

投與方法— 由於半衰期短，dobutamine hydrochloride 必須以連續靜脈注射的方式來投予。初始投予以恒定的速度灌注，約過 10 分鐘可達到穩定的血中濃度。通常不建議施予負荷過高的劑量。

推薦劑量— 對大多數病人而言，用以增加心搏出量的灌注速度為每分鐘 2.5-10 mcg/kg。通常欲改善血流狀況必須施以超過每分鐘 20mcg/kg 的劑量。極少的情況下曾有灌注速度超過每分鐘 40mcg/kg。

投予的速度及治療的期間應根據病人的反應來調整；這些反應包括：血流動力因素，如：心跳速度及節奏、動脈壓、心搏出量及測量心室充填壓(中央靜脈、肺微血管楔壓及左動脈壓)及諸如肺充血和組織灌注(尿流、皮膚溫度及心智狀態)。

病人給藥濃度有高至 5000mg/L(250mg/ 50ml)。其最終施藥容積，視病需要量而定。使用 dobutamine hydrochloride 治療通常建議漸漸減低用量，而不驟然停藥。

劑量單位— 大多數有關 dobutamine hydrochloride 的報告其劑量常與體重的相關性來表示：例如 mcg/kg/min。此種表示法特別對嬰兒及孩童的正確劑量有幫助。至於成人，體重鮮少對 dobutamine hydrochloride 的效應有影響。因為使用 dobutamine hydrochloride 時必對每個病人的劑量加以滴定，因此成人的劑量可以 mcg/kg 來表示。Dobutamine hydrochloride 的劑量可在 100—200mcg/min 時來滴定，然後逐漸增至 1000—2000mcg/min，視臨床反應及病人血流改善的程度而定。

〔注意〕：不要把 dobutamine hydrochloride 加到 5% Sodium Bicarbonate Injection 或其他強鹼溶液。由於可能的物理配伍禁忌，建議 dobutamine hydrochloride 不要與其他藥物在同一溶液中互相混合。此外，dobutamine hydrochloride 不可與其他同時含有 Sodium Bisulfite 和乙醇等稀釋劑混合使用。

〔溶液配製和安定性〕：在投予前 dobutamine hydrochloride 必須進一步稀釋成 50ml 以上，以下述靜注溶液之任一種來稀釋：5% Dextrose Injection，5% Dextrose 和 0.45% Sodium Chloride Injection，5% Dextrose 和 0.9% Sodium chloride Injection，10% Dextrose Injection, Isolyte®M with 5% Dextrose Injection，Lactated Ringer's Injection，5% Dextrose in Lactated Ringer's Injection Normosol®-M in D5-W, 20% Osmitrol® in Water for Injection. 0.9 % Sodium Chloride Injection 或 Sodium Lactate Injection。供靜脈使用的溶液必須在 24 小時內使用。含有 dobutamine hydrochloride 的溶液會呈現粉紅色，並隨時間而加深。此顏色改變是由於藥物輕微氧化所引起，但在上述所指明的時間內並沒有明顯的力價降低現象。

〔濃度不同的灌注速度〕：泡製好的 dobutamine hydrochloride 溶液欲產生的效應應與溶液的濃度成正比關係。下面的表格提供三種不同濃度(250,500 和 1000mg/l)的灌注速度( ml/kg/min)，提出的給藥速度如下表所

示：

Dobutamine hydrochloride 溶液投予速度			
給藥速(mcg/Kg/min)	灌注速度		
	250mg/L* (ml/Kg/min)	500mg/L** (ml/Kg/min)	1000mg/L*** (ml/Kg/min)
2.5	0.01	0.005	0.0025
5.0	0.02	0.01	0.005
7.5	0.03	0.015	0.0075
10.0	0.04	0.02	0.01
12.5	0.05	0.025	0.0125
15.0	0.06	0.03	0.015

\* 250mg/L 稀釋液

\*\* 500mg/L 或 250mg/500ml 稀釋液

\*\*\* 1000mg/L 或 250mg/250ml 稀釋液

#### 【注意事項】

〔禁忌〕：dobutamine hydrochloride 禁用於先前對此藥曾發生過敏的病人。

〔警語〕：

1. 增加心跳或動脈壓—dobutamine hydrochloride 可能引起心跳或動脈壓的增加，特別是心收縮壓。臨床上實驗病人中的 10%，每分鐘心跳約增加 30 次，7.5%的病人心縮壓增加 50-mmHg。減低劑量可迅速解除此現象。先前已有高壓疾病的人較可能有此傾向。
2. 增加房室間的傳播—由於 dobutamine hydrochloride 會加速房室的傳導，患有心房顫動或纖維顫動的病人可能會引發急速的心室反應。
3. 心室跳動不規則—dobutamine hydrochloride 可能會加重心室異位活性，但此現象很少會引起心室跳動過速或纖維顫動化。
4. 心室充填和血流阻塞受損—心肌收縮劑(包括 dobutamine hydrochloride)對大多數患有機械性阻塞而影響心室充填或血流的病人，通常沒有改善作用。具有顯著心室壓減低的病人單用心肌收縮劑通常是不夠的，此類心室壓減低的病人包括心包填塞，濾泡性主動脈狹窄，原發肥大性副主動脈狹窄。此時心肌收縮劑若能與乙型擬交感神經接受器的拮抗劑併用以使心臟擴大對病人較有裨益。
5. 過敏—dobutamine hydrochloride 所引起的過敏反應包括皮膚潮紅，發燒，嗜伊紅性白血球增加，偶有支氣管痙攣。
6. Dobutamine hydrochloride 注射液含有亞硫酸氫鈉，亞硫酸可能會引起過敏反應，對少數易感性較高的病人甚至造成過敏性休克或有生命威脅的氣喘症狀。亞硫酸鹽引起的過敏反應發生率還不清楚但可能相當低。亞硫酸鹽過敏反應較常見於氣喘病人。

〔注意〕：

1. 與其他注射劑型的兒茶酚胺(catecholamine)一樣，投予 dobutamine hydrochloride 時必須仔細檢查心跳速度及節奏，動脈壓及注入的速度。當最初投藥時，最好以心電圖做監視直到反應穩定為止。
2. 投予 dobutamine hydrochloride 前必須先校正血容體積減少現象。

3. 因顯著器官障礙而致無法改善，如嚴重瓣性主動脈狹窄。
  4. 用於急性心肌梗塞所併發的心臟衰竭—雖然治療心臟衰竭以及心臟直徑的縮小將會減低心肌氧氣的消耗量，但使用任何心肌收縮劑仍可能增加心肌氧的需要，同時由於局部缺氧會使梗塞面積擴大。臨床及實驗證據顯示，急性心肌梗塞後使用 dobutamine hydrochloride，若使用的劑量不會引起心跳或動脈壓外的負擔則並不會造成對心肌的不良反應。
  5. Dobutamine hydrochloride 的使用量必須加以滴定以預防心跳速率及心縮壓的額外增加。
  6. 使用於低血壓—當低血壓的情形主要是由於心搏出量降低配合心室充填壓升高時，使用 dobutamine hydrochloride 灌注可幫助配合血壓回復正常。
  7. 當血液體積得以補充以治療急性低血壓狀態，同時肺楔壓或中樞靜脈壓增加但心搏出量及動脈壓不隨伴增加時，dobutamine hydrochloride 可幫助改善心搏出量並幫助脈壓回復正常。
  8. 一般而言，當平均動脈壓低於 70mmHg 同時心室充填壓不隨之增加，可能形成低血容積(hypovolemia)。此時使用 dobutamine hydrochloride 前必須補充適當的溶液。
  9. 投予 dobutamine hydrochloride 時，雖然心室充填壓和心搏出量保持正常，但動脈壓保持低狀態或持續降低，此時可考慮併用周圍血管收縮劑，例如：dopamine 或 norepinephrine。實驗室試驗—與其他  $\beta_2$  協同劑(agonist)一樣，投予 dobutamine hydrochloride 會產生輕微的血鉀濃度減少，但是很少會產生低血鉀症。因此，監視血鉀濃度是重要的。
  10. 贅生性，突變性和生育力傷害—於動物—生殖研究尚未做致癌可能性的評估。於動物突變分析的觀察無突變可能。對生育力影響的評估，則尚未建立。懷孕—致畸胎反應—類別 B—以老鼠將劑量提高至人用正常劑量 3.5 倍(以 10mcg/kg/min 持續 24 小時，一天總劑量為 14.4mg/kg)及兔子將劑量提高至人用正常劑量 2 倍的生殖研究，沒有證據顯示 dobutamine hydrochloride 會造成胎兒損害或產生畸型胎兒。但由於沒有控制和足夠的孕婦雙盲實驗，同時動物的實驗結果也不能完全用來預測人體實驗，因此 dobutamine hydrochloride 不建議用於懷孕婦女，除非是臨床的利益超過對胎兒可能造成的危險性。
  11. 分娩—對於在分娩過程中使用 dobutamine hydrochloride 效應尚未知。
  12. 授乳婦女—本藥是否會從乳汁中排出尚不清楚。因為有很多藥品會從乳汁中排出，所以當 dobutamine hydrochloride 使用於授乳婦女治療時應注意。例如母親接受 dobutamine hydrochloride 治療，治療期間應停止授乳。
  13. 使用於孩童—dobutamine hydrochloride 可使用於因為代償性不足的心臟衰竭手術、心臟性或敗血性休克等所造成的低心搏出量低血壓。Dobutamine hydrochloride 的一些血流動力效應在定量或定性上可能與成人不同(請參考臨床藥理學)。通常對孩童較常增加心跳速度及血壓。肺楔壓則不像成人一樣降低，但年齡低於一歲的小孩則可能肺楔壓反而實際上會增加，因此使用 dobutamine hydrochloride 於小孩必須小心監視，時時僅記它的一些藥理學特性。
  14. FDA Pregnancy Category (懷孕用藥級數)：C
- [過量使用]：罕有關於使用 dobutamine hydrochloride 過量的報告。下述是處理使用過量的指導方針：
- 徵候及症狀—dobutamine hydrochloride 所引起的毒性通常是由於過度刺激心臟

乙型接受器的結果。由於 dobutamine hydrochloride 注射液會迅速被 酵素 兒茶酚胺-O-甲基轉化酶 (catechol-O-methyl-transferase) 代謝，因此半衰期相當短( $T_{1/2}=2$  分鐘)。所引起的毒性症狀包括厭食、噁心、手腳顫抖、憂慮、心悸、頭痛、呼吸急促、咽啞絞痛及非特異性胸部疼痛。dobutamine hydrochloride 對心肌的陽性心肌收縮及影響心跳速率的效應可能會引起高血壓、心跳加速導致心律不整症、心肌缺血及心室纖維顫動。血管擴張可能造成低血壓。若不慎誤食 dobutamine hydrochloride 注射液，則未知量的此注射液可能會從口及胃腸道被吸收。

治療—處理過量使用 dobutamine hydrochloride 注射液時應考慮多種藥物過量，藥物相互作用及病人異常的藥物代謝的可能性。首先是停止使用本劑，使病人呼吸順暢，確保氧氣充足，換氣正常。應迅速採取使病人復甦的措施。嚴重的心跳加速導致心律不整症可能成功地以 propranolol 或 Lidocaine 來治療。高血壓則可以停藥或降低劑量來處理。確保病人的空氣流通，維持換氣及組織灌注正常。有需要的話，嚴密監視並設法維持病人正常的生命力徵兆，血液中的氣體，血液中的電解質等。給予活性碳可減低誤食 dobutamine hydrochloride 注射液所成的胃腸吸收，在許多情形下，它比催吐灌洗來得有效。重覆給予活性碳可加速有些已被吸收的藥物從體內排掉。當使用胃排空或活性碳急救時應確保病人的換氣流通順暢。其他急救方法如強迫利尿、腹膜透析、血液透析或活性碳血液灌注等方法並未證明為更有效的急救 dobutamine hydrochloride 過量的方法。

#### 【相互作用】

藥物相互作用—若病人同時服用乙型擬交感神經接受器拮抗劑時，dobutamine hydrochloride 的效價可能會降低。此種情況下，dobutamine hydrochloride 的  $\alpha$ -協同效果會變得較為顯著，包括周圍血管收縮及高血壓。相反的， $\alpha$ -擬交感阻斷作用可能使得  $\beta_1$  及  $\beta_2$  效果更加突出，造成血管舒張及心跳高速。臨床上沒有明顯證據顯示 dobutamine hydrochloride 與其他藥物併用會有藥物相互作用產生；包括 digitalis 製劑，furosemide，spironolactone，lidocaine，nitroglycerin，nitroprusside，isosorbide dinitrate，morphine，atropine，heparin，protamine，potassium chloride，folic acid 及 acetaminophen。Dobutamine 與 dopamine 和血管舒張劑的藥效上相互作用，則請參閱「臨床藥理」欄。

#### 【副作用】

1. 增加心跳、血壓及心室異位活性—許多病人曾有心縮壓 10-20mmHg，心跳每分鐘增加 5-15 的報告(參考警語有關過度擴張的心跳變速及加壓活性)。約有 5% 的病人在灌注 dobutamine hydrochloride 時會有不成熟的心室跳動增加的現象。通常這些效應都與劑量有關。
2. 低血壓—以 dobutamine hydrochloride 注射液治療偶而有使血壓加速下降的報告。降低劑量或停止用藥皆可使血壓迅速恢復正常值。
3. 靜脈輸注部位之反應—偶而發生靜脈炎的報告，不小心的輸注滲漏引發局部發炎的變化。曾有皮膚壞死個案報告(破壞皮膚組織)。
4. 其他較不常見的效應—1%-3% 的病人有下述的副作用報告；噁心、頭痛、偏頭痛、非特異性胸腔痛、心悸、呼吸短促。曾有血小板減少之個案報告。

5. 與其他兒茶酚胺(catecholamine)一樣，投與 dobutamine hydrochloride 會產生輕微的血鉀濃度減少，但是很少會產生低血鉀症（參閱注意事項）。
6. 長期安全—灌注時間超過 72 小時並沒有其他明顯的副作用。但有證據顯示連續灌注 72 小時會產生部分的耐受性，因此可能需要較高的劑量以維持相同的效果。

【賦形劑】

Sodium metabisulfite  
Hydrochloric acid (dilute)  
Sodium hydroxide  
Water for injection

【包裝】

20 mL 小瓶裝。100 支以下盒裝。

【貯存】

25°C 以下室溫貯存。

衛署藥製字第 046298 號

委託者: 健喬信元醫藥生技股份有限公司  
地址: 新竹縣湖口鄉光復北路 21 巷 4 號  
製造廠: 中國化學製藥股份有限公司新豐工廠  
地址: 新竹縣新豐鄉上坑村坑子口 182-1 號