

15.08.88

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ДИТИЛИН

Торговое название: Дитилин.

Международное непатентованное название: Suxamethonium.

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения 20 мг/мл.

Описание: бесцветный прозрачный раствор.

Состав на одну ампулу: *активное вещество:* дитилин - 100 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, динатрия эдетат, аскорбиновая кислота, кислоты хлористоводородной 0,1 М раствор, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Миорелаксанты. Производные холина.

Код АТС: M03AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Деполаризующий миорелаксант короткого действия. Вызывает блокаду нервно-мышечной передачи. Взаимодействует с Н-холинорецепторами, вызывает деполаризацию концевой пластинки. Процесс распространяется на прилежащие мембраны, возникает генерализованное дезорганизованное сокращение миофибрилл (т.е. развитию блокады предшествуют мышечные подергивания – результат кратковременного облегчения нервно-мышечной передачи). Мембраны, оставаясь деполаризованными, не реагируют на дополнительные импульсы, поскольку для поддержания мышечного тонуса требуется поступление повторных импульсов, сопряженных с реполяризацией концевой пластинки, возникает спастический паралич.

Препарат быстро разрушается псевдохолинэстеразой крови, что ограничивает интенсивность и длительность нервно-мышечной блокады.

После в/в введения миорелаксация развивается в следующей последовательности: круговая мышца глаза, жевательные мышцы, мышцы конечностей, мышцы брюшной стенки, гортани, межреберные мышцы, диафрагма. Вызывает увеличение мозгового кровотока и внутричерепного давления в условиях слабой общей анестезии. После в/м введения действие развивается через 2-4 мин, после в/в введения — через 54-60 с; максимальный эффект развивается через 2-3 мин и сохраняется в полном объеме 3 мин. Продолжительность действия 5-10 мин.

Выраженность эффекта зависит от дозы: 0,1 мг/кг — расслабление скелетной мускулатуры без значительного влияния на дыхательную систему, 0,2-1 мг/кг — полное расслабление мускулатуры брюшной стенки и дыхательной мускулатуры (значительное ограничение или полная остановка спонтанного дыхания). Оказывает быстрое и кратковременное действие. Не кумулирует. Для длительной миорелаксации необходимо повторное введение. Быстрое наступление эффекта и последующее быстрое

восстановление нервно-мышечной проводимости позволяют создавать контролируемую и управляемую миорелаксацию.

При повторном или пролонгированном использовании происходит переход в «двойной блок» (антидеполяризационный блок) с развитием длительного угнетения дыхания и апноэ.

Фармакокинетика

После в/в введения распределяется в плазме и внеклеточной жидкости. В крови и тканях подвергается двухэтапному гидролизу псевдохолинэстеразой: вначале образуется сукцинилмонохолин, который медленно деградирует до янтарной кислоты и холина. Выделяется почками в виде активных и неактивных метаболитов; около 10 % введенной дозы дитилина выделяется в неизмененном виде. Связывание с белками составляет 30 %. Через 30 мин после введения препарата в дозе 1 мг/кг метаболиты дитилина в моче не определяются. Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) равен 1,5-4 мин. При тяжелой печеночной недостаточности или генетической недостаточности псевдохолинэстеразы $T_{1/2}$ удлиняется до нескольких часов. $T_{1/2}$ не зависит от почечной недостаточности. Препарат не проникает через интактный ГЭБ, плохо проходит через плаценту.

Показания к применению

Применяется с целью миорелаксации при интубации трахеи, эндоскопических процедурах (бронхоскопия, цистоскопия), при кратковременных операциях, требующих миорелаксации (вправление вывихов, репозиция отломков кости), для поддержания миоплегии при оперативных вмешательствах (гинекологических, торакальных и абдоминальных операциях), для устранения судорог при столбняке.

Способ применения и дозы

Дитилин может применять только в условиях специализированного стационара при наличии соответствующей аппаратуры и специально обученного персонала для проведения эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких, оксигенотерапии. Режим дозирования устанавливается врачом индивидуально, с учётом необходимой степени миорелаксации, массы тела и реакции конкретного пациента.

Применяется внутривенно медленно струйно или капельно (для капельной инфузии используется 0,1-0,2 % раствор).

Взрослые. Для проведения эндотрахеальной интубации вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела. Эта доза обычно вызывает мышечную релаксацию через 30-60 секунд длительностью от 2 до 6 минут. Большие дозы вызывают более длительную мышечную релаксацию, но удвоение дозы не обязательно приводит к удвоению продолжительности релаксации. Дополнительные дозы Дитилина, составляющие от 50 % до 100 % от исходной дозы и вводимые с интервалами от 5 до 10 минут, будут поддерживать мышечную релаксацию в течение хирургического вмешательства, выполняемого под общей анестезией.

Для длительного расслабления мускулатуры на протяжении всей операции Дитилин можно вводить в виде инфузий 0,1-0,2 % раствора, разведенного в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида со скоростью 2,5-4 мг/минуту. Скорость инфузии необходимо корректировать в зависимости от реакции конкретного пациента. Общая доза Дитилина при повторных внутривенных инъекциях или инфузии не должны превышать 500 мг/час.

Дети от 1 года. Детям в возрасте от 1 года Дитилин вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела.

Применение у новорожденных и грудных детей (до 1 года). Новорожденным и грудным детям Дитилин вводится внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела.

Дети более устойчивы к действию Дитилина по сравнению со взрослыми. При введении Дитилина детям путем внутривенной инфузии дозу следует определять как для взрослых, но начальную скорость инфузии следует снижать пропорционально массе тела. При применении препарата у детей следует проявлять осторожность, так как у детей чаще диагностируется миопатия, они более склонны к развитию злокачественной гипертермии и рабдомиолиза и имеют повышенный риск развития серьезных побочных реакций после введения препарата.

Эквивалентные терапевтические дозы Дитилина имеют аналогичное время действия во всех возрастных группах.

Пациенты с ожирением. Доза препарата у пациентов с ожирением должна быть рассчитана исходя из идеальной, а не фактической массы тела.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Доза препарата должна быть снижена у больных с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом печени, так как у них значительно снижена активность холинэстеразы плазмы.

Пациенты с почечной недостаточностью. Пациентам с почечной недостаточностью или гемодиализом не требуется коррекция дозы препарата, если уровень калия в сыворотке крови находится в пределах нормы. Если содержание калия в сыворотке крови выше нормы после введения препарата, увеличивается риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы препарата у пожилых пациентов не требуется. Пожилые пациенты более предрасположены к возникновению сердечных аритмий, особенно, если они принимают сердечные гликозиды.

Пациенты со снижением активности холинэстеразы плазмы. У пациентов со снижением активности холинэстеразы в плазме крови может наблюдаться более длительная нервно-мышечная блокада после введения терапевтических доз Дитилина. У таких пациентов необходимо снижать дозу препарата.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы: повышение внутричерепного давления.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – повышение внутриглазного давления.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, тахикардия; редко – аритмии (включая желудочковые аритмии), сердечная недостаточность.

Были зарегистрированы случаи гиперкалиемии, связанные с остановкой сердца после введения суксаметония пациентам с врожденным ДЦП, столбняком, мышечной дистрофией Дюшена и закрытой черепно-мозговой травмой. Подобные реакции были зарегистрированы у детей с ранее диагностированными мышечными нарушениями.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гиперемия кожи. Были зарегистрированы случаи гипо- и гипертонии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм, продленная респираторная депрессия[#], апноэ[#].

[#]У лиц с пониженной активностью холинэстеразы пролонгируется эффект суксаметония. Около 0,05 % населения имеет наследственные причины сниженной активности холинэстеразы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – увеличение внутрижелудочного давления с повышением риска регургитации у беременных женщин, у

больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, атонией желудка и кишечника, асцитом и опухолями брюшной полости, повышенное слюноотделение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечные фасцикуляции, послеоперационные мышечные боли; часто – миоглобинемия, миоглобинурия*; редко – тризм.

*Также были зарегистрированы случаи рабдомиолиза.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко – злокачественная гипертермия.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: редко – повышение уровня калия в крови.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, предрасположенность к злокачественной гипертермии, выраженная анемия, гиперкалиемия и состояния, увеличивающие ее риск (тяжелая почечная недостаточность) из-за опасности остановки сердца, острая печеночная недостаточность, тяжелые ожоги, множественные травмы, тяжелые инфекции органов брюшной полости, сепсис, длительная иммобилизация, проникающие ранения глаза с повышенным внутриглазным давлением, глаукома, повышенное внутричерепное давление, нарушения нервно-мышечной проводимости при миотонии, полиомиелите, боковом амиотрофическом склерозе, всех формах мышечной дистрофии, тяжелой миастении, нарушение иннервации, приводящее к вторичной мышечной атрофии (поперечный синдром), врожденная недостаточность холинэстеразы, период лактации.

Передозировка

Симптомы. При передозировке возможно угнетение дыхания, в некоторых случаях – кратковременная остановка спонтанного дыхания.

Лечение. Проведение искусственной вентиляции легких. При необходимости – переливание свежей цитратной крови, с целью введения содержащейся в ней псевдохолинэстеразы. Коррекция электролитных нарушений.

Меры предосторожности

С осторожностью применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, болезнях органов дыхания, нервно-мышечных заболеваниях, повышенном внутриглазном давлении, при состояниях, сопровождающихся уменьшением активности холинэстеразы, гипотермии, гипوماгнемии, гипокальциемии, гипокалиемии, беременности.

Парасимпатомиметические эффекты, такие как брадикардия и асистолия, артериальная гипотензия, повышенное слюноотделение, могут быть предотвращены или ослаблены путем введения атропина. Побочные эффекты со стороны сердца чаще встречаются у детей (сначала брадикардия, затем тахикардия, возможны замещающий узловой ритм, желудочковая экстрасистолия). Зарегистрированы случаи смерти у детей и подростков. В части этих случаев у пациентов имелись нераспознанные нервно-мышечные заболевания. Частота ритма увеличивается, независимо от возраста, когда вторая доза вводится через 15 минут после первой дозы. В связи с этим и последующим причинам Дитилин не должен вводиться путем непрерывной инфузии.

Суксаметоний инактивируется в ходе гидролиза под действием холинэстеразы или псевдохолинэстеразы плазмы. Таким образом, продолжительность действия суксаметония, в первую очередь, зависит от концентрации и активности этого фермента. Недостаточность холинэстеразы или псевдохолинэстеразы может значительно продлить эффект Дитилина. Недостаточность может быть врожденной, а также развиваться на фоне тяжелой дисфункции печени, почечной недостаточности, требующей диализа,

гипотиреоза, тяжелых заболеваний различной этиологии (злокачественные опухоли, тяжелое нарушение питания), ожогов или приема лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Физиологическое снижение холинэстеразы существует у новорожденных, пожилых людей и в конце беременности. Существенное увеличение продолжительности действия суксаметония имеет клиническое значение, в первую очередь, для пациентов с генетической недостаточностью холинэстеразы. При определенных обстоятельствах такие пациенты должны продолжать находиться на ИВЛ на протяжении нескольких часов.

Введение препарата может привести к значительному переходу калия из внутриклеточных пространств во внеклеточные. Увеличение в сыворотке крови уровня калия может привести к опасной для жизни гиперкалиемии с фибрилляцией желудочков и асистолией. Особому риску подвергаются пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с тяжелыми ожогами и множественными травмами.

После введения препарата могут появиться временные мышечные фасцикуляции, приводящие к боли в мышцах, прекурарезация (введение низких доз недеполяризующих миорелаксантов) может уменьшить начальные мышечные фасцикуляции и боли в мышцах.

Переохлаждение может вызвать замедление физических и биохимических процессов в мембранах и тем самым потенцировать и удлинять эффект суксаметония. Гипермагниемия и гипокальциемия путем ингибирования пресинаптического высвобождения ацетилхолина, а гипокалиемия, снижая потенциал покоя мембраны, могут быть причиной усиления или продолжительности действия суксаметония.

Неостигмина метилсульфат (Прозерин) или другие антихолинэстеразные средства не являются антагонистами суксаметония йодида, наоборот, подавляя активность холинэстеразы, они удлиняют и усиливают действие. Предварительное (за 1 мин) введение 3-4 мг d-тубокурарина или 10-15 мг диплацина дихлорида почти полностью предотвращает фасцикуляции и последующие мышечные боли.

Для продолжительных операций обычно применяют недеполяризующие миорелаксанты, которые вводят после предварительной интубации трахеи на фоне суксаметония йодида. Применяют только в условиях специализированного отделения, при наличии аппаратуры для ИВЛ и персонала, владеющего этой техникой.

В больших дозах или при повторном введении может вызывать «двойной блок»: если после последнего введения миорелаксация сохраняется более 25-30 мин и дыхание полностью не восстанавливается, в/в вводят неостигмина метилсульфат (Прозерин) или галантамин — после предварительного введения атропина (0,5-0,7 мл 0,1 % раствора).

Применение во время беременности и в период лактации.

Исследования о влиянии суксаметония на беременность не проводились. Суксаметоний не оказывает прямого действия на матку либо другие структуры гладких мышц. В обычных терапевтических дозах не проникает через плацентарный барьер, в таком количестве, чтобы повлиять на дыхательную систему ребенка.

Дитилин следует применять во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.

Плазменные уровни холинэстеразы снижаются в течение первого триместра беременности до 70 – 80 % от их значений до беременности. Дальнейшее снижение до 60 – 70 % от значений до беременности происходит в течение 2 – 4 дней после родов. Затем плазменные уровни холинэстеразы увеличиваются до нормальных значений в течение следующих 6 недель. Следовательно, у значительной части беременных и женщин в послеродовой период могут проявляться умеренно длительные нервно-мышечные блокады. Неизвестно выделяется ли препарат в грудное молоко. При необходимости применения Дитилина в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Во время лечения препаратом пациенты не должны управлять транспортными средствами или механизмами после введения Дитилина, как минимум 24 часа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает эффекты сердечных гликозидов. Снижает эффективность антимиастенических лекарственных средств. Несовместим с донорской кровью (происходит гидролиз препарата), консервантами крови, сывороточными консервантами, с препаратами крови, с растворами барбитуратов (образуется осадок) и щелочными растворами. Совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера, 5 % раствором фруктозы, 5 % раствором декстрозы и 6 % раствором декстрана.

Усиливают и пролонгируют миорелаксирующее действие Дитилина следующие лекарственные препараты: антихолинэстеразные средства и препараты, обладающие потенциальной способностью снижать активность холинэстеразы крови (апротинин, дифенгидрамин, глазные капли, содержащие ингибиторы холинэстеразы (экотиопат, эдрофоний, пиридостигмин, прометазин, эстрогены, окситоцин, глюкокортикостероиды в высоких дозах, пероральные контрацептивы), новокаин, прокаин, прокаинамид, лидокаин, верапамил, бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты (I класса), блокаторы «медленных» кальциевых каналов и петлевые диуретики, циметидин, ингибиторы МАО (фенелзин) и некоторые нейролептики (перфеназин), симпатомиметики, противозипелитические препараты, цитостатики (циклофосфан, тиофосфамид), алкоголь и средства, угнетающие центральную нервную систему, аминокликозиды, амфотерицин В, клиндамицин, циклопропан, пропанидид, фосфорорганические инсектициды, соли магния и лития, хинидин, хинин, хлорохин, панкурония бромид.

Дитилин совместим с другими миорелаксантами, наркотическими анальгетиками. Галогенсодержащие лекарственные средства для общей анестезии усиливают, а тиопентал натрия и атропин уменьшают нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему. Атропин уменьшает действие препарата.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1 год 6 мес.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 5 мл в ампулах. По 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

