

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КУСТОДІОЛ**  
**(CUSTODIOL®)**

**Склад:**

*діючі речовини:*

1000 мл розчину містить натрію хлориду 0,8766 г, калію хлориду 0,671 г, магнію хлориду гексагідрату 0,8132 г, гістидину 27,9289 г, гістидину гідрохлориду моногідрату 3,7733 г, триптофану 0,4085 г, маніту 5,4651 г, кальцію хлориду дигідрату 0,00221 г, α-кетоглутарової кислоти 0,1461 г;

*допоміжні речовини:* калію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для перфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Розчинники та засоби для розведення, включаючи іригаційні розчини. Код АТС V07A B.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Кардіоплегія під час кардіохірургічних операцій.
- Захист органів під час операції із застосування мішемії (серце, нирки, печінка).
- Зберігання органів для трансплантації (серце, нирки, печінка, легені підшлункова залоза), у тому числі артеріальний і венозний трансплантат.
- Мультиорганний захист.

**Противоказання.**

На даний час невідомі.

**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  $-8^{\circ}\text{C}$  для первинної перфузії. Час кожної ре-перфузії має становити 2-3 хв; у будь-якому випадку тиск перфузії має відповідати тиску в останню хвилину первинної кардіоплегічної серцевої перфузії. Одночасна системна гіпотермія ( $27-29^{\circ}\text{C}$ ) 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 ( $2-4^{\circ}\text{C}$ ) для забезпечення захисту до моменту імплантації реципієнту.

## 2. Нирки.

– Температура розчину  $5-8^{\circ}\text{C}$ .

– 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 охолодженим до  $2-4^{\circ}\text{C}$  препаратом для забезпечення захисту. При цьому забезпечується захист до 48 годин.

## 3. Печінка

– Температура розчину  $0-4^{\circ}\text{C}$

– 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  $8\pm 2$  л охолодженого препарату для пацієнта із масою тіла 70-80 кг.

– Тиск перфузії:

використовується перфузія під гідростатичним тиском (контейнер розміщується на висоті 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 вводиться 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 охолодженим препаратом. Орган слід повністю занурити в охолоджений Кустодіол. 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 аутотрансплантується.

#### 4. Захист підшлункової залози.

Для захисту підшлункової залози використовуються рекомендації, зазначені у розділі 3, і стосуються також донора органа. Це означає, що температура розчину, об'єм, тиск та час перфузії базуються на рекомендаціях, наведених вище (дивись «3. Печінка»).

#### 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 найбільш застосовують перфузію під атмосферним тиском з використанням перфузійних систем з максимально можливим розміром. Навіть при низьких температурах Кустодіол 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 Кустодіолу 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 Кустодіолу (04 °С) можливо швидко досягти ефективного охолодження, і таким чином забезпечити захист органів упродовж тривалого часу.

#### 7. Транспортування органа донора

Технічні заходи щодо забезпеченню гіпотермічного зберігання окремі у кожній лікувальній установі, та «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 Кустодіолу. Органи мають бути повністю вкритими розчином. Пакет щільно закривається клеючою стрічкою або іншим подібним пристроєм і вкладається у другий контейнер, що також наповнений перфузійним розчином Кустодіолу, для того щоб уникнути будь-яких пошкоджень ізольованого 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 кригою. Обов'язково додається інформація про донора, копії лабораторних звітів та зразки крові донора. Транспортування донорського органа у перфузійному розчині Кустодіолу має бути максимально швидким.

**Побічні реакції.** Невідомі.

#### **Передозування.**

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

Може спостерігатися підвищення упродовж перших 24 годин рівня триптофану і гістидину у плазмі крові. Не повідомлялося про побічні ефекти щодо метаболізму.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Адекватні контрольовані клінічні дослідження застосування препарату не проводились. Застосування препарату у період вагітності або годування груддю можливе за умови, що користь для матері перевищує ризик для плода або дитини.

***Діти.*** Застосовують дітям з перших днів життя.

### ***Особливості застосування.***

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

Повна зупинка міокарду 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.

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

Препарат застосовувати винятково в умовах стаціонару.

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

Взаємодія з лікарськими засобами, що часто застосовуються перед операцією у кардіології (глікозиди, діуретики, нітрати, антигіпертензивні, бета-блокатори та антагоністи кальцію), невідома. Кустодіол не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

### ***Фармакологічні властивості.***

#### ***Фармакодинаміка.***

Кустодіол пролонгує толерантність до ішемії в органах, що потребують захисту, головним чином, двома механізмами дії:

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

$\alpha$ -кетоглутарова кислота є субстратом для продукування аеробної енергії. Триптофан чинить мембранно-протекторну 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 пацієнта об'єм препарату, який вводиться у велике коло кровообігу, може коливатися від 0,1 до 3 л.  $\alpha$ -кетоглутарова кислота метаболізується переважно у циклі лимонної кислоти. Гістидин та триптофан метаболізуються головним чином у печінці, проте частково виділяються нирками.

Маніт виділяється у незмінному стані нирками.

### ***Фармацевтичні характеристики.***

***Основні фізико-хімічні властивості:*** прозорий розчин блідо-жовтого кольору.

***Несумісність.*** Невідома.

**Термін придатності.** 1 рік. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

**Умови зберігання.** Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 0°C до 8 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 500 мл, 1000 мл у пляшках скляних, по 1 л, 2 л, 5 л у пакетах.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

Для застосування в умовах стаціонару.

**Виробник.**

Др. Франц Кьолер Хемі ГмбХ, Німеччина/

Dr. Franz Kohler Chemie GmbH Germany

**Місцезнаходження.**

Вернер-фон-Сіменс-Штрассе 22-28, 64625 Бенсхайм, Німеччина/

Werner-von-Siemens-Strabe 2-28, 64625 Bensheim, Germany

**Заявник.**

Др. Франц Кьолер Хемі ГмбХ, Німеччина/

Dr. Franz Kohler Chemie GmbH Germany

**Місцезнаходження.**

Вернер-фон-Сіменс-Штрассе 22, 64625 Бенсхайм, Німеччина/

Werner-von-Siemens-Strabe 2, 64625 Bensheim, Germany