



Новые возможности применения корректоров метаболизма в клинической практике

Д.м.н., профессор А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.А. Петрик,
О.Ю. Аристархова, Е.В. Адонина

В настоящее время в России высокая смертность населения является одной из наиболее сложных медико-демографических проблем. Это обусловлено не только высокой распространенностью, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и увеличением доли пожилых лиц и ассоциированных с возрастом сопутствующих состояний (Верткин А.Л. и соавт., 2009).

В настоящее время в России высокая смертность населения является одной из наиболее сложных медико-демографических проблем. Это обусловлено не только высокой распространенностью, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и увеличением доли пожилых лиц и ассоциированных с возрастом сопутствующих состояний (Верткин А.Л. и соавт., 2009).

Этот тезис наглядно иллюстрируется в структуре больных, поступающих в стационар с острыми хирургическими заболеваниями (ОХЗ) органов брюшной полости, доля которых в Москве ежегодно увеличивается на 3–5%. Справедливости ради следует отметить, что несмотря на сохраняющуюся тенденцию

к росту этих заболеваний, летальность при этом продолжает снижаться, что, безусловно, связано с современными возможностями диагностики и лечения, внедрением малоинвазивных оперативных вмешательств и специализации хирургической помощи.

В то же время летальность от сопутствующей патологии и прежде всего у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сохраняется высокой. Ситуация осложняется еще и тем, что у пожилых больных имеет место сочетание сразу двух или более сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Для описания этого феномена предложен термин полиморбидность – состояние, обусловленное множеством

патологических процессов (патоморфологических и патофизиологических), которые могут квалифицироваться как нозологические формы, синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы (Feinstein A.R., 1970; Akker M., Buntinx F., Knottnerus A., 1996; Yancik R., Ershler W., Satariano W., 2007). При ретроспективном анализе 3500 протоколов вскрытий умерших больных в многопрофильном стационаре в 2005–2007 гг. у 2751 (78,6%) была коморбидная патология. При этом несмотря на заболевания, составляющие коморбидность, причинами летальных исходов у них более чем в 90% случаях были острые и хронические сердечно-сосудистые заболевания (рис. 2).

Роль полиморбидности всегда отрицательная, как с клинической, так и с социальной точки зрения. Она утяжеляет течение ОХЗ, видоизменяет привычную клинику, осложняет и удлинняет по времени диагностику и лечение больных, способствует развитию послеоперационных и смертельных нехирургических осложнений (тромбозы и эмболии, острые эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, декомпенсация сердечной недостаточности,



гноино-септические процессы и др.). По нашим данным, 44,5% больных умирают от сочетания ОХЗ и ССЗ, 62,3% – от сердечной декомпенсации, каждый четвертый – от пневмонии, а каждый пятый – от острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта, осложненных желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК).

Полиморбидность нередко является причиной непрофильной госпитализации больных, низкой оперативной активности, увеличения затрат на диагностику и лечение заболеваний, длительности пребывания больных в стационаре. Так, в США примерно 80% расходов на медицинское обслуживание тратится на больных с четырьмя и более хроническими заболеваниями, а затраты на здравоохранение увеличиваются в геометрической прогрессии при увеличении количества заболеваний (Wolff J.L., Starfield B., Anderson G., 2002; Valderas J.M., 2009).

Итак, пожилой возраст больных с ОХЗ, наличие полиморбидной патологии и, прежде всего, кардиоваскулярной с полиорганными нарушениями обуславливает необходимость оптимизации фармакотерапии этих пациентов на всех этапах ведения.

Как хорошо известно, концепция ведения хирургического больного, поступающего в приемное отделение многопрофильного стационара, определяется тяжестью состояния и наличием показаний к экстренному или плановому оперативному пособию.

Задачи врача в пред- и послеоперационный периоды различны. Так, в предоперационный период терапевт с учетом полиморбидной патологии должен:

- 1) определить степень компенсации имеющихся полиорганных нарушений с акцентом на кардиоваскулярную патологию;
- 2) определить риск госпитальных и послеоперационных

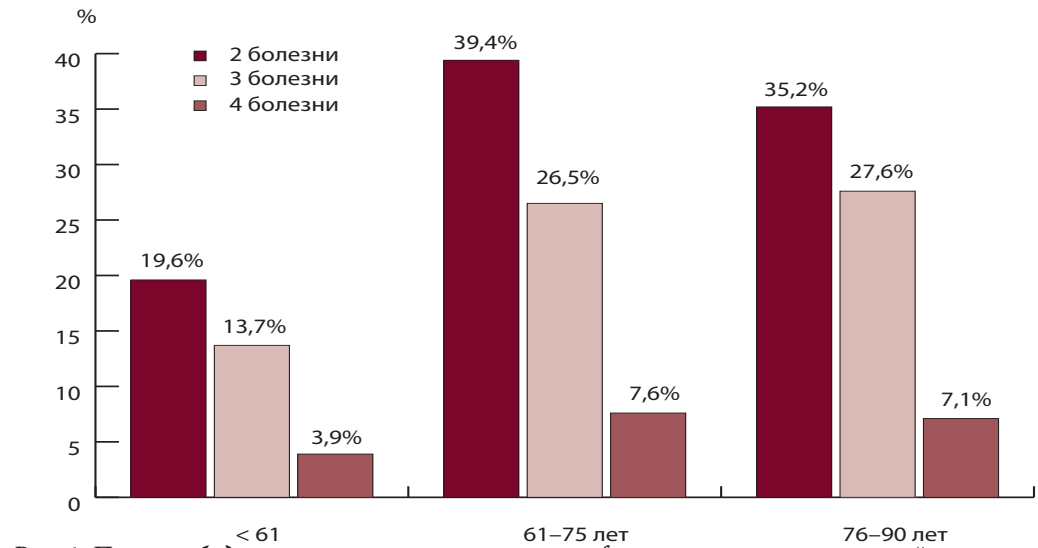


Рис. 1. Полиморбидность у пациентов в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи

- 3) своевременно назначить адекватную терапию или провести ее коррекцию в рамках предоперационной подготовки;
 - 4) совместно с анестезиологом определить метод обезболивания.
- В послеоперационном периоде задачи терапевта следующие:
- 1) при отклонениях в привычном течении послеоперационного периода (одышка, боли в области сердца, аритмия и др.) проведение дифференциального диагноза и терапии возникших осложнений;
 - 2) оценка возникшей декомпенсации сердечно-сосудистой патологии;
 - 3) определение общих рекомендаций (режим, диета, объем физических нагрузок)

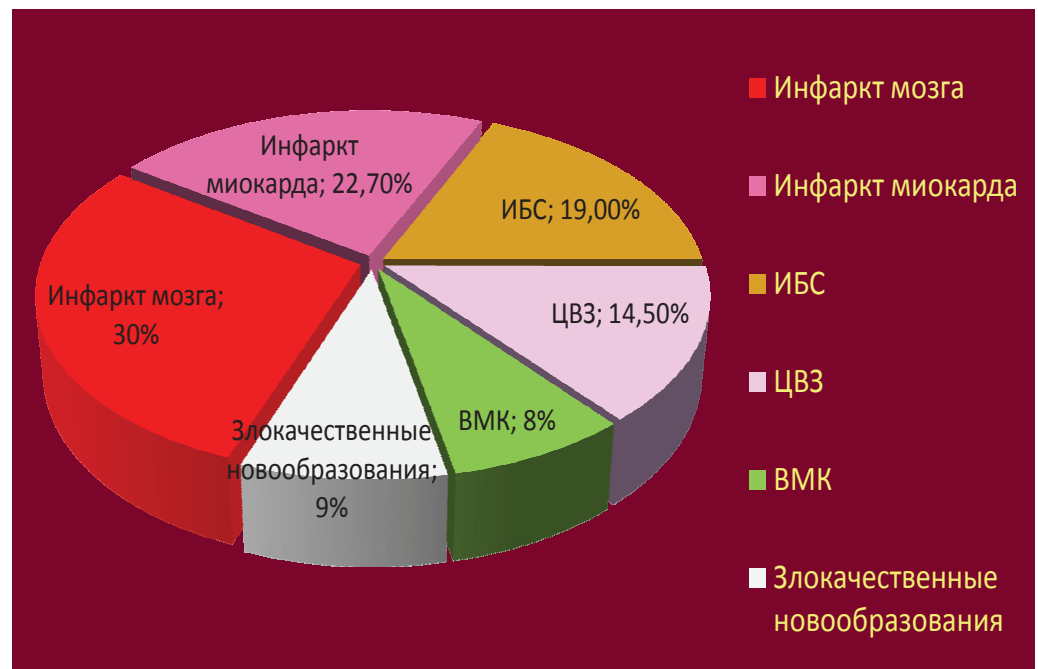


Рис. 2. Основные причины летальных исходов при полиморбидности



Таблица 1. Индекс полиморбидности (по Чарльсон)

Баллы	Заболевания
1	Инфаркт Застойная сердечная недостаточность Периферические заболевания артерий (атеросклероз сосудов н/конечностей) Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями Деменция ХОБЛ Язвенная болезнь Умеренное поражение печени (например, гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключаются) Умеренный диабет (без терминальных поражений внутренних органов; если корректируется только диетой, баллы не даются)
2	Перенесенный инсульт, гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Тяжелый диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый) Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются, полная ремиссия > 5 лет) Лейкемия Лимфомы
3	Тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД
Баллы	Возраст, годы
1	50–59
2	60–69
3	70–79
4	80–89

и лекарственной терапии, в том числе и при выписке пациента.

Эти задачи реализуются терапевтом во время осмотра всех больных, поступающих в хирургическое отделение, во время которого необходимо провести количественную оценку полиморбидной отягощенности, используя, например, шкалу

Чарльсона для прогнозирования риска неблагоприятного госпитального исхода у больного (табл. 1).

Итоговый балл показывает, во сколько раз риск развития госпитальных осложнений и неблагоприятный исход заболевания выше у больных с полиморбидной отягощенностью. Так, при сумме до 3 баллов индекс

полиморбидности (ИП) определяется как низкий, 3–6 баллов – умеренный, 7–9 баллов – высокий и более 9 баллов – очень высокий.

Затем на основании подсчитанного ИП совместно с хирургом определяется тактика ведения больного (оперативное лечение или консервативное ведение). У больных, которым

Таблица 2. Степени риска послеоперационных венозных тромбозмемболических осложнений (по С. Samata и М. Samata, 1999)

Риск	Факторы риска, связанные	
	с операцией	с состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин. (например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и др.)	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (например, холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутиация матки, артериальная реконструкция, чреспузырная аденомэктомия, остеосинтез костей голени и др.)	B. Возраст старше 40 лет Варикозные вены Прием эстрогенов Недостаточность кровообращения Постельный режим более 4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (6 недель)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (например, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, ампутиация бедра, протезирование суставов и др.)	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Паралич нижних конечностей Тромбофилии



Таблица 3. Риск сердечно-сосудистых осложнений (по Гольдману)

Признак	Характеристика	Балл	Вероятность осложнений (%)
Возраст	Старше 70 лет	5	
ИБС в анамнезе	ИМ в предшествующие 6 мес.	10	
Сердечная недостаточность	Ритм галопа или растяжение шейных вен	11	
Нарушения ритма сердца	Несинусовый ритм	7	
	Желудочковые экстрасистолы > 5 в 1 мин.	7	
Другие заболевания сердца	Выраженный стеноз аортального клапана	3	
Общее состояние	Любое из следующих:	3	
	PO ₂ < 60 мм		
	pCO ₂ > 50 мм рт. ст.		
	калий крови < 3 ммоль/л		
	остаточный азот крови > 50 ммоль/л		
Характер операции	постельный режим вследствие некардинальных причин		
	Операция на грудной клетке, в брюшной полости или на аорте	3	
	Экстренная операция	4	
Степень риска	I класс	0–5	1–8
	II класс	6–12	3–30
	III класс	13–25	14–38
	IV класс	> 25	30–100

показано оперативное лечение, терапевт, используя общепринятые шкалы, определяет прогноз возможных нехирургических осложнений в послеоперационном периоде. Среди них главное – риски сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений (табл. 2, 3).

После определения прогноза становится ясной и обоснованной необходимость профилактики этих осложнений по общепринятым позициям. Вместе с тем, современная клиническая особенность больных – полиморбидность – требует поиска лекарственных препаратов, влияющих не прицельно на один орган, а системно, на каждую клетку организма, испытывающую оперативный стресс. В настоящее время такие препараты существуют. Это корректоры метаболизма, способные предотвратить негативное воздействие

кислородного голодания на жизнеспособность клеток. Наиболее изученным в этом плане является Милдронат, который предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ в клетке путем переключения метаболизма для образования АТФ со свободных жирных кислот на использование глюкозы. Сегодня имеются убедительные доказательства эффективности Милдроната при ИБС, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, острых ишемических повреждений мозга.

В связи с такими теоретическими предпосылками мы решили посмотреть эффективность Милдроната у хирургических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике.

Цель исследования – определить эффективность Милдро-

ната в условиях оперативного стресса у хирургических больных с коморбидной, прежде всего карлиоваскулярной патологией для снижения частоты послеоперационных нехирургических осложнений.

Материалы и методы

В исследование были включены 99 больных, госпитализированных в отделение общей хирургии многопрофильной больницы скорой медицинской помощи города Москвы. Среди пациентов было 64 женщины и 35 мужчин, в возрасте $64,4 \pm 8,4$ лет, из них 39 были госпитализированы в плановом порядке, 60 – по экстренным показаниям. Основными причинами госпитализации в хирургический стационар были острый холецистит и панкреатит, соответственно в 47% и 18%, а также в 22% грыжа различной локализации (рис. 3).

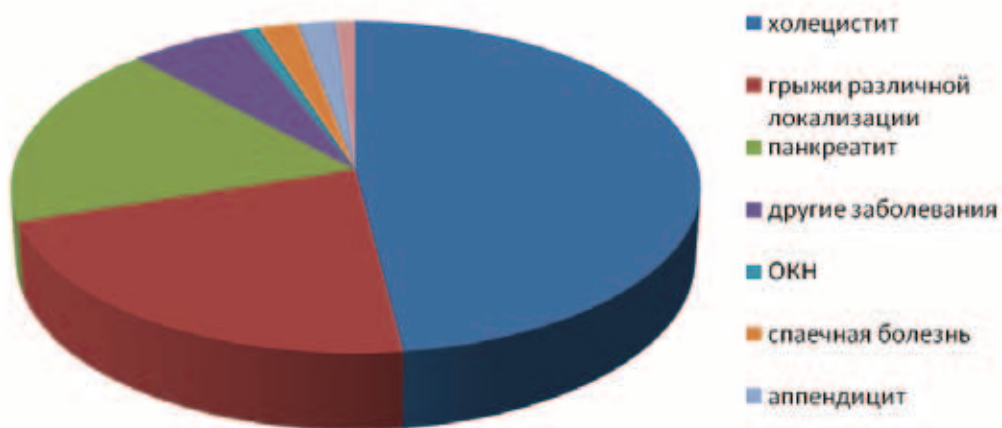


Рис. 3. Причины госпитализации в хирургический стационар

В течение 1–2 суток все пациенты были консультированы терапевтом, который диагностировал сопутствующую коморбидную патологию (рис. 4). Так, у большинства хирургических больных была диагностирована сердечно-сосудистая патология: у 81 больного – АГ, у 27 – хронические формы ИБС и у 10 – последствия перенесенного ОНМК. Среди пациентов с АГ 51 длительно страдают повышенным АД, а 30 (37,03%) болели менее 5 лет. При этом постоянную терапию амбулаторно получали

только 45 пациентов, а нерегулярно лечились 36 больных. 15 человек ранее переносили инфаркт миокарда, что доказывалось анамнестическими данными и рубцовыми изменениями на ЭКГ, в том числе у 7, по данным ЭхоКГ, были выявлены зоны гипо- и акинеза различной локализации. Клинические признаки сердечной недостаточности (СН) имели место у 17 больных, в том числе у 12 – ПА, у 3 – ПБ и у 2 – III стадии. 12 человек имели мерцательную аритмию. Амбулаторно только каждый

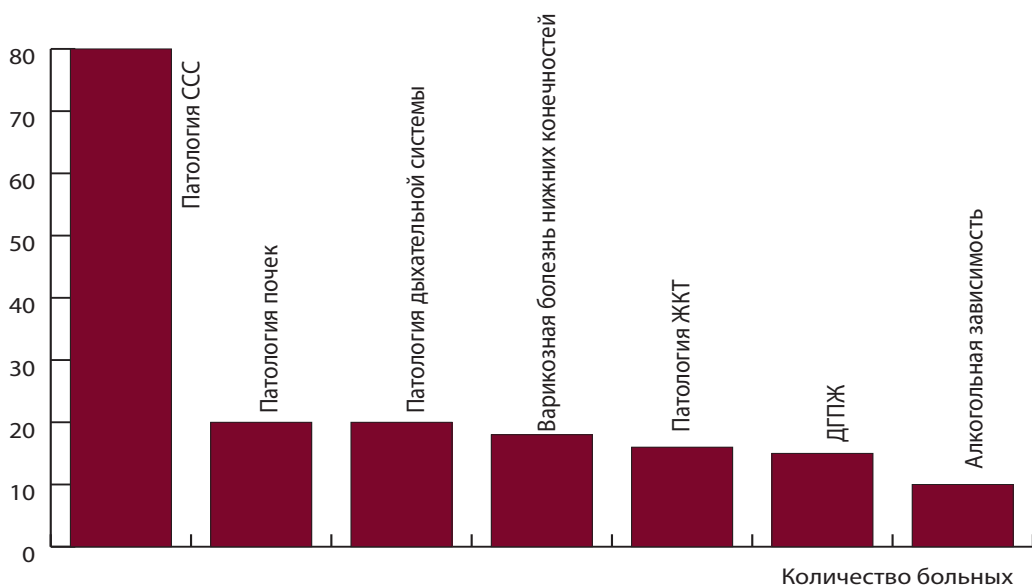


Рис. 4. Коморбидная патология у пациентов хирургического стационара

второй больной с хроническими формами ИБС получал препараты ацетилсалициловой кислоты, а каждый пятый – статины, несмотря на современные клинические рекомендации.

Фоном для ССЗ у большей половины были атеросклероз аорты и ее ветвей (53,5%), абдоминальное ожирение (56,6%) и в 23,2% – СД типа 2, причем у 15 больных в стадии субкомпенсации и у 5 – декомпенсации, в 3 случаях диабет был выявлен впервые в жизни.

Помимо ССЗ у 20 больных была ХОБЛ, у 19 – варикозная болезнь ног, у 14 – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 21 – мочекаменная болезнь. Злоупотребляли алкоголем 10 больных, курили – 23. Инвалидность имели 44 пациента, в том числе 5 – по онкологическому заболеванию, 39 – по сердечно-сосудистой патологии.

В анамнезе 71 пациент ранее уже переносил какое-либо оперативное вмешательство, из них 36,6% – более двух операций: аппендэктомия (34 больных), холецистэктомия (12), грыжесечение (11), резекция или экстирпация щитовидной железы (9), флебэктомия (5), гинекологические операции (11) и др.

27 больных поступило в хирургический стационар в удовлетворительном состоянии, 71 – средней тяжести и 1 – в тяжелом. Примерно в половине случаев тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей коморбидной патологией. Из поступивших больных 70 (70,7%) были прооперированы, в том числе в плановом порядке – 41, в экстренном – 26 и отсрочено – 3. Среди оперативных пособий на первом месте по частоте была выполнена холецистэктомия – 33 больных, 21 случай – грыжесечение, в 6 – операции по поводу кишечной непроходимости и спаечной болезни, в единичных наблюдениях ушивание перфоративной язвы желудка (2 случая), аппендэктомия (1), дренирование сальниковой сумки по поводу деструктивных



Таблица 4. Риски осложнений

Степень риска	Вероятность осложнений (%)	% больных
1	1–8	75,7% (53 чел.)
2	3–30	12,9% (9 чел.)
3	14–38	11,4% (8 чел.)
4	30–100	0%

Таблица 5. Характеристика больных, получавших Милдронат

Параметры	I группа (с Милдронатом)	II группа (без Милдроната)
Мужчины		
Возраст	20	15
	61,7 ± 7,7	68,5 ± 9,4
Женщины		
Средний возраст	41	23
	67,2 ± 9,1	67,1 ± 7,4
ГК при поступлении	6	6
Тахиформа МА	2	3
АД	135,6/83,9	134,2/81,5
ЧСС	75,6	81,5
Индекс Чарльсона: низкий	23	7
Умеренный	31	24
Высокий	5	6
Очень высокий	2	1
Риск ТЭЛА: умеренный	40	19
Высокий	4	7
Риск Гольдмана 1	25	14
Риск Гольдмана 2	17	6
Риск Гольдмана 3	2	6
Оперировано планово	28	13
Экстренные операции	16	9
Отсроченные операции	3	1
Консервативное лечение	15	14
Оценка после окончания курса Милдроната		
АД	127,6/76,4 мм рт. ст.	129,5/79,4 мм рт. ст.
ЧСС	72,3 в мин	77,6 в мин
ГК в послеоперационном периоде	0	3
Тахиформа МА	1	4
СН	3	7
Пневмония	3	5
Острые эрозии	1	3
Выписано	60 (98,3%)	28 (73,7%)
Перевод в терапию	1 (1,7%)	9 (23,7%)
Перевод в ОР (длительность госпитализации)	0	1 (5 к/д)
Перевод в КРО	1 (3 к/д)	0
Из них смерть	0	1
Длительность пребывания в стационаре (койко-день)	11,8	10,6



форм панкреатита (3), панкреатодуоденальная резекция (1) и диагностическая лапаротомия (4). Большая часть оперативных вмешательств (51) выполнялась под эндотрахеальным наркозом, эпидуральная анестезия использовалась у 11 больных, местное обезболивание – у 8.

У всех больных были посчитаны риски:

- 1) коморбидной отягощенности по Чарльсон – низкий индекс коморбидности имели 30 больных (30,3%), умеренный 55 (55,6%), высокий 11 (11,1%) и очень высокий 3 (3%);
- 2) тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде – 84,3% оперированных больных имели умеренный риск и только 15,7% больных – высокий;
- 3) сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде

Всем больным в соответствии с рисками проводилась профилактика нехирургических послеоперационных осложнений, методика которой описана выше. Часть больных в процессе подготовки к операции и в послеоперационном периоде получала Милдронат по схеме 500 мг на 200,0 мл 0,9% NaCl. Затем мы сравнили исходы в двух группах: I (n = 61), которым наряду со стандартной терапией был добавлен Милдронат и II (n = 38) – больные, получавшие стандартную терапию без Милдроната. Как видно из таблицы 5, обе группы оказались сопоставимы по полу, показателям гемодинамики при поступлении, индексу коморбидности по Чарльсон и послеоперационным рискам, а также срокам проведения операций. Несколько отличались группы по возрасту, во II группе средний возраст больных оказался несколько выше, чем в I.

Результаты

По окончании наблюдения в группе Милдроната показатели гемодинамики (АД, ЧСС) оказались в пределах референт-

ных значений, но ниже, чем при поступлении больных. В этой группе не было зарегистрировано ни одного гипертонического криза, в отличие от группы контроля, где были зарегистрированы гипертонические кризы у 3 больных, в том числе у 2 – при экстренной и отсроченной операции у пациентов с умеренным и высоким индексом коморбидности и у 1 больного с низким индексом по Чарльсон при плановом оперативном лечении.

На фоне приема Милдроната в послеоперационном периоде у больных с умеренным и высоким риском в 4 раза реже наблюдалась тахисистолическая форма мерцательной аритмии, симптомы СН и развитие острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ.

В группе Милдроната в 1,7 раза реже встречалась пневмония, причем это осложнение фиксировалось только после операций, выполненных в экстренном порядке, и у неоперированных больных с очень высоким риском при наличии СН.

Мы констатировали развитие осложнений преимущественно у больных с умеренным и высоким коморбидным индексом. Однако в основной группе кардиоваскулярные осложнения (гипертонический криз, СН, тахисистолия) встречались реже, чем в группе контроля. С учетом того, что в обеих группах проводилась одинаковая предоперационная подготовка и разница между группами состояла только в добавлении Милдроната, можно сделать вывод, что кардиопротекция была обеспечена именно Милдронатом.

У больных обеих групп с очень высоким риском несмотря на терапию Милдронатом мы не получили положительных результатов, что может объясняться очень маленькой выборкой больных, изначальной тяжестью их состояния в связи с тяжелой декомпенсацией основной и сопутствующей патологии.

Заключение

Таким образом, терапевтическая коморбидность у лиц хирургического стационара составляет более 50%. Среди больных, имеющих коморбидную отягощенность, преобладают пожилые пациенты с 4–5 заболеваниями, а лидером по частоте коморбидной патологии является патология сердца и сосудов – риск госпитальных осложнений, связанный с коморбидностью, увеличивается с возрастом, пропорционально количеству нозологических форм.

Возникновение нехирургических осложнений в послеоперационном периоде определяет более тяжелое течение послеоперационного периода, что удлиняет пребывание больного в хирургическом отделении (увеличение койко-дня и снижение оборота койки), а подчас и перевод в отделения реанимации и интенсивной терапии или профильные отделения терапевтического профиля. Так, при низком и умеренном индексе коморбидности 94% пациентов были выписаны из хирургического отделения, 6% были переведены в терапевтическое отделение. Тогда как при высоком индексе только 43% больных выписаны и 50% больных этой группы были переведены в терапевтическое отделение для продолжения лечения в связи с развитием нехирургических осложнений в послеоперационном периоде.

Проведение предоперационной подготовки больных способствовало уменьшению частоты обострений ССЗ в послеоперационном периоде. Применение Милдроната рекомендовано в качестве дополнительной цитопротективной и кардиометаболической терапии у хирургических больных с низким, умеренным и высоким рисками полиморбидной отягощенности, подвергшихся оперативному вмешательству. Это позволяет снизить число нехирургических осложнений, и прежде всего сердечно-сосудистых. ☺