

УДК 615.221

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.53.35.009>

РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

М.Н. Денисова, доктор фарм. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1704-876X;

enisovamn@gmail.com

Д.Н. Пасько, сотрудник отдела исследований и разработок ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва; ORCID: 0009-0006-6886-2661;

dasha.pasko@mail.ru

Рост операций на открытом сердце и увеличение сложности проводимых вмешательств требует поиска новых и совершенствования имеющихся методик интраоперационной защиты миокарда. Статья посвящена исследованию вопросов применения кардиоплегических растворов в кардиохирургии. Представлены результаты исследования международного и российского опыта на основании анализа баз данных клинических исследований и опубликованных научных материалов. Выявлено, что в практике используются не только готовые (промышленные) лекарственные кардиоплегические растворы, но и экстемпоральные. Востребованность последних вызвана рядом факторов: ограниченный выбор зарегистрированных препаратов, низкая доступность готовых кардиологических растворов, развитие индивидуального подхода к методике защиты миокарда. Проведенный анализ позволил выделить общие направления и различия, а также сформулировать мнение о текущем состоянии и перспективах развития в этой области. Обоснована актуальность сохранения и развития аптечного производства, необходимость разработки новых подходов для повышения

эффективности и безопасности кардиоплегических растворов.

Ключевые слова: кардиopleгия, кардиоплегический раствор, экстемпоральное изготовление, фармакологическая защита миокарда, роль аптечного производства в здравоохранении

Болезни системы кровообращения на протяжении многих лет являются одной из основных причин смертности в мире и в России. В 2019 г. стартовал федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Одним из приоритетных направлений этого проекта является развитие кардиохирургии. За этот период с 2019 г. по настоящее время была модернизирована инфраструктура кардиологической и кардиохирургической службы. По данным Минздрава России, за время реализации нацпроекта «Здравоохранение» в Российской Федерации открыто 64 новых региональных сосудистых центра и переоборудовано более 600 учреждений [1]. По данным ЦНИИОИЗ, в 2022 г. в стране по высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) выполнено 48 549 операций на открытом сердце,

СТАТИСТИКА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В РОССИИ ЗА 2020–2022 гг.

Годы	Число операций на открытом сердце	% изменения	Число операций в условиях искусственного кровообращения	% изменения
2020 год	42 283		34 032	
2021 год	47 412	+12	38 453	+12,9
2022 год	48 549	+2,4	39 833	+3,6

что составляет 10,4% от числа всех операций на сердце. При этом 39 833 операции проведены в условиях искусственного кровообращения (8,6% от числа всех операций на сердце) [2].

На протяжении последних лет прослеживается положительная динамика (табл. 1) такого типа медицинских вмешательств [2].

Еще одной областью применения растворов для кардиоплегии является трансплантология. В 2022 г. трансплантация сердца (в т. ч. сердечно-легочного комплекса) проведена 298 пациентам, что на 34 операции (+12,9%) больше, чем в 2021 г. [2]. Эти данные свидетельствуют о положительной динамике этого типа манипуляций.

Рост операций на открытом сердце и увеличение сложности проводимых вмешательств требуют поиска новых и совершенствования имеющихся методик интраоперационной защиты миокарда, что было подчеркнуто на XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2023 г.) [3].

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов противоишемической защиты миокарда в ходе вмешательств на открытом сердце является фармакологическая кардиоплегия [4].

В настоящее время существует значительное количество прописей кардиоплегических растворов, различающихся составом,

наличием крови и температурой подаваемого раствора [5,6].

В практике применяют как растворы промышленного производства, так и растворы, изготовленные производственными аптеками и *ex tempore*. Причем частота использования последних значительна: так, в 2020 г. доля вмешательств на открытом сердце с применением изготовленных в условиях аптечного производства препаратов для кардиоплегии составляла 37,5% от общего числа случаев [7,8].

Цель работы: выявление основных тенденций и перспектив использования кардиоплегических растворов при кардиохирургических вмешательствах на базе изучения российского и зарубежного опыта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы методы теоретического обобщения, системного, логического, структурного, сравнительного анализа, библиографический анализ по исследуемой проблеме.

Информационную базу исследования составили данные научных статей, доклады конференций, авторефераты и диссертационные работы, патенты с использованием интернет-ресурсов: PubMed, Elibrary, библиотеки патентов и авторефератов, другие

онлайн-библиотеки за период 2012–2023 гг. Изучено более 100 научных публикаций по ключевым словам «кардиоплегия», «кардиоплегический раствор», «экстемпоральное изготовление». Для последующего анализа были отобраны 34 работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исторический обзор. В 1955 г. D. Melrose представил первое исследование, описывающее химическую остановку сердца в результате введения в корень аорты специального гиперкалиевого раствора, основой которого служила кровь [6]. Задачей исследования было найти оптимальный метод защиты миокарда во время операций с искусственным кровообращением [9]. По мнению многих авторов, именно эта работа обозначила начало развития кардиоплегии. Однако раствор Melrose показал неблагоприятный профиль безопасности из-за высокого содержания цитрата калия в растворе [6].

В период 1960–1970 гг. исследователи фокусировались на разработке методов кристаллоидной кардиоплегии. Разработка в 1964 г. H.J. Bretschneider стала основой для дальнейших исследований [4]. Автором был создан кристаллоидный раствор, известный теперь как раствор НТК (гистидин – триптофан – кетоглутарат), со сниженным содержанием прокаина и кальция и с использованием буферной системы – гистидин, триптофан, магний [6].

Первым в мире одобренным кардиоплегическим препаратом, который применялся в практике с 1972-го по 1997 г., стал препарат CARDIOPLEGIN® компании Dr. Franz Köhler Chemie GmbH. Далее исследования по разработке раствора для защиты органов с новыми свойствами и универсальным применением продолжились и результатом стал препарат CUSTODIOL® [4,10].

В 1975 г. D.J. Hearse предложил новый кардиоплегический препарат – раствор госпиталя Святого Томаса, который содержит в качестве основы раствора калий, магний и прокаин [6]. Однако в 1986 г. после проведения повторных исследований D.J. Hearse изменил состав раствора Св. Томаса, «где уменьшил соотношение Na/K/Ca, добавил HCO₃ и удалил прокаин» [6]. В результате был получен раствор Св. Томаса № 2 – Plegisol.

Необходимо отметить, что и в дальнейшем проводились исследования по совершенствованию составов кристаллоидной кардиоплегии. Например, в 2002 г. выдан российский патент на кардиоплегический раствор «Инфузол», близкий по составу к р-ру Св. Томаса, состав которого должен обеспечивать существенное улучшение восстановления функции и метаболизма сердца при реперфузии после окончания искусственного кровообращения [11].

В ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Федерального агентства высокотехнологичной медицинской помощи был разработан внеклеточный кристаллоидный кардиоплегический раствор, обладающий «повышенной буферной емкостью, позволяющей противостоять развитию внутриклеточного ацидоза и сократительной дисфункции» [12]. Кроме того, данный раствор должен обеспечивать «потребность миокарда в субстрате для энергетического метаболизма» и «способствовать более быстрому восстановлению сократимости в реперфузионном периоде» [12]. В 2009 г. раствор был запатентован.

В 2013 г. ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАН зарегистрирован патент на «Кардиоплегический раствор «БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» [13] после изменения состава ранее запатентованного центром раствора «Кардиоплегический раствор «АСН-БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» в 2009 г. [14].

Параллельно с конца 1970-х развивалось направление «кровяная и кристаллоидно-кровяная» кардиоплегия. В 1978 г. иссле-

довательская группа Bueckberg предложила инновационный подход – метод кровяной кардиоплегии, суть которого состояла в том, что защита миокарда обеспечивалась подачей в коронарное русло смеси крови пациента и кристаллоидного раствора в пропорции 4:1 [6]. Преимуществом данной методики была физиологичность используемого раствора, что определяло высокую эффективность метода [6,15].

В начале 1990-х в Университете Питтсбурга группа ученых под руководством Pedro J. del Nido разработала новый кардиоплегический раствор для применения в педиатрической практике – для защиты незрелых кардиомиоцитов у детей. Особенностью данного раствора являлись обратное соотношение кристаллоидного раствора и крови пациента – 4:1, а также включение в состав лидокаина, сульфата магния и маннитола [15–18].

Поиск оптимального состава кардиоплегического раствора проводился и российскими учеными.

В 1993–1996 гг. коллективом компании «Биофарм» проведено изучение внеклеточного коллоидного раствора [19], который был зарегистрирован 11 декабря 2008 г. под торговым наименованием «Консол» [20]. Раствор «Консол» близок по электролитному составу к раствору Св. Томаса, однако в качестве основы используют 6% раствор полиглютина, что позволяет предотвращать внутриклеточный отек. По мнению авторов, разработанный

препарат «Консол» приближен по своей основной концепции к холодовой кровяной кардиоплегии, выгодно отличаясь от последней стандартизацией состава и универсальностью использования» [19].

В 2004 г. группа ученых Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова разработала и запатентовала кардиоплегический раствор, в котором соотношение кристаллоидного компонента и аутокрови составило 1:4 [21].

Таким образом, работы по кардиоплегии в этот период относились в основном к методикам интраоперационной защиты миокарда или становились предметом интеллектуальной защиты для фармацевтических компаний в целях промышленного производства.

Текущее состояние. Вопрос применения кардиоплегии начиная с 2012 г. получил наиболее широкое освещение в международной и отечественной научной литературе благодаря работам хирургов и анестезиологов-реаниматологов по практике использования при проведении операций [5,6,9,16,22–25]. В международных базах данных по клиническим исследованиям за период с 2012-го по 2023 г. представлено 61 клиническое исследование (по ключевому слову «кардиоплегия»). Из них завершено 35 исследований, что составляет более 50% [26].

За рубежом сегодня наиболее широко применяются следующие кардиоплегические растворы: модификации кровяной кардиоплегии, кардиоплегический раствор del Nido, раствор

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Торговое наименование	Производитель	Разрешен ввод в гражданский оборот до	Номер РУ
Кустодиол	«Др. Франц Келер Хеми» ГмбХ	бессрочный	П №014 656/01
Нормакор	АО «КСФ»	2025	ЛП-003 689
Консол	ООО «НПП «БИОФАРМ-94»	бессрочный	ЛСР-009 914/08

Св. Томаса и «Кустодиол» [5,9,15,27]. В Северной Америке преимущественно применялся раствор del Nido изначально в детской кардиохирургии, затем его начали активно использовать во взрослой практике [9,15,18,28]. В Европе в детской кардиохирургии более распространены «Кустодиол» и раствор Св. Томаса [5,9,29,30].

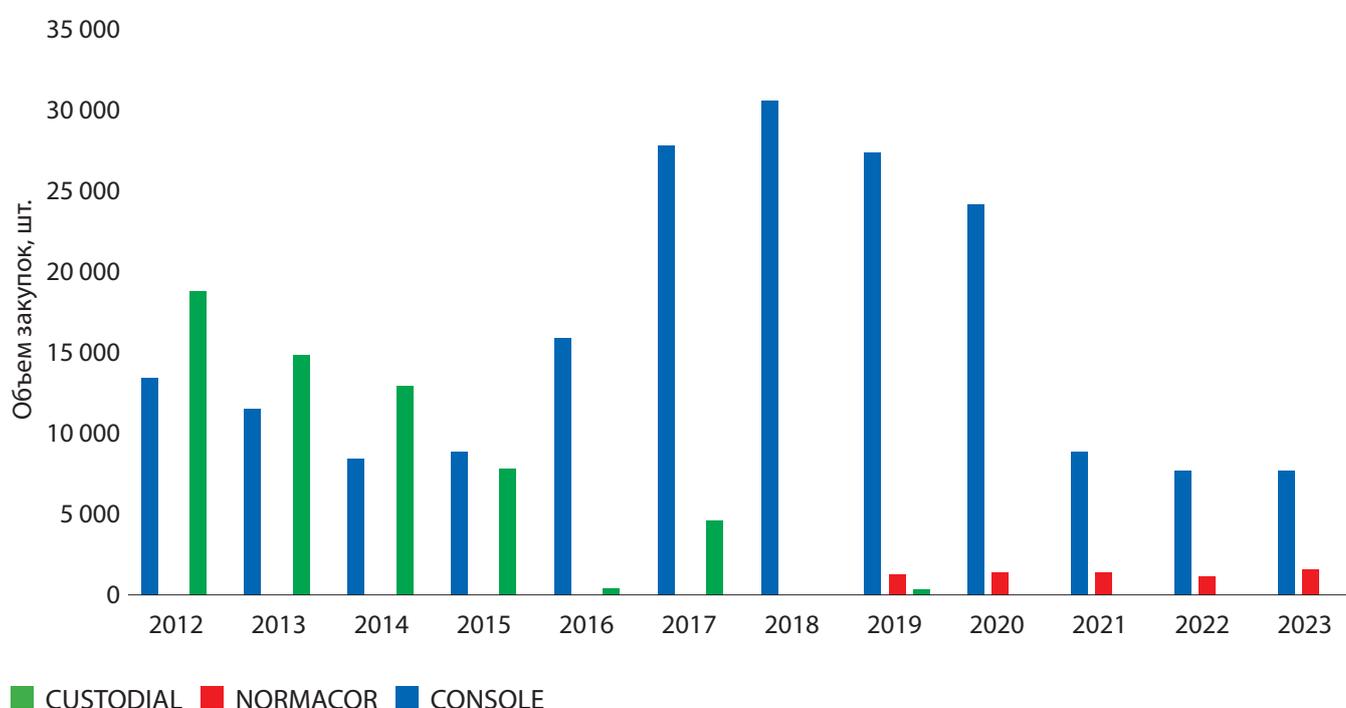
В России в настоящее время, согласно государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации [20], зарегистрировано всего три препарата, у которых в инструкции по применению в разделе «Показаниях к применению» указана кардиоплегия (табл. 2).

Из трех препаратов два – российского производства (при этом у «Нормагора» регистрация закрывается в 2025 г.) и один препарат зарубежного производства. С учетом новых геополитических условий ввоз «Кустодиола» (производство Германии) ограничен. Анализ предложений [31] дистрибьюторов на российском фармацевтическом рынке показал, что

на июнь 2024 г. всех трех торговых наименований нет в наличии.

Из данных аналитической компании IQVIA (данные о закупках лекарственных препаратов во всех каналах фармацевтического рынка: розничные аптеки, стационары, льготы), представленных на рисунке, следует, что в закупках преобладает импортный препарат «Кустодиол» с отрицательной динамикой на протяжении последних пяти лет. По отношению к 2020 г. падение составило 70% в натуральном выражении. «Нормагор» отечественного производителя стабильно присутствует в объемах чуть более 1200 упаковок. «Консол» с 2018 г. отсутствует в закупках.

Интересно отметить, что общий объем по всем трем торговым наименованиям в 2012 г. составлял свыше 32 тыс. упаковок. В настоящее время (2023 г.) этот объем сократился до чуть более 9 тыс. упаковок на фоне роста кардиохирургических операций, в том числе на открытом сердце.



Источник: IQVIA, БД budget audit (hospital, DLO, RLO), Russia 2012–2023, units

РИС. Динамика закупок кардиоплегических растворов на российском фармацевтическом рынке в 2012–2023 гг. (уп.)

Эти данные подтверждаются результатами исследования авторского коллектива (А.И. Овод, М.Д. Новикова, Р.З. Симонян) [7,8]. При сопоставлении данных об объемах закупок зарегистрированных в РФ готовых лекарственных препаратов и количества операций на открытом сердце установлено, что количество операций на открытом сердце превосходит объемы покупаемых готовых кардиоплегических растворов. Это позволяет сделать вывод об использовании во время операций экстемпоральных растворов.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о неудовлетворенном спросе на эту группу готовых (промышленных) препаратов на российском фармацевтическом рынке. На этом фоне роль аптечного производства в обеспечении препаратами для кардиopleгии возрастает и становится актуальной.

Проведенный нами анализ публикаций показал, что вопрос кардиopleгических растворов с точки зрения фармации, а именно технологии изготовления, контроля качества и организации обеспечения медицинских организаций, изучен недостаточно. В основном в работах освещались общие аспекты проблемы изготовления инъекционных и инфузионных растворов в условиях аптеки без дифференциации по составам и назначениям [32–36]. Научные публикации в области фармации о растворах для кардиopleгии появились только в последние 3 года [7, 8].

Прописи кардиopleгических растворов для экстемпорального изготовления в условиях аптеки были регламентированы приказом Минздрава России от 26.10.2015 №751н в приложении 15 «Требования к режимам стерилизации» [37]. Приказ утратил силу с 1 сентября 2023 г. в связи с введением ГФ XV. В настоящее время прописи кардиopleгических растворов внесены в ГФ XV – статья ОФС.1.8.0006 (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления) [38].

Несмотря на уменьшение числа аптек с рецептурно-производственными отделами, аптечное производство остается неотъемлемым элементом лекарственного обеспечения, позволяя изготавливать лекарственные препараты, которые не выпускаются в достаточном и необходимом количестве на фармацевтических производствах [36,39].

Многие эксперты отмечают в своих публикациях факторы, препятствующие развитию такого важного направления, как изготовление в условиях аптек лекарственных препаратов, в частности кардиopleгических растворов:

- экономическая нецелесообразность и слабая конкурентоспособность аптечного производства по сравнению с крупными фармацевтическими компаниями [36];
- реорганизация стационаров и больничных аптек в связи с переходом на закупку готовых лекарственных средств и, как следствие, отсутствие помещений, соответствующих условиям лицензирования [34];
- проблемы с доступностью фармацевтических субстанций или компонентов для изготовления [36];
- недостаточное качество аптечной продукции из-за отсутствия имплементированных GMP-стандартов [7,32,34].

Одним из путей решения вышеуказанных проблем стали государственные инициативы, а именно:

- внесение поправок в статью 56 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в 2022 г. [40];
- приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н [41], разрешающий в аптечной организации изготовление порошков «из лекарственных форм (таблеток, капсул), обеспечивающих немедленное высвобождение лекарственных средств».

Изучение зарубежного опыта показало, что активно применяется и поддерживается научным сообществом и законодательством [36,42] изготовление индивидуальных

препаратов из готовых лекарственных препаратов путем их смешивания – метод «компаундирование» – в больничных аптеках. Этот метод позволяет получать лекарственные препараты, не только изготовленные с учетом индивидуальных потребностей пациента, но и в соответствии со спецификой компонентов и фармакокинетикой.

Таким образом, с одной стороны, на российском фармацевтическом рынке сегодня присутствуют барьеры для изготовления кардиоплегических растворов в условиях аптеки, а именно:

- отсутствие достаточного количества производственных аптек;
- трудности аптечного производства, включая экономические проблемы и требования к качеству продукции;
- отсутствие научно-практических подходов к экстенпоральному изготовлению.

С другой стороны, очевидна необходимость разработки темы аптечного изготовления, обусловленная недоступностью готовых кардиоплегических растворов и развитием индивидуального подхода к пациентам.

Принимая во внимание все вышеописанные факторы, очевидно, имеется потенциал для развития научно-практического направления – внутриаптечное изготовление кардиоплегических растворов.

Таким образом, анализ публикаций по проблематике фармакологической кардиоплегии показал, что условно их можно разделить на две группы по типу исследования: клинические и фармацевтические.

В области клинических аспектов значительное внимание уделяется изучению эффективности и безопасности различных кардиоплегических растворов [5,18,27]. Исследователи активно сравнивают методики кардиоплегии, основываясь на широком спектре факторов, включая возраст пациентов, специфику заболеваний и характер операций на открытом сердце [4,9,15,16,18,29,30,43].

Результаты анализируемых нами клинических работ демонстрируют востребованность экстенпоральных растворов, которые по числу проведенных операций и по своей эффективности не уступают готовым лекарственным препаратам. Это подчеркивает их значимость в кардиохирургической практике.

С другой стороны, недостаточное количество исследований с фармацевтической точки зрения подчеркивает важность анализа рынка и практики экстенпорального изготовления инфузионных растворов.

Представленные фармацевтические научные публикации по кардиоплегическим растворам в основном описывали готовые лекарственные препараты. Исследования подчеркивают, с одной стороны, экономические и регуляторные проблемы, с которыми сталкиваются аптеки, а с другой – указывают на значительный потенциал аптечного производства по обеспечению специфическими лекарственными препаратами.

Необходимо отметить, что клинические и фармацевтические исследования имеют одну общую цель – повышение эффективности и безопасности лечения кардиохирургических пациентов. В то время как клинические работы посвящены поиску наиболее эффективных методов кардиоплегии, фармацевтические исследования направлены на оптимизацию процессов изготовления и обеспечение доступности необходимых лекарственных препаратов. В фармацевтических исследованиях наблюдается тенденция к разработке и внедрению стандартов и процедур, обеспечивающих стерильность, совместимость и эффективность лекарственных средств. Оба направления подчеркивают важность инноваций, индивидуального подхода к лечению и необходимость дальнейших исследований.

Учитывая вышесказанное, комплексный подход, включающий не только разработку новых кардиоплегических растворов и методик их применения, но и оптимизацию процессов

экстемпорального изготовления лекарственных препаратов, обеспечивая их качество, эффективность и безопасность для каждого пациента, приведет к улучшению кардиохирургической практики и фармацевтической помощи, объединяя научные исследования с практическими нуждами здравоохранения.

ВЫВОДЫ

В свете последних исследований и регуляторных изменений на фармацевтическом рынке России открываются новые перспективы в области кардиоплегии и экстемпорального производства лекарственных средств.

Многообразие кардиоплегических растворов, дополнительных методов защиты миокарда и их модификаций говорит об отсутствии единого мнения об оптимальной стратегии кардиопротекции среди специалистов [5,29,44].

Непосредственно кардиоплегия изучалась в основном с точки зрения клиницистов. Однако ввиду востребованности и применения в практике значительного числа экстемпоральных препаратов [7, 8] вопрос изучения фармакологической кардиоплегии с точки зрения фармации актуален. Это позволит улучшить качество растворов и повысить их эффективность.

Было установлено, что на фоне неудовлетворенной потребности в данной категории препаратов вопросы технологии изготовления и контроля качества кардиоплегических растворов изучены недостаточно, что определяет необходимость разработки подходов к организации аптечного производства и повышения его качества.

Международный опыт компаундирования указывает на возможные пути развития в аптечном изготовлении, предлагая внедрение лучших практик в области экстемпорального изготовления.

Для достижения этих целей требуются совместные усилия медицинского сообщества, регуляторных органов и фармацевтической индустрии в поиске оптимальных решений, которые будут не только отвечать современным медицинским и фармацевтическим стандартам, но и учитывать индивидуальные потребности пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Seldon.News [Электронный ресурс] – <https://news.myseldon.com/ru/news/index/308524058> (дата обращения: 01.06.2024)*
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. *Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения.* – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. – 334 с.
3. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023. 24 (6, приложение), 173–177. DOI: 10.24022/1810-0694*
4. Истомин Т.А., Курапеев И.С., Михалева Ю.Б., Суборов Е.В., Доманская И.А., Васильева Г.Н. *Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. 2017; 9(3): 32–39. DOI: 10.17816/mechnikov 20179332-39.*
5. Клышко Н.К., Щава С.П., Фургал А.А., Раповка В.Г., Шуматов В.Б., Силаев А.А. и др. *Кардиоплегия и защита миокарда в кардиохирургии: современные тенденции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 13(2): 108–113. <https://doi.org/10.17116/kardio202013021108>*
6. Джошибаев С., Болатбеков Б.А., Исакова А.Б. *Кардиоплегия как метод защиты миокарда: история, виды и ее будущее.*

- Обзор литературы // Вестник хирургии Казахстана. 2012; 1(29): 49–52.
7. Овод А.И., Новикова М.Д., Симонян Р.З. Фармацевтические и правовые вопросы производства и применения инфузий в анестезиологии (на примере кардиоплегических растворов) // Лабораторная и клиническая медицина // Фармация. 2022; 2(1): 69–76. DOI: 10.14489/lcnp.2022.01.pp.069-076.
 8. Овод А.И., Новикова М.Д. Фармацевтический рынок кардиоплегических средств и особенности их применения в Российской Федерации // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021; 23(9): 169–182. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-169-182.
 9. Li Y., Lin H., Zhao Y., Li Z., Liu D., Wu X. et al. Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // ASAIO J. 2018; 64(3): 360–367. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000652.
 10. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH – официальный сайт. [Электронный ресурс] – <https://www.koehler-chemie.de/products-2/organ-protecting-solutions/?lang=en> (дата обращения 24.04.2024).
 11. Патент 2226093 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2000.01), А61К 31/047 (2000.01), А61К 31/133 (2000.01), А61К 31/195 (2000.01), А61К 33/14 (2000.01). Кардиоплегический раствор «Инфузол» / Писаренко О.И., Студнева И.М., Шульженко В.С.; заявитель и патентообладатель – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. – №2002129343/15; заяв. 05.11.2002; опубл. 27.03.2004. Бюлл. №9.
 12. Патент 2423135 Российская Федерация, МПК А61К 33/06 (2006.01), А61К 33/10 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 31/7004 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кристаллоидный кардиоплегический раствор / Минаян С.М., Галагудза М.М., Куранев Д.И., Зверев Д.А., Власов Т.Д., Васильева М.С., Боброва Е.А., Дмитриев Ю.В.; заявитель и патентообладатель – ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – №2009126331/15; заяв. 08.07.2009; опубл. 10.07.2011. Бюлл. №19.
 13. Патент 2548734 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор «БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» / Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Кулага О.И., Попов А.Е., Егоров Д.Н., Арзуманян Е.С.; заявитель и патентообладатель – ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН. – №2013141613/15; заяв. 11.09.2013; опубл. 20.04.2015 Бюлл. №11.
 14. Патент 2413502 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор «АСН-БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» / Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Алиханов С.А., Арзуманян Е.С.; заявитель и патентообладатель – «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН. – №2009128589/15; заяв. 24.07.2009; опубл. 10.03.2011 Бюлл. №7.
 15. Клышко Н.К., Фургал А.А., Щава С.П., Силаев А.А., Зенина А.А., Савушкина Н.В. и др. Кристаллоидно-кровяная холододовая кардиоплегия по del Nido и кровяная холододовая кардиоплегия по Bickberg при реваскуляризации миокарда: одноцентровое проспективное исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021; 9(2): 76–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-76-83>.
 16. Matte G.S., del Nido P.J. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital [published correction appears in J. Extra Corpor. Technol. 2013 Dec; 45(4):

- 262] // *J. Extra Corpor. Technol.* 2012; 44(3): 98–103.
17. US Patent and Trademark Office. Patent 5,407,793. 1995. [Электронный ресурс] – URL: 1499081490774903621-05407793 (storage.googleapis.com) (дата обращения 23.12.2023).
 18. Кричевский Л.А., Саханов Е.И., Рыбаков В.Ю., Племянникова Е.А., Поляков Д.А., Гусева Н.В. и др. Эффективность кардиоплегии по *del Nido* во взрослой кардиохирургической практике // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 15(1): 26–31. DOI: 10.17116/kardio20221501126.
 19. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месхишвили В.В. Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 328 с. – (Серия «Высокие технологии в медицине»).
 20. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx> (дата обращения 03.11.2023).
 21. Патент 2320351 Российская Федерация, МПК А61К 33/06 (2006.01), А61К 33/10 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 31/7004 (2006.01), А61К 35/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор для интраоперационной защиты миокарда / Хубулава Г.Г., Журавлев В.П., Бирюков А.В., Романовский Д.Ю.; заявитель и патентообладатель – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – №2004131315/15; заяв. 25.10.2004; опубл. 27.03.2008. Бюлл. №9.
 22. Бубнов В.А. Оптимизация метода кровяной кардиоплегии при операциях на открытом сердце: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Бубнов Вадим Андреевич. – Москва, 2013. – 28 с.
 23. Попов А.Е. Результаты использования нового кардиоплегического раствора с высокой буферной емкостью при операциях на открытом сердце у детей первого года жизни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.26, 14.01.20 / Попов Алексей Евгеньевич. – Москва, 2015. – 23 с.
 24. Истомин Т.А. Выбор метода защиты миокарда при коррекции клапанной патологии сердца в условиях искусственного кровообращения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Истомин Тамерлан Александрович. – Санкт-Петербург, 2019. – 24 с.
 25. Кулемин Е.С. Защита миокарда при операциях на сердце у новорожденных и детей грудного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.15 / Кулемин Евгений Сергеевич. – Санкт-Петербург, 2023. – 21 с.
 26. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. – <https://www.clinicaltrials.gov/> (дата обращения 24.04.2024).
 27. Tan J., Bi S., Li J., Gu J., Wang Y., Xiong J. et al. Comparative effects of different types of cardioplegia in cardiac surgery: A network meta-analysis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Sep 13; 9: 996744. DOI: 10.3389/fcvm.2022.996744.
 28. Eris C., Engin M., Erdolu B., Kagan As.A. Comparison of *del Nido* Cardioplegia vs. blood cardioplegia in adult aortic surgery: Is the single-dose cardioplegia technique really advantageous? // *Asian J. Surg.* 2022; 45(5): 1122–1127. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.09.032.
 29. Drury N. E, Horsburgh A., Bi R., Willetts R.G., Jones T.J. Cardioplegia practice in paediatric cardiac surgery: A UK & Ireland survey // *Perfusion.* 2019; 34(2): 125–129. DOI: 10.1177/0267659118794343.
 30. Bradić J., Andjić M., Novaković J., Jeremić N., Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters // *J. Clin. Med.* 2023; 12(4): 1698. DOI: 10.3390/jcm12041698.
 31. ФармАналитик [Электронный ресурс]. – <https://marketmed.ru/> (дата обращения: 12.06.2024).
 32. Михалевич Е.Н., Ковальская Г.Н. Проблемы экстемпорального изготовления инфузионных смесей в медицинских организациях и пути их решения. Часть I // *Ремедиум.*

- Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016; (7-8): 30–33.
33. Михалеви́ч Е.Н., Ковальская Г.Н. Проблемы экстенпорального изготовления инфузионных смесей в медицинских организациях и пути их решения. Часть II // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016; (9): 58–60.
34. Ковальская Г.Н., Михалеви́ч Е.Н. Сравнительный анализ экстенпорального изготовления инфузионных смесей лекарственных препаратов в медицинских организациях России и зарубежных стран (обзор) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2017; 2 (16): 47–51.
35. Ковальская Г.Н., Михалеви́ч Е.Н. Экстенпоральное изготовление комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения в производственных аптеках медицинских организаций России // Фармация и фармакология. 2017; 5(4): 306–317. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317
36. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонифицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2022; (6): 77–84.
37. Приказ Минздрава РФ от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=272048&ysclid=lye3omjxok210877638> (дата обращения 03.11.2023).
38. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс]. – <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения 03.11.2023).
39. Фисенко В.С., Фаррахов А.З., Соломатина Т.В., Алехин А.В., Юрочкин Д.С., Эрдни-Гаряев С.Э. и др. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2023; (3): 22–33.
40. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037&ysclid=lye3s2fo6550317811> (дата обращения 03.11.2023).
41. Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=449637> (дата обращения 03.11.2023).
42. Pereira L.M., Matte G.S., Lutz P., Arnold A., Patterson A. Production Standard and Stability of Compounded Del Nido Cardioplegia Solution // Hosp. Pharm. 2017; 52(11): 766–773. DOI: 10.1177/0018578717738510.
43. Баяндин Н.Л. Кристаллоидная гипотермическая и кровяная нормотермическая кардиopleгия. Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020; 8(1): 80–89. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-80-89.
44. Russell S., Butt S., Vohra H.A. In search of optimal cardioplegia for minimally invasive valve surgery // Perfusion. 2022; 37(7): 668–674. DOI: 10.1177/02676591211012554.

RUSSIAN AND INTERNATIONAL EXPERIENCE OF USING CARDIOPLEGIC SOLUTIONS DURING CARDIAC SURGERY

M.N. Denisova, D.N. Pasko

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The increasing incidence of open-heart surgeries and the increasing complexity of interventions necessitate the development of novel technique and improvement of existing methods for intraoperative myocardial protection. This article provides an in-depth examination of the use of cardioplegic solutions in cardiac surgery. The study presents a comprehensive analysis of both international and Russian experiences, based on data from clinical research databases and published scientific literature. It was observed that both commercially available (industrial) cardioplegic solutions and extemporaneous formulations are used in clinical practice. The demand for extemporaneous solutions is attributed to several factors: the limited availability of registered pharmaceuticals, the restricted accessibility of pre-formulated cardioplegic solutions, and the development of personalized approaches to myocardial protection techniques. The conducted analysis allowed for the identification of common trends and difference, as well as the formation of an informed perspective (opinion) on the current status and prospects for development in this domain. In conclusion, the study underscores the critical importance of maintaining and developing pharmacy compounding practices, as well as the need to innovate new strategies to enhance the efficacy and safety of cardioplegic solutions.

Keywords: cardioplegia, cardioplegic solutions, extemporaneous preparation, pharmacological myocardial protection, the role of pharmacy manufacturing to healthcare