

ISSN 2308-1198

№ 1 ■ 2020

Том 8

РЕПРИНТНОЕ ИЗДАНИЕ



ЖУРНАЛ
ИМЕНИ
АКАДЕМИКА
Б.В. ПЕТРОВСКОГО

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Баяндин Н.Л.

Кристаллоидная гипотермическая и кровяная
нормотермическая кардиopleгия

Cesurg.ru



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Кристаллоидная гипотермическая и кровяная нормотермическая кардиоплегия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Баяндин Николай Леонардович –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий
5-м отделением кардиохирургии
ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»
(Москва, Российская Федерация)
E-mail: doctor@vipmedicina.ru

Баяндин Н.Л.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111539, г. Москва, Российская Федерация

Кровяная нормотермическая кардиоплегия демонстрирует преимущества перед кристаллоидной холодной кардиоплегией. Сравнению подвергали кристаллоидный раствор Кустодиол и инновационный кровяной нормотермический раствор Нормакор.

Цель – оценить эффективность и безопасность кровяного нормотермического кардиоплегического раствора Нормакор, используемого при операциях на открытом сердце, в сравнении с гипотермическим кристаллоидным кардиоплегическим раствором Кустодиол.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Нормакор в сравнении с препаратом Кустодиол. В исследование были включены 90 пациентов, которых рандомизированно распределяли в группы кардиоплегии Нормакором или Кустодиолом в соотношении 1:1. Из 90 пациентов исследование по протоколу завершили 85: 40 пациентов в группе Нормакора и 45 в группе Кустодиола. Для сравнительной оценки эффективности сопоставляли результаты клинических наблюдений при проведении операции и в послеоперационном периоде, показатели анализов артериальной и венозной крови, количество, длительность и тяжесть нежелательных явлений.

Результаты. При сопоставлении критериев эффективности показана разница между группами Нормакор и Кустодиол: остановка сердца через асистолию (не фибрилляцию) чаще наблюдалась в группе Нормакор ($p=0,032$), восстановление ритма самостоятельно без дефибрилляции чаще было в группе Нормакор ($p<0,0001$), кардиотоническая поддержка до вывода пациента в отделение реанимации требовалась реже в группе Нормакор ($p=0,045$). При анализе параметров артериальной и венозной крови показано, что при применении кардиоплегического раствора Нормакор метаболизм более физиологичен. По количеству, длительности, тяжести нежелательных явлений группы были сопоставимы. Препарат Нормакор показал свою хорошую переносимость и безопасность как в стандартных ситуациях, так и при развитии интраоперационных осложнений.

Заключение. Совокупность данных клинического исследования говорит о лучшей защите сердца препаратом Нормакор по сравнению с препаратом Кустодиол. В целом в клиническом исследовании препарат Нормакор продемонстрировал хорошую безопасность и переносимость, сопоставимую с данными, полученными в группе препарата Кустодиол. Препарат Нормакор показал свою хорошую переносимость и безопасность как в стандартных ситуациях, так и в случае развития интраоперационных осложнений. Нормакор следует применять не только в стандартных ситуациях, но и у пациентов с высоким риском интраоперационных осложнений как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и при наличии тяжелой сопутствующей патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Баяндин Н.Л. Кристаллоидная гипотермическая и кровяная нормотермическая кардиоплегия // Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 1. С. 80–89. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-80-89

Статья поступила в редакцию 26.11.2019. **Принята в печать** 05.02.2020.

Ключевые слова:

нормотермия,
кардиоплегия, ишемия,
аортокоронарное
шунтирование,
клиническое
исследование

Crystalloid hypothermic and blood normothermic cardioplegia

Bayandin N.L.

Municipal Clinical Hospital # 15 named after O.M. Filatov, 111539, Moscow, Russian Federation

Blood normothermic cardioplegia demonstrates advantages over crystalloid cold cardioplegia. The crystalloid solution Custodiol and the innovative Normacor blood normothermic solution were compared.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the normothermic blood cardioplegic solution Normacor used in open heart surgery in comparison with the hypothermic crystalloid cardioplegic solution Custodiol.

Material and methods. An open comparative study of the efficacy and safety of Normacor in comparison with Custodiol was conducted. The study included 90 patients who were randomized to the cardioplegia group by Normacor or Custodiol in a 1:1 ratio. Of 90 patients, 85 patients completed the study according to the protocol, 40 patients in the Normacor group and 45 patients in the Custodiol group. For a comparative assessment of efficacy, the results of clinical observations during operations and in the postoperative period, indicators of arterial and venous blood tests, the number, duration and severity of adverse events were compared.

Results. When comparing the performance criteria, the difference between the Normacor and Custodiol groups is shown: cardiac arrest through asystole (not fibrillation) was more often observed in the Normacor drug group ($p=0.032$), rhythm recovery on its own without defibrillation was more often in the Normacor drug group ($p<0.0001$), cardiotoxic support before the patient was taken to the intensive care unit was required less often in the Normacor drug group ($p=0.045$). When analyzing the parameters of arterial and venous blood, it was shown that the metabolism when using a cardioplegic solution Normacor is more physiological. In terms of quantity, duration, and severity of adverse events, the groups were comparable. The drug Normacor has shown its good tolerance and safety both in standard situations and in the case of intraoperative complications.

Conclusion. The totality of clinical trial data suggests a better protection of the heart with Normacor compared with Custodiol. Patient groups using Normacor and Custodiol were comparable in the number, duration, and severity of adverse events. In general, in a clinical trial, Normacor demonstrated good safety and tolerability, comparable to the data obtained in the Custodiol group of the drug. The drug Normacor has shown its good tolerance and safety both in standard situations and in the case of intraoperative complications. Normacor should be used not only in standard situations, but also in patients with a high risk of intraoperative complications, both from the cardiovascular system and in the presence of severe concomitant pathology.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bayandin N.L. Crystalloid hypothermic and blood normothermic cardioplegia. Clin Experiment Surg. Petrovsky J. 2020; 8 (1): 80–9. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-80-89 (in Russian)

Received 26.11.2019. **Accepted** 05.02.2020.

CORRESPONDENCE

Nikolai L. Bayandin – MD, Professor, Head of the 5th Department of Cardiac Surgery, Municipal Clinical Hospital # 15 named after O.M. Filatov (Moscow, Russian Federation)
E-mail: doctor@vipmedicina.ru

Keywords:

normothermia, cardioplegia, ischemia, coronary artery bypass grafting, clinical trial

В мировой практике при проведении хирургических операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения применяются два метода кардиopleгии: холодной и тепловой. Все зарегистрированные в Европе и США кардиоплегические растворы относятся к категории гипотермических. В Российской Федерации зарегистрированы гипотермические кардиоплегические растворы, относящиеся к категории кристаллоидных и коллоидных: Кустодиол (Германия)

и Консол (Россия). На момент проведения исследования в мире не существовало зарегистрированных растворов для кровяной тепловой кардиopleгии. В 2012–2014 гг. в ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» было проведено одобренное Минздравом России открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Нормакор (нормотермический кардиоплегический раствор, набор растворов для перфузий) в сравнении с препаратом Кустодиол

Таблица 1. Пол и раса пациентов в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Группа	Пол		Раса	
	М	Ж	европейская	другая
Нормакор	36	4	40	0
Кустодиол	35	10	44	1

Здесь и в табл. 2–4: $p > 0,05$.

(раствор для перфузий) при операциях аортокоронарного шунтирования.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность кровяного нормотермического кардиоплегического раствора Нормакор, используемого при операциях на открытом сердце, в сравнении с гипотермическим кристаллоидным кардиоплегическим раствором Кустодиол.

Материал и методы

В исследовании принимали участие пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий либо рубцовым постинфарктным поражением миокарда, сниженным коронарным и миокардиальным резервом. 90 пациентов, соответствующих критериям включения, были включены в исследование и рандомизированы в 2 группы кардиоплегии: Нормакором или Кустодиолом. Вследствие отзыва информированного согласия, противопоказаний к проведению операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и отклонений от протокола исследование завершили 40 пациентов в группе препарата Нормакор и 45 пациентов в группе препарата Кустодиол.

Пациентам было проведено АКШ в условиях искусственного кровообращения на остановленном сердце. Для сравнительной оценки эффективности между группами сопоставляли результаты следующих наблюдений при проведении операций: ответ на терапию (контролируемая остановка и восстановление ритма сердца на завершающем этапе операции); характер остановки и восстановления ритма сердца, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), применение кардиотонической терапии, длительность нахождения пациента в отделении реанимации, длительность пребывания в кардиохирургическом отделении (КХО), наличие послеоперационных изменений миокарда, головного мозга, оценка показателей артериальной и веноз-

ной крови. Для сравнительной оценки безопасности нежелательные явления (и серьезные нежелательные явления) в группах препаратов Нормакор и Кустодиол сопоставляли по частоте, длительности и степени тяжести. Сопоставление по качественным признакам проводили с использованием критерия Фишера, сопоставление непрерывных данных – с использованием критериев Стьюдента или Манна–Уитни с предварительной проверкой на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Никакие пропущенные данные не достраивали, в том числе отсутствующие данные по параметрам биохимии.

Исходные данные

При включении в исследование пациенты были распределены в группы Нормакор и Кустодиол в соотношении 1:1 (45:45). Исследование по протоколу завершили 40 пациентов в группе препарата Нормакор и 45 пациентов в группе препарата Кустодиол.

Пациенты в группах Нормакор и Кустодиол были сопоставимы по демографическим данным и исходному состоянию. Не зафиксировано статистически значимых отличий между группами по полу, расе, росту, возрасту и массе тела.

В отношении тяжести исходного состояния также не найдено статистически значимых различий между группами по функциональному классу стенокардии по классификации Канадской ассоциации сердца (ФК по CSS), по тяжести оперированных пациентов по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (тяжесть по NYHA), по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), степени поражения коронарного русла по данным коронарографии. Не найдено статистически значимых различий между группами по частоте распределения недостаточности кровообращения (по классификации М.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, аневризмы левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии миокарда, частоте гемодинамически значимых (>50%) поражений отдельных коронарных артерий (табл. 1–4).

Параметры операций

В целом группы Нормакор и Кустодиол были сопоставимы по объему проводимого вмешательства и технике проведения операций. В обеих группах операция АКШ выполнялась по стандартной методике. Применялся антеградный способ доставки

Таблица 2. Демографические данные пациентов

Группа	Возраст, годы		Рост, м		Масса тела, кг	
	средний	SD	средний	SD	средняя	SD
Нормакор (n=40)	59,85	6,03	1,718	1,707	85,23	16,55
Кустодиол (n=45)	58,76	6,10	0,064	0,073	84,73	14,33

Таблица 3. Тяжесть исходного состояния пациентов

Группа	ФК по CSS		Тяжесть по NYHA		ФВ ЛЖ		КА поражено (n)	
	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD
Нормакор (n=40)	2,9	0,44	2,1	0,67	54,63	6,99	3,9	1,45
Кустодиол (n=45)	3,0	0,56	2,156	0,64	54,89	9,10	4,24	1,25

Примечание. ФК – функциональный класс; NYHA – функциональная классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; КА – коронарная артерия; ФВ – фракции выброса; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 4. Тяжесть исходного состояния пациентов

Группа	НК (Стражеско–Василенко)		ИМ в анамнезе		Постинфарктная аневризма ЛЖ		Гипертрофия миокарда	
	I	II/IIA	нет	да	нет	да	нет	да
Нормакор	15	25	8	32	40	0	29	11
Кустодиол	15	29	8	37	43	2	28	17

Примечание. НК – недостаточность кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек.

кардиоплегического раствора, за исключением 1 пациента в группе Нормакор, которому осуществили антеретроградный способ доставки кардиоплегии. Сначала выполнялись дистальные анастомозы. Проксимальные анастомозы выполнялись после удаления поперечного зажима с аорты. Пациентам было установлено от 2 до 4 шунтов.

Значимым различием в методике проведения операции являлся температурный режим перфузии: нормотермия в случае Нормакор, гипотермия в группе Кустодиол. Это связано с механизмами действия препаратов.

Среди интраоперационных наблюдений (табл. 5) стоит отметить более предсказуемый характер и время остановки сердца в группе Нормакор (от 15 с до 3 мин) по сравнению с группой Кустодиол (от 25 с до 9 мин), хотя отличие по времени остановки сердца между группами не было статистически значимо. Статистически значимо различались группы по объему использованного препарата (среднее значение 596 мл в группе препарата Нормакор против 2056 мл в группе препарата Кустодиол – см. табл. 6, $p < 0,001$).

Результаты

При анализе результатов клинического исследования показано, что ответ на терапию препаратом Нормакор наступает так же часто, как и ответ на терапию препаратом Кустодиол. Характер остановки и восстановления сердечного ритма статистически значимо лучше при применении препарата Нормакор, а не препарата Кустодиол. Частота применения кардиотонической поддержки была статистически значимо ниже при использовании препарата Нормакор, а не препарата Кустодиол. Иными словами, по главным критериям оценки защиты сердца результаты в группе Нормакор оказались лучше, чем в группе Кустодиол.

Спонтанное восстановление работы сердца (табл. 7–8) в группе препарата Нормакор наступало в 39 случаях из 40 (97,5%) против 24/45 (53,3% случаев) в группе препарата Кустодиол ($***p < 0,001$; вычисленное значение $p < 0,0001$). В группе препарата Нормакор кардиотоническую терапию применяли в 19 из 40 случаев, т.е. в 47,5%, в группе препарата Кустодиол – в 32 из 45 случаев, т.е. в 71,1% ($*p < 0,05$; вычисленное значение $p = 0,0452$).

Таблица 5. Параметры операции

Показатель		Нормакор (n=40)		Кустодиол (n=45)		p	
Длительность операции, ч	Минимум	2,25		1,92			>0,05
	Среднее	SD	3,20	0,63	3,22	0,94	
	Максимум	5,67		7,33			
Длительность искусственного кровообращения, мин	Минимум	50		38		>0,05	
	Среднее	SD	71,70	12,81	72,13		21,42
	Максимум	93		155			
Длительность пережатия аорты (ишемии миокарда)	Минимум	27		21		>0,05	
	Среднее	SD	42,05	9,56	38,80		10,42
	Максимум	61		70			
Количество установленных шунтов	Минимум	2		2		>0,05	
	Среднее	SD	3,2	0,61	3,07		0,65
	Максимум	4		4			

Таблица 6. Интраоперационные наблюдения

Показатель		Нормакор		Кустодиол		p	
Время до остановки сердца, мин	Минимум	0,25		0,42			>0,05
	Среднее	SD	1,26	0,73	1,79	1,85	
	Максимум	3		9			
Объем использованного препарата, мл	Минимум	450		1000		<0,001	
	Среднее	SD	596,0	105,1	2056,0		323,7
	Максимум	900		3000			

Таблица 7. Критерии оценки защиты сердца в интраоперационном периоде, n (%)

Группа	Ответ на терапию		Остановка		Восстановление		Кардиотоническая поддержка	
	p>0,05		*p<0,05		***p<0,001		*p<0,05	
	да	нет	асистол.	фибрил.	спонт.	дефибрил.	нет	да
Нормакор	40 (100%)	0 (0%)	39 (97,5%)	1 (2,5%)	39 (97,5%)	1 (2,5%)	21 (52,5%)	19 (47,5%)
Кустодиол	45 (100%)	0 (0%)	37 (82,2%)	8 (17,8%)	24 (53,3%)	21 (46,7%)	13 (28,9%)	32 (71,1%)

Таблица 8. Критерии оценки защиты сердца в интраоперационном периоде

Группа	Восстановленный ритм		Состояние системы кровообращения	
	p>0,05		p>0,05	
	синусовый	другой*	удовлетворительное	другое
Нормакор	39	1	35	5
Кустодиол	44	1	39	6

Примечание. * – в группе препарата Нормакор – АВ-блокада, в группе препарата Кустодиол – узловой ритм.

По длительности ИВЛ найдено статистически значимое отличие между группами в пользу группы Нормакор (табл. 9).

Средняя длительность ИВЛ в группе препарата Нормакор составила 9,68 ч против 10,72 ч в группе препарата Кустодиол (*p<0,05; p=0,0376). По другим критериям послеоперационной эффективности и безопасности статистически значимых различий между группами Нормакор и Кустодиол не показано (табл. 10).

Следует отметить существенно более физиологичный метаболизм в интраоперационном периоде в группе препарата Нормакор (рис. 1, 2).

Подробный анализ приведен в табл. 11, 12.

Статистически значимая разница между группами по показателю pO₂ для артериальной крови на основном этапе операции вкупе с отсутствием такой разницы в венозной крови говорит о том, что в целом транспорт кислорода в группе Нормакор происходит более физиологично, кислород усва-

Таблица 9. Послеоперационные критерии оценки эффективности и безопасности

Группа	Длительность искусственной вентиляции легких, ч		В реанимации, сут		В стационаре, сут	
	*p<0,05		p>0,05		p>0,05	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Нормакор (n=40)	9,68	3,44	1,05	0,22	11,20	4,19
Кустодиол (n=45)*	10,72	4,07	1,51	3,28	11,91	7,40

* – кроме стационара, в стационаре 44 пациента из группы Кустодиол.

Таблица 10. Послеоперационные критерии оценки эффективности и безопасности

Группа	Послеоперационные изменения в				Признаки ишемии на ЭКГ после операции	
	миокарде		головном мозге			
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	нет	да	нет	да	нет	да
Нормакор	40 (100%)	0 (0%)	40 (100%)	0 (0%)	40 (100%)	0 (0%)
Кустодиол	44 (97,8%)	1 (2,2%)	44 (97,8%)	1 (2,2%)	44 (97,8%)	1 (2,2%)

ивается лучше, в более полном объеме, поскольку требуемое насыщение артериальной крови кислородом, регулируемое анестезиологом и перфузиологом, при нормотермии меньше, чем при гипотермии (табл. 13–16).

По ряду параметров интраоперационные отклонения были существенно меньше в группе Нормакор, в частности электролитный баланс у пациентов в группе Нормакор существенно более физиологичен, чем в группе кустодиол (табл. 17–22).

Так, по уровню K^+ отклонения от исходных значений на основном и завершающем этапах операции в группе Нормакор были выше (рис. 3, 4), чем в группе Кустодиол (разница между группами на этих этапах статистически значима – $***p < 0,001$ и $*p < 0,05$ соответственно). Это обусловливается механизмом действия препарата.

При этом важно отметить, что даже данный параметр сразу после окончания операции в группе Нормакор чаще был ближе к исходному уровню, чем в группе препарата Кустодиол. На данном этапе (сразу после операции) статистически значимых различий между группами по уровню K^+ уже не выявлено, однако отмечена статистически достоверная разница между начальным уровнем K^+ и уровнем K^+ сразу после операции в группе Кустодиол как в артериальной, так и в венозной крови ($**p < 0,01$). В группе Нормакор не отмечено значимой разницы между начальным и конечным уровнями K^+ .

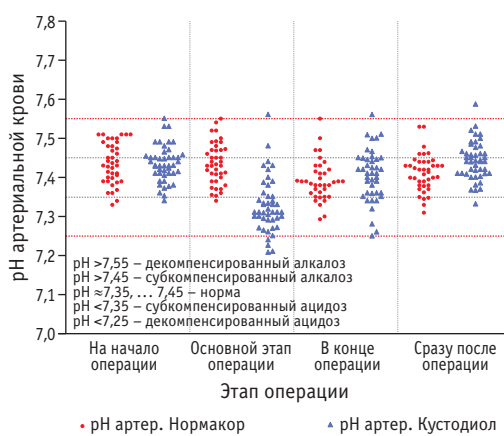


Рис. 1. Показатели pH артериальной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 1. Arterial blood pH in the Normacor and Custodiol drug groups

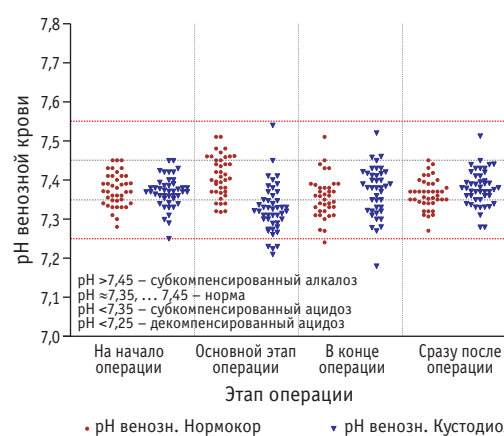


Рис. 2. Показатели pH венозной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 2. Venous blood pH in the Normacor and Custodiol drug groups

Таблица 11. pH артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p > 0,05$			$***p < 0,001$			$p > 0,05$			$**p < 0,01$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормакор	7,436	0,052	40	7,436	0,054	40	7,392	0,052	37	7,412	0,047	40
Кустодиол	7,434	0,046	45	7,327	0,070	45	7,406	0,067	42	7,442	0,049	45

Таблица 12. pH венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p > 0,05$			$***p < 0,001$			$p > 0,05$			$p > 0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормакор	7,375	0,042	40	7,409	0,053	40	7,356	0,053	37	7,364	0,039	40
Кустодиол	7,370	0,040	44	7,326	0,061	45	7,370	0,064	41	7,379	0,045	45

Таблица 13. pO_2 артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p > 0,05$			$*p < 0,05$			$p > 0,05$			$p > 0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормакор	248,0	101,3	40	303,4	50,97	40	264,5	72,25	37	174,4	67,66	40
Кустодиол	252,9	112,1	45	331,2	51,15	45	273,3	77,97	42	184,3	56,93	45

Таблица 14. pO_2 венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			$p>0,05$			$p>0,05$			$p>0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	41,81	6,83	40	46,04	8,08	40	43,46	5,19	37	39,90	4,65	40
Кустодиол	42,20	9,35	43	48,14	6,37	45	43,87	5,28	41	38,06	7,03	45

Таблица 15. pCO_2 артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			*** $p<0,001$			$p>0,05$			* $p<0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	34,44	4,39	40	37,47	4,15	40	39,95	4,89	37	36,74	5,22	40
Кустодиол	34,32	4,63	45	41,31	4,79	45	38,96	4,75	42	33,83	5,50	45

Таблица 16. pCO_2 венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			** $p<0,01$			$p>0,05$			$p>0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	43,22	5,46	40	41,87	4,91	40	46,01	5,14	37	44,79	4,80	40
Кустодиол	43,53	4,42	44	44,96	4,24	45	45,28	4,86	41	43,33	5,16	45

Таблица 17. Уровень K^+ артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			*** $p<0,001$			* $p<0,05$			$p>0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	3,82	0,42	40	6,22	0,96	40	5,42	1,08	37	3,92	0,53	40
Кустодиол	3,72	0,33	45	4,76	0,69	45	4,89	1,02	42	4,04	0,75	45

Таблица 18. Уровень K^+ венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			*** $p<0,001$			* $p<0,05$			$p>0,05$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	4,06	1,70	40	6,02	0,97	40	5,48	1,05	36	3,99	0,60	40
Кустодиол	3,69	0,36	44	4,66	0,71	45	4,89	0,99	41	4,14	0,74	45

Таблица 19. Уровень Na^+ артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	$p>0,05$			*** $p<0,001$			*** $p<0,001$			*** $p<0,001$		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
Нормагор	135,7	2,44	40	132,4	2,67	40	133,4	3,05	37	136,9	3,94	40
Кустодиол	134,9	3,19	45	118,1	7,58	45	127,8	5,56	42	132,9	4,74	45

Таблица 20. Уровень Na⁺ венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	<i>p</i> >0,05			*** <i>p</i> <0,001			*** <i>p</i> <0,001			*** <i>p</i> <0,001		
	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>
Нормакор	137,0	3,09	40	133,2	2,91	40	134,0	3,19	36	137,2	3,66	40
Кустодиол	136,2	3,15	44	121,7	6,45	45	128,3	5,49	41	133,9	4,93	45

Таблица 21. Уровень Ca²⁺ артериальной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	<i>p</i> >0,05			*** <i>p</i> <0,001			*** <i>p</i> <0,001			*** <i>p</i> <0,001		
	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>
Нормакор	1,05	0,12	40	1,09	0,07	40	1,09	0,10	36	1,07	0,13	40
Кустодиол	1,02	0,13	45	0,98	0,08	45	1,00	0,11	42	0,93	0,16	45

Таблица 22. Уровень Ca²⁺ венозной крови

Группа	На начало операции			На основном этапе операции			В конце операции			Сразу после окончания операции		
	<i>p</i> >0,05			*** <i>p</i> <0,001			*** <i>p</i> <0,001			** <i>p</i> <0,01		
	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>	Среднее	SD	<i>n</i>
Нормакор	1,05	0,17	40	1,10	0,07	40	1,09	0,17	36	1,08	0,14	40
Кустодиол	1,03	0,14	44	1,01	0,07	45	1,01	0,13	41	0,98	0,17	45

Аналогичная картина наблюдалась и по уровню других электролитов: Na⁺ и Ca²⁺ (рис. 5–8).

На основном и завершающем этапах, а также сразу после окончания операция разница между группами Нормакор и Кустодиол по уровням Na⁺ и для Ca²⁺ статистически значима как в артериальной, так и в венозной крови (уровни статистической значимости для различий между группами приведены в табл. 19 – 22), при этом внутри группы разница между начальным и конечным значением уровней Na⁺ и Ca²⁺ была статистически значима в группе Кустодиол (****p*<0,001 для Na⁺ в артериальной и венозной крови и для Ca²⁺ в артериальной крови, ***p*<0,01 для Ca²⁺ в венозной крови), в то время как в группе препарата Нормакор разница между начальными и конечными уровнями оказалась статистически значимой лишь для Na⁺ в артериальной крови (**p*<0,05), а это означает, что в группе Нормакор электролитный баланс артериальной и венозной крови к дооперационному уровню возвращается существенно лучше, чем в группе Кустодиол.

Сравнение данных безопасности в группах препаратов Нормакор и Кустодиол показало, что группы были сопоставимы по количеству, продолжительности и тяжести нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). При анализе данных безопасности статистически значимых различий не обнаружено. НЯ и СНЯ в ходе

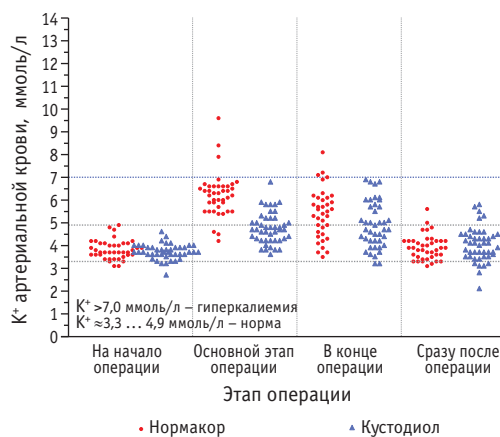


Рис. 3. Уровень K⁺ артериальной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 3. Indicators of K⁺ arterial blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

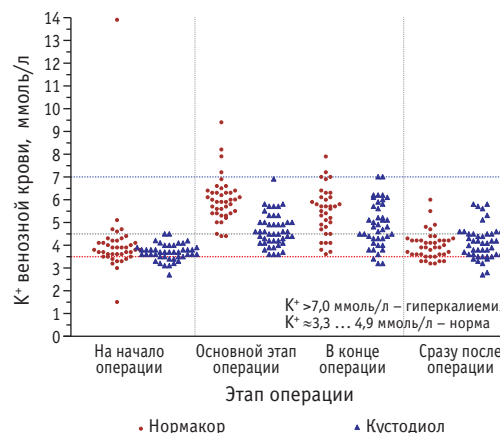


Рис. 4. Уровень K⁺ венозной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 4. Indicators of K⁺ venous blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

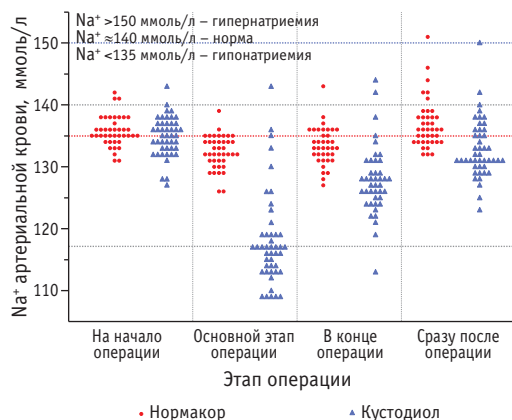


Рис. 5. Уровень Na^+ артериальной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 5. Indicators of Na^+ arterial blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

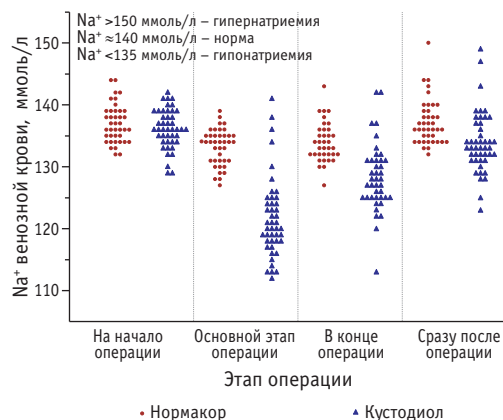


Рис. 6. Уровни Na^+ венозной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 6. Indicators of Na^+ venous blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

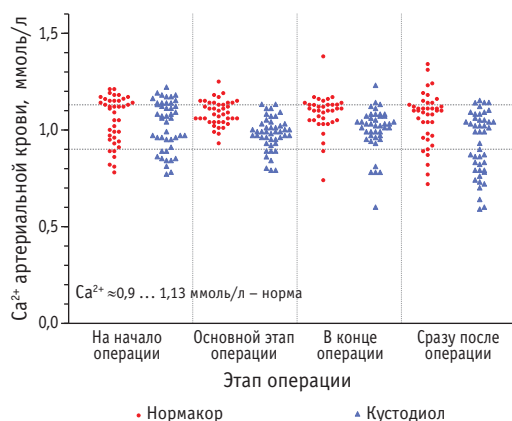


Рис. 7. Показатели Ca^{2+} артериальной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 7. Indicators of Ca^{2+} arterial blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

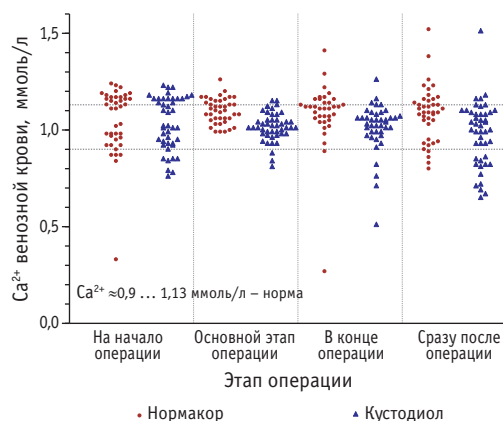


Рис. 8. Показатели Ca^{2+} венозной крови в группах препаратов Нормакор и Кустодиол

Fig. 8. Indicators of Ca^{2+} venous blood in the groups of drugs Normacor and Custodiol

Таблица 23. Анализ нежелательных явлений (НЯ) в послеоперационном периоде

Группа	НЯ	Серьезные НЯ	НЯ без лечения	НЯ с лечением	Степень		
					легкая	умеренная	тяжелая
Нормакор	91	9	33	58	46	48	6
Кустодиол	100	14	45	55	43	58	13

Примечание. Здесь и в табл. 24–26: $p > 0,05$.

Таблица 24. Анализ длительности нежелательных явлений (НЯ) в послеоперационном периоде

Группа	Длительность НЯ			Длительность СНЯ		
	среднее	SD	n	среднее	SD	n
Нормакор	3,96	4,53	100	10,56	10,58	9
Кустодиол	4,97	6,44	114	12,43	13,35	14

Таблица 25. Количество нежелательных явлений на 1 пациента (по степени тяжести)

Группа	Легкая		Умеренная		Тяжелая		Всего	
	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD
Нормакор (n=40)	1,15	1,58	1,20	1,20	0,15	0,53	2,50	2,11
Кустодиол (n=45)	0,96	1,19	1,29	1,55	0,29	0,73	2,53	2,67

Таблица 26. Количество серьезных нежелательных явлений на 1 пациента (по степени тяжести)

Группа	Умеренная		Тяжелая		Всего	
	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD
Нормакор (n=40)	0,18	0,45	0,05	0,32	0,23	0,53
Кустодиол (n=45)	0,11	0,38	0,20	0,59	0,31	0,67

клинического исследования, связанных с исследуемым препаратом Нормакор, не зарегистрировано (табл. 23–26).

Частота летальных осложнений в группе препарата Нормакор (0 летальных случаев из 40) была сопоставима с группой препарата Кустодиол (2 летальных случая из 45 пациентов). При анализе не выявлено статистически значимого различия ($p>0,05$).

Зарегистрированные НЯ и СНЯ не были связаны с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, поэтому на данный момент нет зарегистрированных данных, вызывающих опасение в отношении приема препарата Нормакор в дозировке, необходимой для выполнения операции в условиях искусственного кровообращения.

Результаты данного исследования позволили доказать эффективность и безопасность кардиоплегического препарата Нормакор, получить регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения в Российской Федерации.

Заключение

Совокупность данных клинического исследования говорит о лучшей защите сердца препаратом Нормакор по сравнению с препаратом Кустодиол.

- Характер остановки и восстановления сердечного ритма статистически значимо лучше при применении Нормакора, а не Кустодиола.
- Частота применения кардиотонической поддержки статистически значимо реже при применении Нормакора, а не Кустодиола.
- Метаболизм при Нормакоре более физиологичен, чем при Кустодиоле.

Группы пациентов на препаратах Нормакор и Кустодиол были сопоставимы по количеству, продолжительности и тяжести НЯ и СНЯ.

В целом в клиническом исследовании Нормакор продемонстрировал хорошую безопасность и переносимость, сопоставимую с данными, полученными в группе препарата Кустодиол. Нормакор показал свою хорошую переносимость и безопасность как в стандартных ситуациях, так и при развитии интраоперационных осложнений.

Нормакор следует применять не только в стандартных ситуациях, но и у пациентов с высоким риском интраоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы или при тяжелой сопутствующей патологии. Это позволяет в максимальной степени поддержать естественный и физиологичный метаболизм, а значит, наиболее адекватно защитить организм больного в условиях операционной и в ближайшем послеоперационном периоде.