ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

КУСТОДИОЛ

Регистрационный номер:

Дата регистрации:

Торговое (патентованное) название: Кустодиол

Международное непатентованное название (МНН): -

Лекарственная форма и назначение: раствор для перфузий

Состав

1000 мл раствора содержат:

активные компоненты: L-гистидин - 27,9289 г, L-гистидина гидрохлорид моногидрат – 3,7733 г, натрия хлорид - 0,8766 г, магния хлорид гексагидрат - 0,8132 г, калия хлорид - 0,6710 г, маннитол - 5,4651 г, L-триптофан - 0,4085 г, кетоглутарат калия - 0,1842 г (что соответствует α-кетоглутаровой кислоте - 0,1760 г), кальция хлорид дигидрат - 0,0022 г;

вспомогательные вещества: вода для инъекций - до 1 л, раствор калия гидроксида 2 М – q.s. до pH 7,0 - 7,2.

Описание:

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Кардиоплегическое средство

Код АТХ: B05XA16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

КУСТОДИОЛ продлевает устойчивость органов к гипоксии по двум основным механизмам:

(1) электролиты, входящие в состав препарата Кустодиол, обеспечивают блокаду запуска энергозатратных процессов, снижая энергетические потребности органа до минимального уровня;

(2) гистидиновый буфер ингибирует гликолиз, приводящий к образованию молочной кислоты, замедляет снижение pH в тканях, происходящее в условиях ишемии органа и вызывающее увеличение доли энергии, выделяющейся по анаэробному механизму в ходе гликолиза.

КУСТОДИОЛ обеспечивает эффективную защиту сердца от ишемических повреждений в условиях общей умеренной гипотермии продолжительностью до 180 мин

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

после однократного введения, а также защиту органов человека при их трансплантации.

Кетоглутарат калия участвует в окислительных процессах с выделением энергии на начальных стадиях кардиоплегии и при возобновлении сердечной активности.

Триптофан способствует защите клеточных мембран от разрушения.

Маннитол защищает клетки от отёка.

Осмоляльность препарата КУСТОДИОЛ несколько меньше осмоляльности плазмы крови и внутриклеточного пространства.

В зависимости от вида и продолжительности хирургической операции, от методических особенностей её проведения и массы тела пациента объем препарата КУСТОДИОЛ, попадающего в систему циркуляции крови, может составлять от 100 мл до 3,0 л.

Фармакокинетика:

Кетоглутарат калия метаболизируется главным образом в цикле лимонной кислоты.

Маннитол, практически не метаболизируясь, выводится почками.

В течение первых 24 часов после пропускания препарата КУСТОДИОЛ концентрации триптофана и гистидина могут быть повышены по сравнению с нормальными значениями, однако достаточно быстро эти аминокислоты метаболизируются - преимущественно в печени, но также выводятся через почки.

Показания к применению:

Кардиохирургические операции в условиях холодовой кардиоплегии с использованием аппарата искусственного кровообращения, защита сердца от ишемических повреждений, защита донорских органов (почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа) от ишемии при трансплантации, сохранение трансплантируемых органов, хранение венозных и артериальных трансплантатов

Противопоказания:

Отсутствуют.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Данные о клиническом применении препарата Кустодиол во время беременности и в период лактации отсутствуют.

Не рекомендуется применять препарат во время беременности и в период лактации. Применение препарата Кустодиол возможно в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

При экстренных операциях во время беременности или в период грудного

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

вскармливания при окончании кардиоплегии следует аспирировать препарат Кустодиол из правых отделов сердца.

Способ применения и дозы:

1. Кардиохирургические операции

Основные рабочие параметры:

- температура раствора, поступающего в корень аорты, 5-8 °С,
- скорость подачи - 1 мл на 1 г оценочной массы сердца

(у взрослых масса сердца составляет в норме 0,5 % от массы тела, у детей - 0,6 %).

У взрослых начальное перфузионное давление, измеряемое в корне аорты, должно составлять 100-110 мм рт. ст. (флакон или пакет расположен на высоте 140-150 см над уровнем сердца), а после остановки сердца 40-50 мм рт. ст. (флакон или пакет расположен на высоте 50-70 см над уровнем сердца).

У детей и подростков начальное перфузионное давление должно составлять 80-90 мм рт. ст. (флакон или пакет расположен на высоте 110-120 см над уровнем сердца), после остановки сердца до 30-40 мм рт. ст. (флакон или пакет расположен на высоте 40-50 см над уровнем сердца).

Время перфузии у взрослых и у детей (подростков) должно составлять не менее 6-8 мин для достижения концентрационного и температурного равновесия в области миокарда. Декомпрессию левого желудочка следует проводить на начальной стадии кардиоплегии. Раствор подают под гидростатическим давлением либо с помощью насоса, контролируя время подачи и давление в корне аорты.

Высокое начальное перфузионное давление требуется для:

1) надежного замыкания клапанов аорты;
2) быстрого вымывания крови из коронарной системы и быстрой остановки сердца;
3) быстрого охлаждения сердца и защите его в условиях недостатка кислорода.

Начало кардиоплегии.

Емкость (пакет или флакон) с препаратом КУСТОДИОЛ вынимают из холодильника непосредственно перед началом введения во избежание нагрева жидкости до температуры выше 8 °С. Насыщать раствор газообразным кислородом или смесью кислорода и углекислого газа не требуется; более того, это может иметь отрицательные последствия для миокарда. Раствор содержит 0,6 об.% кислорода – этого количества достаточно для жизнеобеспечения остановленного сердца в данных условиях. После подсоединения трубки перфузионной магистрали к емкости с раствором следят за тем, чтобы ловушка полностью заполнилась жидкостью и микропузырьки воздуха не попали с раствором в область миокарда.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Основной этап кардиоплегии.

Раствор, охлажденный до 5-8 °С, подают в коронарные артерии под гидростатическим давлением около 100 мм рт. ст. (флакон или пакет располагают на высоте около 140 см над уровнем сердца) или с помощью насоса. Концентрационное и температурное равновесие в области миокарда достигается за 6-8 мин. При значительном стенозе коронарных сосудов рекомендуется сохранять давление на верхней границе интервала, т.е. около 50 мм рт. ст.

Соответственно увеличивается продолжительность подачи раствора.

У детей раствор подают 6-8 мин при перфузионном давлении 40-50 мм рт. ст. скорости 1 мл/мин/г массы сердца.

Оперирующий хирург определяет, есть ли необходимость во введении дополнительного объема препарата КУСТОДИОЛ. Дополнительно подаваемый раствор должен иметь исходную температуру 5-8 °С, время пропускания не менее 2-3 мин при той же скорости, что и на начальном этапе кардиоплегии.

Окончание кардиоплегии.

Кардиоплегию завершают открытием аорты. Поскольку миокард к концу кардиоплегии имеет пониженный тонус, рекомендуется подавать кровь под давлением не более 40 мм рт. ст. в течение приблизительно 2 мин. По мере нарастания сердечной активности повышают артериальное давление до нормальных значений. В большинстве случаев сердце запускается самопроизвольно. Если этого не происходит, проводят дефибрилляцию (обычно однократную).

В условиях искусственного кровообращения и системной гипотермии (27-29 °С) после пережатия аорты в распоряжении хирурга имеется до 180 мин времени, в течение которых сердце не претерпевает заметных необратимых изменений.

Следует помнить, что полная инактивация миокарда в описываемых условиях повышает его чувствительность к механическим воздействиям, поэтому необходимо обращать внимание на адекватную разгрузку желудочков и соблюдение рекомендуемых параметров перфузии. Эти соображения особенно важны при операциях на сердце у детей всех возрастных групп.

Предупреждение:

Недостаточное охлаждение препарата КУСТОДИОЛ перед введением может привести на завершающей стадии кардиоплегии к явлению так называемого «кальциевого парадокса» - разрушению клеток миокарда при возобновлении кровотока через сердце.

1а. Трансплантация сердца

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доставка пересаживаемого сердца реципиенту должна осуществляться в препарате КУСТОДИОЛ, охлажденном до 2-4 °С.

2. Трансплантация почки

2а. Забор органа:

- температура раствора 5-8 °С,
- скорость перфузии 1,5 мл/мин/г оценочной массы почки (в среднем 150 г у взрослого человека),
- давление перфузии, измеряемое в месте ввода канюли в корень почечной артерии, 90-110 мм рт. ст. (емкость с раствором расположена на высоте 120-140 см над уровнем почки),
- время перфузии не менее 8-10 мин (чтобы обеспечить гомогенное распределение раствора во внеклеточном пространстве, включая промежуточную ткань и систему почечных канальцев),
- дополнительные мероприятия;

до начала перфузии рекомендуется обеспечить усиленный диурез с помощью мочегонных средств или гидратацией донора,

- методические указания:

контролируют время перфузии и высоту расположения емкости с раствором над уровнем почки либо, если раствор подается с помощью насоса, время перфузии и давление на конце почечной канюли.

2б. Сохранение и транспортировка органа

Донорскую почку сохраняют и транспортируют в препарате КУСТОДИОЛ, охлажденном до 2-4 °С. Продолжительность защиты органа от ишемических повреждений достигает 48 час.

3. Трансплантация печени

Используют препарат КУСТОДИОЛ, охлажденный до температуры от 0 до 4° С.

Если забирается только печень, препарата КУСТОДИОЛ расходуется меньше, чем при мультиорганном заборе, но продолжительность промывки всё равно должна составлять не менее 8 мин, предпочтительно 10-15 мин, причем важно следить за хорошим протеканием раствора, как через артерию, так и через воротную вену.

Раствор подают под гидростатическим давлением (емкость раствором располагают на высоте 100 см над уровнем сердца) в течение не менее 8 мин (предпочтительно 10-15 мин).

Перед началом введения рекомендуется провести интенсивную гепаринизацию

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

крови.

Трансплантация

Удаленную печень полностью погружают в холодный КУСТОДИОЛ и сохраняют в таком состоянии вплоть до начала операции приживления. Транспортировку осуществляют в термоконтейнере в холодном препарате КУСТОДИОЛ при полном погружении органа. Накопленный опыт показывает, что при соблюдении перечисленных условий время защиты органа от ишемии достигает 12-15 час.

Если печень удаляют у пациента с целью резекции опухоли ex corpore, на всех этапах операции следует заботиться о том, чтобы удаленный орган максимально возможное время находился в холодном препарате КУСТОДИОЛ, а ретрансплантацию начинать сразу после завершения резекции.

4. Защита поджелудочной железы

Трансплантацию поджелудочной железы проводят при тех же значениях перфузионного давления, времени и объема раствора, что и при пересадке печени (раздел 3).

5. Трансплантаты вен и/или артерий

Трансплантаты вен (обычно части большой подкожной вены ноги) либо трансплантаты артерий (обычно части внутренней грудной артерии) можно сохранять в холодном препарате КУСТОДИОЛ (объем раствора 50-100 мл, температура 5-8°С).

6. Мультиорганный забор

Основные методики стандартизованы и описаны в руководствах по оперативной хирургии. Техника проведения самой перфузии под гидростатическим давлением также опубликована. Используются распространенные перфузионные системы с трубками большого внутреннего диаметра.

Поскольку при рабочих температурах препарата КУСТОДИОЛ (0-4 °С) вязкость раствора остается низкой, небольшого избыточного давления в системе достаточно для эффективного охлаждения и отмывки донорского органа в течение ограниченного промежутка времени, которым располагают трансплантологи. Сам донорский орган в этих условиях подвергается минимальным механическим воздействиям.

Раствор подают под гидростатическим давлением (емкость с раствором располагают на высоте 100 см над уровнем сердца) в течение не менее 8 мин (предпочтительно 10-15 мин).

Перед началом введения рекомендуется провести интенсивную гепаринизацию крови.

Методические указания:

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Препарат КУСТОДИОЛ подают через супраренальную аорту или в одну из подвздошных артерий с помощью специальной перфузионной системы, обращая внимание на отсутствие пузырьков воздуха. В начале перфузии хирург открывает полую вену, что обеспечивает беспрепятственное протекание и удаление раствора.

Весь предназначенный объем раствора проходит через брюшную аорту, что позволяет защищать одновременно все органы брюшной полости. Также необходимо тщательно промыть холодным препаратом КУСТОДИОЛ желчные протоки. Обычно это делают либо in corpore, либо ex corpore с помощью катетера небольшого диаметра. На промывку расходуется не менее 100 мл раствора.

7. ***Транспортировка донорского органа***

Хотя в отдельных клиниках имеются различия в рекомендациях по сохранению донорских органов при их транспортировке, наибольшее распространение получила методика «тройного стерильного пакета». В 1-ый стерильный пакет, который заранее подбирается по размерам в зависимости от размера органа, предварительно заливают холодный КУСТОДИОЛ в объеме, обеспечивающем полное погружение органа, и помещают этот пакет в емкость со льдом. Заклеивают свободные края пакета адгезивной лентой и помещают 1-ый пакет с находящимся в нем донорским органом во 2-ой стерильный пакет с холодным препаратом КУСТОДИОЛ. Донорский орган получает тем самым дополнительную защиту на случай нарушения целостности 1-го пакета, улучшается термостатирование органа.

Комплект из 2-х пакетов помещают в стерильный контейнер с крышкой, все вместе помещают в коробку, заполненную ледяной крошкой. Прикладывают информацию, касающуюся донора и донорского органа, результаты лабораторных анализов и пробы крови донора. Перевозить коробку к месту операции по приживлению органа нужно как можно скорее.

Температура донорского органа на всех этапах его перемещения должна поддерживаться в интервале от 2 до 4 °С!

Побочные эффекты:

Не обнаружены.

Передозировка при кардиохирургических операциях:

Попадание больших объемов препарата КУСТОДИОЛ (более 3 л) в систему циркуляции крови может привести к нежелательному повышению общего объема циркуляции и к опасному снижению концентраций ионов натрия, калия, магния и кальция в крови.

Если данные анализа на натрий и калий в экстракорпоральном кровообращении

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

подтверждают существенное снижение их концентрации по сравнению с нормой, оба электролита должны быть восполнены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Данные по взаимодействию препарата КУСТОДИОЛ с такими лекарственными средствами, как сердечные гликозиды, диуретики, нитраты, антигипертензивные средства, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, используемыми в предоперационном периоде, отсутствуют.

Меры безопасности:

(1) КУСТОДИОЛ не предназначен для внутривенного или внутриартериального введения;

(2) нельзя использовать КУСТОДИОЛ независимо от срока годности, если:

(а) раствор потерял прозрачность,

(б) раствор окрашен в интенсивно желтый цвет (смотри раздел «Описание»).

Удаление отработанного или неиспользованного раствора:

Отработанный или неиспользованный КУСТОДИОЛ разбавляют водой и сливают в канализацию.

Форма выпуска:

Раствор для перфузий.

По 500 или 1000 мл во флакон из стекла II гидролитического класса, укупоренный пробкой из бромбутилового эластомера, завальцованный алюминиевым колпачком и закрытый защитной пластмассовой крышкой.

По 6 флаконов объёмом 1000 мл или по 10 флаконов объёмом 500 мл вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона коробочного.

Флаконы 500 мл в коробке разделены картонными вкладками (ячейками).

Флаконы 1000 мл в коробке разделены пенопластовыми вкладками (ячейками).

По 1000, 2000 или 5000 мл в пакет из комбинированного полимерного материала с двумя портами, один из которых укупорен стеклянной воронкой, закрытой пробкой из хлорбутилового эластомера, завальцованной алюминиевым колпачком и закрытой защитной пластмассовой крышкой. Другой порт укупорен стеклянной трубкой, закрытой полипропиленовой пробкой и пластмассовой насадкой.

Пакеты объёмом 1000 и 2000 мл дополнительно помещают в защитные вакуумные пакеты из прозрачного полимерного материала.

По 2 пакета объёмом 5000 мл или по 4 пакета объёмом 2000 мл или по 6 пакетов объёмом 1000 мл вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

коробочного.

Пакеты объёмом 1000, 2000 или 5000 мл дополнительно помещены в индивидуальные защитные картонные коробки.

Условия хранения:

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности:

12 месяцев с даты, указанной на этикетке.

Не применять раствор по истечении срока годности!

Условия отпуска:

Применяется только в условиях стационаров.

Наименование и адрес производителя:

Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ

Вернер-фон-Сименс-Штрассе 14-28, 64625 Бенсхайм, Германия

Тел. (+49) 6251 1083-0

Факс (+49) 6251 1083-146

www.koehler-chemie.de

Наименование и адрес организации, уполномоченной производителем на принятие претензий по качеству препарата:

АО «Мединторг»

123103, г. Москва, проспект Маршала Жукова, д.74, корп.2.

Тел./факс: (495) 921-25-15 (многоканальный)

www.medintorg.ru

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru