

Гістидин-Триптофан-Кетоглутаровий розчин для парентерального застосування (200 мл, 500 мл, 1000 мл, 2000 мл)

Склад

1 мл препарату містить:

- натрію хлориду 0,8766 мг
- калію хлориду 0,671 мг
- магнію хлориду гексагідрату 0,8132 мг
- L-гістидину 27,9289 мг
- гістидину моногідрохлориду моногідрату 3,7733 мг
- триптофану 0,4085 мг
- манітолу 5,4651 мг
- кальцію хлориду дигідрату 0,00221 мг

Допоміжні речовини:

- α -кетоглутарова кислота

Натрію гідроксид

- Вода для ін'єкцій

Лікарська форма

Розчин для перфузій.

Інформація щодо застосування

(Відповідає Інструкції для медичного застосування Кустодіол, виробника Dr. Franz Kohler Chemie GmbH, Germany).

Фармакотерапевтична група

V07AB – розчинники та засоби для розведення, включаючи іригаційні розчини.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

ЛЗ пролонгує толерантність до ішемії в органах, що потребують захисту, головним чином, двома шляхами:

1. Електролітний склад ЛЗ пригнічує процес метаболізму клітин органів. Таким чином, потреба органів у енергії знижується до мінімального рівня.
2. Виробництво анаеробної енергії обмежене внаслідок збільшення затримки гліколізу завдяки зниженню рН, спричиненому кумуляцією молочної кислоти. Буфер гістидин/гістидину гідрохлорид затримує зниження рН у тканинах під час ішемії органа. У цьому випадку частка продукування анаеробної гліколітичної енергії підвищується.

α -Кетоглутарова кислота є субстратом для продукування аеробної енергії. Триптофан чинить мембранопротекторну дію.

Маніт запобігає появі клітинних набряків. Загальна осмоляльність розчину трохи нижча за нормальну осмоляльність плазми та внутрішньоклітинного простору.

Фармакокінетика

Залежно від природи та тривалості операції, методів операції та маси тіла пацієнта об'єм препарату, який вводиться у велике коло кровообігу, може коливатися від 0,1 до 3 л. α -кетоглутарова кислота метаболізується переважно у циклі лимонної кислоти. Гістидин та триптофан метаболізуються головним чином у печінці, проте частково виділяються нирками.

Маніт виділяється у незміненому стані нирками.

Показання

Кардіоплегія під час кардіохірургічних операцій.

Захист органів під час операції із застосуванням ішемії (серце, нирки, печінка).

Зберігання органів для трансплантації (серце, нирки, печінка, легені, підшлункова залоза), у тому числі артеріальний і венозний трансплантат.

Мультиорганний захист.

Спосіб застосування та дози

1. Серце

Температура розчину 5–8 °С.

Об'єм перфузії: 1 мл/хв/г розрахункової маси серця;

(для дорослих нормальна маса серця становить приблизно 0,5 % маси тіла, для дітей – приблизно 0,6 %).

Тиск перфузії (має дорівнювати тиску у корені аорти):

для дорослих початковий тиск становить 140–150 см водяного стовпа над рівнем серця, що еквівалентно 100–110 мм рт. ст.; після зупинки серця тиск знизити до 50–70 см водяного стовпа над рівнем серця, що еквівалентно 40–50 мм рт. ст.;

для новонароджених та немовлят початковий тиск становить 110–120 см водяного стовпа над рівнем серця, що еквівалентно 80–90 мм рт. ст.; після зупинки серця тиск знизити до 40–50 см водяного стовпа над рівнем серця, що еквівалентно 30–40 мм рт. ст. Для пацієнтів із тяжким коронарним склерозом підтримувати дещо вищий тиск упродовж тривалішого періоду.

Час перфузії:

при зазначеному дозуванні і тиску час перфузії становить близько 6–8 хв. Для забезпечення урівноважування зовнішньоклітинного простору цей час не можна скорочувати.

Методи перфузії:

гідростатична перфузія із постійним контролем часу та висоти над рівнем серця або перфузія за допомогою перфузійного насоса із контролем часу та тиску у корені аорти.

Кардіоплегічна реперфузія:

у разі необхідності проведення реперфузії необхідно забезпечити охолодження розчину до 5–8 °С для первинної перфузії. Час кожної реперфузії має становити 2–3 хв; у будь-якому випадку тиск перфузії має відповідати тиску в останню хвилину первинної кардіоплегічної серцевої перфузії. Одночасна системна гіпотермія (27–29 °С) з ішемічною толерантністю серця при використанні апарату «серце-легені» добре переноситься протягом 180 хв після затискання аорти.

Транспортування:

якщо серце, перфузоване препаратом, призначене до трансплантації, його необхідно помістити у контейнер з охолодженим препаратом (2–4 °С) для забезпечення захисту до моменту імплантації реципієнту.

2. Нирки

Температура розчину 5–8 °С;

Об'єм перфузії: 1,5 мл/хв/г розрахункової ваги нирки (нормальна вага нирки дорослого – приблизно 150 г);

Тиск перфузії (ниркова артерія):

120–140 см водяного стовпа над рівнем нирки, що еквівалентно 90–110 мм рт. ст. на кінці перфузійного катетера у нирковій артерії.

Час перфузії:

при зазначеному дозуванні і тиску час перфузії становить близько 8–10 хв. Цей час необхідний для забезпечення урівноважування зовнішньоклітинного простору нирки (включаючи інтерстиціальну тканину і систему ниркових каналців). Цей час не можна скорочувати.

Додаткові заходи:

для забезпечення оптимального використання захисних властивостей препарату для нирок важливо забезпечити інтенсивний діурез перед початком перфузії (фармакологічними заходами та/або гідратацією пацієнта).

Методи перфузії:

гідростатична перфузія із контролем часу та висоти над рівнем нирки або перфузія із використанням перфузійного насоса із контролем часу та тиску на кінці перфузійного катетера.

Транспортування:

якщо нирка, перфузована препаратом, призначена до трансплантації, її необхідно зберігати у контейнері з охолодженням до 2–4 °С препаратом для забезпечення захисту. При цьому забезпечується захист до 48 годин.

3. Печінка

Температура розчину 0–4 °С;

Об'єм перфузії:

якщо необхідно, щоб печінка, підшлункова залоза та нирки зберігалися разом (одним блоком) у донора органів, необхідний об'єм перфузії препаратом становить 150–200 мл/ кг маси тіла. Для такого загального захисту це еквівалентно перфузійному об'єму 8–12 л охолодженого препарату для пацієнта із масою тіла 70–80 кг.

Тиск перфузії:

використовується перфузія під гідростатичним тиском (контейнер розміщується на висоті 1 м над рівнем серця).

Час перфузії:

при зазначеному дозуванні і тиску час перфузії становить близько 10–15 хв, але у будь-якому випадку не менше 8 хв.

Додаткові заходи:

у донора органа перед початком перфузії кров необхідно повністю гепаринізувати.

Метод перфузії:

препарат ввести у ниркову аорту або у клубову артерію донора органа через відповідно підготовлену перфузійну трубку (система звільняється від повітря). Одночасно із початком перфузії хірург відкриває порожнисту вену черевної порожнини пацієнта. Це дозволить розчину витікати без перешкод. Увесь об'єм розчину вводити через черевну аорту, таким чином усі черевні органи включаються у захист. Жовчні протоки (у середині або ззовні тіла) необхідно старанно промити мінімум 100 мл охолодженого препарату за допомогою катетера малого розміру.

Якщо лише печінку чи частину печінки (наприклад, у випадку живого донора) потрібно видалити без будь-яких інших органів, об'єм перфузії має бути відповідно зменшений. Час перфузії не може бути менше 8 хв і зазвичай становить 10–15 хв. У останньому випадку необхідно забезпечити адекватну перфузію для артеріальної та портальної циркуляції по венах.

Трансплантація:

якщо необхідне транспортування органа для трансплантації, після видалення печінку вмістити у контейнер з охолодженням препаратом. Орган слід повністю занурити в охолоджений ЛЗ. Існує загальна рекомендація, що час ішемії не повинен перевищувати при нормальних умовах 12–15 годин. Якщо печінка має працювати на місці видаленого органа (наприклад для енуклеації пухлини), її необхідно зберігати в охолодженому препараті упродовж усієї процедури. Одразу після завершення так званої «процедури на столі» печінка аутоотрансплантується.

4. Захист підшлункової залози

Для захисту підшлункової залози температура розчину, об'єм, тиск та час перфузії базуються на рекомендаціях, наведених у розділі «3. Печінка», у тому числі і для донора органа.

5. Трансплантація вен та/або артерій

Трансплантат вен (зазвичай частина великої підшкірної вени) або артерій (зазвичай частина внутрішньої грудної артерії) охолоджуються та зберігаються в охолодженому розчині препарату (близько 50–100 мл) при 5–8 °С. Після вилучення із розчину частини вени чи артерії одразу імплантуються.

6. Мультиорганний захист

Основні технічні заходи перфузії зараз в основному стандартизовані та описані у відповідних посібниках для хірургії. Стосовно технічних заходів перфузії у світі найбільше застосовують перфузію під атмосферним тиском з використанням перфузійних систем з максимально можливим розміром. Навіть при низьких температурах ЛЗ має винятково низьку в'язкість. Це дає можливість вводити великі об'єми при низькому тиску та при низьких температурах, яких вимагає проведення перфузії.

Мультиорганний захист з допомогою ЛЗ не обмежується об'ємом перфузії, а базується на мінімальному часі перфузії, що має становити 8–10 хв. Це означає, що введенням великих об'ємів охолодженого ЛЗ (0–4 °С) можна швидко досягти ефективного охолодження і, таким чином, забезпечити захист органів упродовж тривалого часу.

7. Транспортування органа донора

Технічні заходи щодо забезпечення гіпотермічного зберігання окремі у кожній лікувальній установі, «техніка потрійного пакета» на даний час широко застосовується у всіх країнах. Орган, видалений у донора, зазвичай транспортується до реципієнта у спеціально розробленому залежно від його розміру (серце/нирки) стерильному пакеті, в якому органи знаходяться у крижаному перфузійному розчині ЛЗ. Органи мають бути повністю вкритими розчином. Пакет щільно закривається клейкою стрічкою або іншим подібним пристроєм і вкладається у другий контейнер, що також наповнений перфузійним розчином ЛЗ, для того щоб уникнути будь-яких пошкоджень ізолюючого матеріалу чи потрапляння повітря. Орган, забезпечений захистом подвійного пакування, вкладається у стерильний пластиковий контейнер і щільно закривається кришкою. Цей контейнер поміщається усередину транспортного ящика, наповненого льодом. Обов'язково додається інформація про донора, копії лабораторних звітів та зразки крові донора. Транспортування донорського органа у перфузійному розчині ЛЗ має бути максимально швидким.

Діти. Застосовують дітям з перших днів життя.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні

Невідома.

Протипоказання

На даний час невідомі.

Передозування

Потрапляння великих об'ємів препарату у велике коло кровообігу може призвести до надмірного збільшення циркуляційного об'єму та спричинити зміну електролітного балансу (гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпермагнезіємія, гіперкаліємія). Рекомендується регулярний контроль електролітів у сироватці крові.

Упродовж перших 24 годин можливе підвищення рівня триптофану і гістидину у плазмі крові. Не повідомлялося про побічні ефекти щодо метаболізму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Невідома.

Особливості застосування

ЛЗ не призначений для будь-яких видів ін'єкцій чи інфузій.

Повна зупинка міокарда робить його дуже вразливим до надмірного розтягу. Для запобігання цьому необхідно забезпечити адекватне відведення препарату зі шлуночка та не перевищувати рекомендовані об'єми та тиск перфузії. Особливо це важливо при операціях на серці у немовлят і дітей. При недостатньому охолодженні розчину для перфузії при проведенні кардіоплегії може виникнути так званий «кальцієвий парадокс», що спричиняє загибель клітин міокарда після його захисту. Розчин завжди має бути достатньо охолодженим перед використанням.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні контрольовані клінічні дослідження застосування препарату вагітним та жінкам, які годують груддю, не проводились. Застосування препарату у період вагітності або годування груддю можливе за умови, що користь для жінки перевищує ризик для плода або дитини.

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

Препарат застосовувати винятково в умовах стаціонару.

Умови та термін зберігання

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Термін придатності 90 діб.

Категорія відпуску

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити карту повідомлення і надіслати її на office@chemoteka.com.ua:

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>