

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нормакор®

Регистрационный номер: ЛП-003689

Торговое наименование препарата: Нормакор®

Группировочное наименование: калия хлорид + магния сульфат + маннитол

Лекарственная форма: растворов для кардиopleгии набор

Состав на 1000 мл раствора:

Раствор № 1. Действующие вещества: Калия хлорида 7,450 г (ионов калия 3,90 г),
Магния сульфата гептагидрат 2,340 г (ионов магния 0,23 г), Маннитол 35,900 г.

Вспомогательные вещества: триметамол (трисгидроксиметиламинометан) 0,500 г,
кислота хлористоводородная до pH 7,6 – 8,0, вода для инъекций до 1000 мл.

Раствора № 2. Действующие вещества: Калия хлорида 2,125 г (ионов калия 1,11 г),
Магния сульфата гептагидрат 2,340 г (ионов магния 0,23 г), Маннитол 58,280 г.

Вспомогательные вещества: триметамол (трисгидроксиметиламинометан) 0,500 г,
кислота хлористоводородная до pH 7,6 – 8,0, вода для инъекций до 1000 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: кардиopleгическое средство

Код АТХ: B05XA16

Физические свойства

Осмолярность: 365 – 440 мОсм/л

pH: 7,6 – 8,0

Теоретическая осмолярность Раствор № 1 – 439,95 мОсм/л;

Раствор № 2 – 419,94 мОсм/л

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Нормакор® представляет собой набор, состоящий из двух растворов для проведения различных этапов кардиopleгии: Раствор № 1 (высококалиевый) для достижения быстрой асистолии в условиях нормотермической кровяной кардиopleгии и Раствор № 2 (низкокалиевый) для поддержания асистолии в условиях нормотермической кровяной кардиopleгии.

Препарат Нормакор® продлевает устойчивость миокарда к гипоксии за счет блокады запуска энергозатратных процессов, снижая энергетические потребности миокарда до минимального уровня. Обеспечивает эффективную защиту миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений в условиях нормотермии или умеренной гипотермии и не ограничивает продолжительность проведения операций.

Ионы калия участвуют в процессах проведения и передачи на иннервируемые органы нервного импульса. Уменьшают возбудимость и проводимость миокарда, в высоких дозах угнетают автоматизм.

Ионы магния являются важнейшим внутриклеточным катионом и играют определенную роль в процессе нервно-мышечного возбуждения.

Маннитол оказывает противоотечное, диуретическое действие.

Трометамол снижает концентрацию ионов водорода и повышает щелочной резерв крови, устраняя тем самым ацидемию, проникает через мембраны в клетки и способствует устранению внутриклеточного ацидоза.

Клинические исследования препарата Нормакор® проводились в сравнении с препаратом Кустодиол при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ). В исследовании принимали участие 90 пациентов, рандомизированных в две группы в соотношении 1:1. Результаты исследований продемонстрировали:

- Характер остановки сердца: асистолия 97,5 % в группе препарата Нормакор® против 82,2 % в группе препарата Кустодиол ($P = 0,0322$ (* $P < 0,05$)).
- Характер восстановления ритма: спонтанно 97,5 % в группе препарата Нормакор® против 53,3 % в группе препарата Кустодиол ($P < 0,0001$ (***) $P < 0,001$)).
- Применение кардиотонической терапии: 47,5 % в группе препарата Нормакор® против 71,1 % в группе препарата Кустодиол ($P = 0,0452$ (* $P < 0,05$)).

- В группе препарата Нормакор® среднее время искусственной вентиляции лёгких меньше, чем в группе препарата Кустодиол: 9,68 часа у пациентов группы препарата Нормакор®» против 10,72 часа у пациентов группы препарата Кустодиол ($P = 0,0376$ ($*P < 0,05$)).
- По характеристикам артериальной и венозной крови показано, что в группе препарата Нормакор® метаболизм более физиологичен, чем в группе препарата Кустодиол.

Операции АКШ с применением препарата Нормакор® проводились в условиях нормотермического и умеренно-гипотермического искусственного кровообращения. Перед подачей в сердце препарат Нормакор® смешивался с обогащенной кислородом кровью пациента из оксигенатора аппарата искусственного кровообращения. Операции АКШ в группе препарата Кустодиол проводились в условиях гипотермии, перфузия сердца проводилась препаратом Кустодиол. При этом кровь из аппарата искусственного кровообращения в сердце не попадала. Сердце охлаждалось с помощью кристаллоидного кардиоплегического раствора Кустодиол при температуре 5–8 °С.

Статистически достоверно (в сравнении с группой препарата Кустодиол) показано, что в группе препарата Нормакор® при проведении операции характер остановки и восстановления работы сердца был существенно лучше, кардиотоники применялись реже, метаболизм был более физиологичным.

Нежелательных явлений или серьёзных нежелательных явлений, связанных с исследуемыми препаратами, в процессе клинического исследования не зарегистрировано.

Фармакокинетика

Фармакокинетика препарата Нормакор® полностью определяется составом его компонентов.

После внутривенного введения ионы калия и хлора включаются в общий пул ионов организма.

Магний выводится почками (при этом усиливает диурез) путем фильтрации, скорость почечной экскреции пропорциональна концентрации в плазме крови. 93 – 99 % ионов магния подвергается обратной реабсорбции в проксимальных и дистальных почечных канальцах.

Маннитол выводится почками, при внутривенном введении в дозе 100 г 80 % определяется в моче в течение 3 ч.

Трометамол выводится почками в неизмененном виде, через 8 ч из организма выводится 75 %.

Показания к применению

Кардиохирургические операции: пациентам с сохранной и сниженной сократительной способностью сердца при его хронической дисфункции, с выраженным поражением коронарного русла и миокарда, в случае срочного или экстренного оперативного вмешательства по причине нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда, при экстренном переходе на искусственное кровообращение во время операции по малоинвазивной методике.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов раствора.

Эффективность и безопасность применения препарата Нормакор® у детей и подростков в возрасте до 18-ти лет не установлены.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования по применению препарата Нормакор® у беременных и в период грудного вскармливания не проводилось. Применение препарата Нормакор® возможно в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

1. *Вспомогательное оборудование*

- Перфузионная система для кровяной кардиopleгии без теплообменника необходимой длины и внутреннего диаметра (не менее 4,3 мм);
- Перфузионные канюли (внутренний диаметр от 2,5 мм до 6 мм);
- Зажимы для трубок;
- Кардиоплегическая приставка аппарата искусственного кровообращения с двумя роликовыми насосами.

2. *Толерантность сердца к ишемии*

Толерантность сердца к ишемии определяется как безупречным проведением перфузии с самого начала её проведения, так и температурой миокарда, температурой на участке экстракорпоральной циркуляции, имеющимися повреждениями сердца.

В целом, в условиях нормотермии (36 °C – 37 °C) и умеренной гипотермии (30 °C – 35 °C) пережатие аорты хорошо переносится сердцем без ограничения

продолжительности операции при условии соблюдения режимов дозирования препарата (см. п. 6 «Дозы»).

При обнаружении в период искусственной остановки сердца предсердной активности – её следует игнорировать. При обнаружении в период искусственной остановки сердца желудочковой активности – проводится перфузия дополнительного количества препарата Нормакор® в соответствии с данной инструкцией.

Следует помнить, что достижение длительной защиты миокарда предполагает попадание всего объёма подаваемой кардиоплегической смеси (препарата Нормакор® и оксигенированной крови пациента) в коронарное русло.

3. Меры предосторожности при применении

В случае невозможности полного поперечного пережатия восходящей аорты зажимом вследствие выраженного атеросклеротического изменения корня аорты, а также при выраженной недостаточности аортального клапана, следует перейти от антеградной на ретроградную схему подачи кардиоплегической смеси для обеспечения ее попадания в коронарное русло в соответствии с инструкцией. Возможные проявления активности предсердий во время основного этапа операций не являются проблемой и данную активность следует игнорировать. Она зависит от массы пациента и исходного уровня ионов калия в его крови при поступлении в операционную. Возможные проявления активности желудочков сердца могут потребовать увеличения объема подачи препарата Нормакор®, для повышения содержания ионов калия в клетках кардиомиоцитов, за счет увеличения объемной скорости кардиоплегической смеси, либо за счет изменения соотношения препарата Нормакор® и оксигенированной крови пациента с 1:4 до 1:2, с целью достижения устойчивой асистолии в соответствии со схемой введения кардиоплегических Растворов № 1 и № 2 (см. п. 5 «Способ введения»), не снимая поперечного зажима с аорты.

И при антеградной и при ретроградной кардиopleгии, во время перфузии необходимо контролировать объём, уровень содержания ионов калия в крови и не добавлять ионы калия в перфузат. Критерием неадекватной защиты сердца на этапе пережатой аорты является возобновление активности желудочков, что связано с развитием гипокалиемии. Повышение содержания ионов калия и достижение асистолии обеспечивает остающиеся потребности сердца и исключает проблему ишемии. Для этого следует наладить отдельную подачу крови и кардиоплегического раствора

придерживаясь оригинальной схемы отдельной подачи кардиоплегической смеси, указанной на рисунке 3, с обязательной антеградной остановкой сердца, учитывая описанные выше особенности. На этапе пережатой аорты активность предсердий следует игнорировать. При активности желудочков следует перейти на перфузию Раствором № 1 с кровью в соотношении 1:2 до достижения асистолии (см. п. 6 «Дозы»), не снимая поперечного зажима с аорты.

4. Начало кардиоплегии

После подключения аппарата искусственного кровообращения, в высшей точке восходящей аорты накладываётся кисетный или U-образный шов (PDS 4-0) с петлёй для укрепления перфузионной канюли и дренажа.

Препарат Нормакор® применяется при комнатной температуре в условиях нормотермического (36 °С – 37 °С) или умеренного гипотермического (30 °С – 35 °С) искусственного кровообращения.

При подключении перфузионной системы к ёмкости с кардиоплегическим раствором следует обращать внимание на тщательную вентиляцию системы шлангов. Ловушка для воздушных пузырьков в системе должна быть до отказа заполнена раствором с целью исключения образования микропузырьков воздуха вследствие высокого давления.

Непосредственно перед пережатием аорты делают прокол-надрез внутри кисетного или между ножками U-образного шва и вводят кардиоплегическую канюлю, после чего затягивают турникет и закрепляют канюлю на общей кардиоплегической магистрали.

5. Способ введения

Кардиоплегия проводится антеградно через корень аорты, ретроградно через коронарный синус или смешано в зависимости от патологии. Раствор вводится с использованием кардиоплегической системы. Кардиоплегия полностью забирается в систему аппарата искусственного кровообращения.

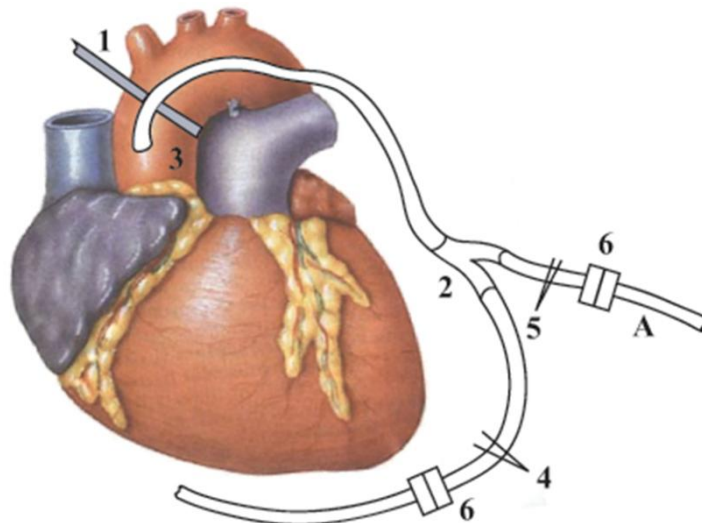


Рисунок 1 - Схема антеградной доставки кардиоплегической смеси препарата Нормакор® и оксигенированной крови

A – общая кардиоплегическая магистраль;

1 - зажим на аорте; 2 - стандартная Y-образная кардиоплегическая канюля;

3 – корень аорты; 4 – зажим на магистрале для дренажа левого желудочка;

5 – зажим на антеградной кардиоплегической магистрале; 6 – разъём Люера.

По общей кардиоплегической магистрале (А), после пережатия восходящей аорты зажимом (1), остановка сердца проводится антеградно (см. рисунок 1). Кардиоплегическая смесь по стандартной Y-образной кардиоплегической канюле (2) попадает в корень аорты (3). При этом магистраль для дренажа левого желудочка через корень аорты перекрывается зажимом (4). При необходимости разгрузки левых отделов сердца, подача кардиоплегической смеси прекращается, накладывается зажим на антеградную кардиоплегическую магистраль (5) после снятия зажима с магистрале для дренажа левого желудочка. Герметичность соединения обеспечивается с помощью разъёмов Люера (6), входящих в стандартный комплект для кардиоплегии, доставляющий кардиоплегическую смесь через общую кардиоплегическую магистраль.

Кроме антеградной, по показаниям, используется смешанный способ введения кардиоплегии – антеградно и ретроградно через коронарный синус (см. рисунок 2).

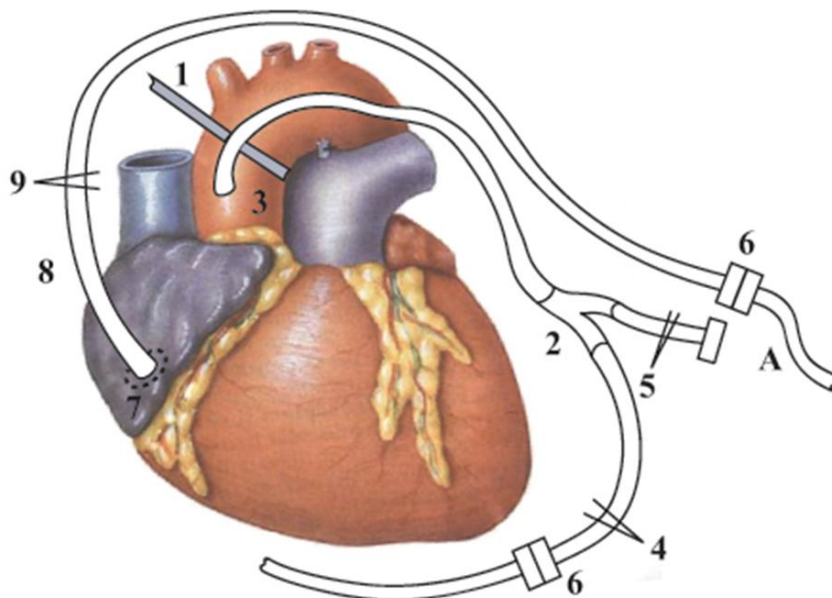


Рисунок 2 - Схема смешанной (антеградной и ретроградной) доставки кардиоплегической смеси препарата Нормакор® и оксигенированной крови

A – общая кардиоплегическая магистраль;

1 - зажим на аорте; 2 - стандартная Y-образная кардиоплегическая канюля;

3 – корень аорты; 4 – зажим на магистрале для дренажа левого желудочка;

5 – зажим на антеградной кардиоплегической магистрале; 6 – разъём Люера;

7 – коронарный синус; 8 – стандартный катетер для ретроградной кардиоплегии;

9 – зажим на магистрале катетера для ретроградной кардиоплегии.

По общей кардиоплегической магистрале (А), после пережатия восходящей аорты зажимом (1), остановка сердца проводится антеградно (см. рисунок 1). Кардиоплегическая смесь по стандартной Y-образной кардиоплегической канюле (2) попадает в корень аорты (3). При этом магистраль для дренажа левого желудочка через корень аорты перекрывается зажимом (4). При необходимости разгрузки левых отделов сердца, подача кардиоплегической смеси прекращается, накладывается зажим на антеградную кардиоплегическую магистраль (5) после снятия зажима с магистрале для дренажа левого желудочка. Герметичность соединения обеспечивается с помощью разъёмов Люера (6), входящих в стандартный комплект для кардиоплегии, доставляющий кардиоплегическую смесь через общую кардиоплегическую магистраль. После антеградной остановки сердца, по показаниям, переходят на ретроградную подачу кардиоплегической смеси через

коронарный синус (7) с помощью стандартного катетера для ретроградной кардиоплегии (8). Антеградная кардиоплегическая магистраль перекрывается зажимом, а общая кардиоплегическая магистраль с помощью разъёма Люера подсоединяется к стандартному катетеру для ретроградной кардиоплегии. При этом с магистрали для дренажа левого желудочка снимается зажим и разгрузка левых отделов сердца осуществляется через корень аорты. При необходимости возобновления антеградной кардиоплегии, на катетер для ретроградной кардиоплегии накладывается зажим (9) и антеградная кардиоплегия осуществляется по стандартной схеме, описанной выше.

Раствор вводится с помощью кардиоплегической системы (см. рисунок 3).

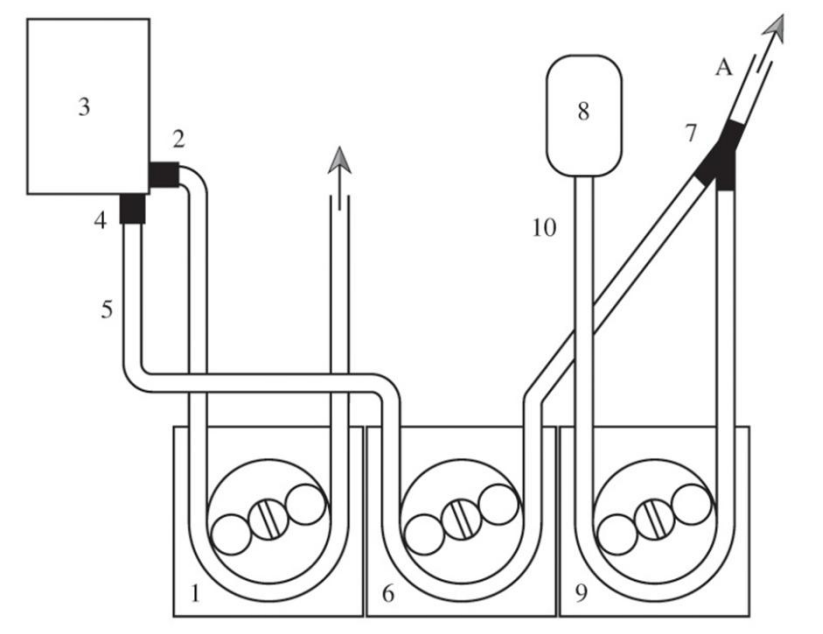


Рисунок 3 - Схема введения кардиоплегической смеси препарата Нормакор® (Раствор № 1 или Раствор № 2) и оксигенированной крови

1 – артериальный насос; 2 – штуцер для артериальной перфузии, 3 – оксигенатор; 4 – штуцер для коронарной перфузии; 5 – магистраль для коронарной перфузии; 6, 9 – роликовые насосы кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения; 7 – тройник, соединяющий кровь и препарат Нормакор®; 8 – флакон Раствора № 1 или Раствора № 2; 10 – магистраль для коронарной перфузии препарата Нормакор®; А - общая кардиоплегическая магистраль.

Через артериальный насос (1) аппарата искусственного кровообращения кровь, из штуцера оксигенатора для артериальной перфузии (2), поступает в аорту больного по стандартной схеме искусственного кровообращения. Оксигенатор (3) имеет специальный штуцер для коронарной перфузии (4), через который кровь по магистрали (5), при помощи насоса (6) кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения попадает в коронарное русло больного, смешиваясь в тройнике (7) с препаратом Нормакор® из флакона (8). Препарат Нормакор® попадает в коронарное русло пациента через другой насос (9) кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения и тройник, но по магистрали кардиоплегической системы (10). Раздельное введение Нормакор® и оксигенированной крови через насосы кардиоплегической приставки аппарата искусственного кровообращения позволяет изменять их соотношение с 1:2 на 1:4 и обратно не снимая поперечного зажима с аорты, а также регулировать объем вводимого кардиоплегического раствора, поступающего в общую кардиоплегическую магистраль (А).

6. Дозы

Достижение асистолии

До пережатия аорты кардиоплегическая система заполняется кардиоплегической смесью Раствор № 1 и оксигенированной крови. Сразу после пережатия аорты производится антеградная перфузия кардиоплегической смеси Раствор № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2. Скорость подачи смеси антеградно до асистолии 300 мл/мин. Как правило, асистолия наступает через 1 – 2 минуты. После достижения асистолии следует ввести оставшийся во флаконе препарат до его общего объема в 400 мл, уменьшив скорость подачи смеси с кровью до 250 мл/мин. Если асистолия не наступает в течение 3 минут, следует увеличить скорость подачи смеси до 350 мл/мин. При необходимости следует использовать дополнительный флакон Раствор № 1. Если асистолия не наступает в течение 5 минут, то следует перейти к ретроградной доставке кардиоплегической смеси Раствор № 1 и оксигенированной крови в соотношении 1:2 через коронарный синус, не снимая поперечного зажима с аорты (см. п. 5 «Способ введения»), со скоростью 100 мл/мин и давлением не более 50 мм рт.ст.

Поддержание асистолии

После достижения стойкой асистолии переходят на перфузию Раствором № 2 и оксигенированной крови в соотношении 1:4 со скоростью 150 мл/мин антеградно.

Давление при введении раствора не более 100 мм рт.ст. в корне аорты. Возможна смешанная (см. п. 5 «Способ введения») подача кардиоплегической смеси (антеградная и ретроградная) со скоростью 100 мл/мин. Давление при ретроградном введении не более 50 мм рт.ст. При необходимости обеспечения сухого операционного поля следует прекращать подачу кардиоплегической смеси Раствор № 2 и оксигенированной крови на срок от 1 до 20 минут одномоментно, с последующим её возобновлением в соответствии с указанными выше параметрами перфузии, либо прекращать подачу кардиоплегической смеси многократно на срок от 1 до 15 минут, с последующим её возобновлением на 2-3 минуты между интервалами, в соответствии с указанными выше параметрами перфузии.

7. Окончание кардиopleгии

Перед снятием зажима с аорты перфузия кардиоплегической смеси препарата Нормакор® и оксигенированной крови прекращается.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. При проведении клинического изучения препарата нежелательных и аллергических реакций не выявлено.

Передозировка

Последствием передозировки препарата Нормакор® может стать гиперкалиемия. При применении препарата Нормакор®, калий – основной элемент, отвечающий за остановку и защиту сердца на основном этапе операции. Гиперкалиемия проявляется удлинением интервала самостоятельного восстановления ритма сердца после удаления зажима с аорты. Устранение последствий передозировки (гиперкалиемии) происходит самостоятельно вследствие вымывания калия за счет действия, находящегося в составе препарата Нормакор®, осмотического диуретика – маннитола.

Дополнительного лечения не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами отсутствует. В связи с наличием в препарате Нормакор® маннитола, возможно более ускоренное выведение из организма лекарственных препаратов.

Особые указания

Препарат Нормакор® не применяется для каких-либо видов инъекций или инфузий.

Форма выпуска

Растворов для кардиоплегии набор (флаконы 250 мл, флаконы 450 мл) 200, 400 мл.

Раствор № 1. По 200 мл или 400 мл препарата в стеклянные бутылки вместимостью 250 мл или 450 мл соответственно, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

Раствор № 2. По 200 мл или 400 мл препарата в стеклянные бутылки вместимостью 250 мл или 450 мл соответственно, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

Растворов для кардиоплегии набор: По 14 бутылок Раствора № 1 и Раствора № 2 вместимостью 250 мл или по 7 бутылок Раствора № 1 и Раствора № 2 вместимостью 450 мл вместе с инструкциями по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Лекарственный препарат предназначен только для стационаров.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано РУ/Организация, принимающая претензии: ООО «КардиоСистемФарма», Россия (ООО «КСФ», Россия)

141400, Россия, Московская область, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корпус 1.

тел.: 8 (495) 925-30-74, факс: 8 (495) 626-97-80, www.normacor.ru

Производитель (все стадии производства): ООО «МОСФАРМ», Россия

Юридический адрес:

141300, Россия, Московская область, г. Сергиев Посад, Московское шоссе, д. 3

Адрес производства:

141342, Россия, Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, городское поселение Богородское, рабочий поселок Богородское, д. 63