

**А.Л. Вёрткин, Н.О. Ховасова\***

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

# КОМОРБИДНОСТЬ — НОВАЯ ПАТОЛОГИЯ. ТЕХНОЛОГИИ ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## Резюме

ФР являются пусковым механизмом, приводящим к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза клеток и формированию дефицита энергии. Этот универсальный механизм повреждения приводит к полисистемному поражению и обуславливает развитие коморбидной патологии. Патогенетически обоснованным является применение препаратов из группы корректоров метаболизма, одним из которых является Милдронат.

**Ключевые слова:** факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, корректоры метаболизма, Милдронат.

## Abstract

Risk factors are triggers that lead to oxidative stress, endothelial dysfunction, initiation of apoptosis and energy deficit. This universal mechanism of injury leads to polysystemic defeat and development of comorbide disease. Use of metabolic correctors (Mildronat, particularly) is pathogenetically justified.

**Key words:** risk factors, cardiovascular disease, comorbidity, metabolic correctors, Mildronat.

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ВМК — внутримозговые кровоизлияния, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения.

Демографическая тенденция в России характеризуется низкой продолжительностью жизни по сравнению со странами Европы — 72–74 года против 80–85 лет соответственно. В течение последних 22 лет в смертности населения преобладала мужская летальность, однако в 2010 г. женская смертность сравнялась с мужской, а с 2011 г. начала превалировать над ней (Информационный бюллетень ФБУЗ ЦГЭМ, 2011). Это подтверждают и данные анализа амбулаторных карт 418 больных, умерших за октябрь–декабрь 2011 г. вне стационаров в одном из округов Москвы. Оказалось, что причиной смерти 241 пациента (57,6%) явились сердечно-сосудистые заболевания. Среди них женщины составляли 66%. Сегодня мы говорим о новой тенденции: от ССЗ всё чаще умирают женщины. Каковы ещё особенности в современной клинике внутренних болезней? Их несколько: пристальное внимание к ФР, распространённость коморбидной патологии и необходимость в новых подходах к лечению коморбидных заболеваний.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА

Итак, ФР. В Англии, где продолжительность жизни людей в среднем составляет 80–85 лет, о ФР начина-

ют говорить в молодом возрасте. В среднем возрасте их начинают активно выявлять и корректировать: сначала немедикаментозными методами, а затем и с помощью лекарственных препаратов. В России, где продолжительность жизни населения на 7–10 лет меньше, отношение к ФР и их выявлению другое: ФР только констатируются и не предпринимается адекватных попыток для их коррекции. Однако и констатация проводится далеко не всегда. В 80% амбулаторных карт пациентов, умерших от ССЗ и имевших ФР их развития, не сказано об этих ФР ни разу. Почему? Потому что курение и злоупотребление алкоголем в России считаются вредными привычками, а не заболеваниями, а ожирение — косметическим дефектом. Возникает «стереотип необратимости»: есть ФР, но на него уже нельзя повлиять... Почему же такое пристальное внимание сегодня уделяется ФР? Наверное, потому, что они являются «началом конца» — механизмом для запуска патофизиологических процессов (стимуляция синтеза свободных радикалов, деструктивных медиаторов воспаления, снижение способности синтеза белков, дефицит ферментов цикла Кребса), приводящих к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза клеток и дефициту энергии. Этот универсальный механизм повреждения действует однотипно во всех органах

\*Контакты. E-mail: natashahov@mail.ru. Телефон: (495) 611-05-60

# МИЛДРОНАТ®

## мельдоний

Обладает мультифакторным действием:

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ**  
**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ**  
**АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ**



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии<sup>1, 2</sup>
- ★ Уменьшение неврологического дефицита<sup>3</sup>
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

## Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

[www.mildronat.ru](http://www.mildronat.ru)

Grindex

phs Фармстандарт

<sup>1</sup> Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. В. Дзерве, Ю.М. Поздняков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6)

<sup>2</sup> Влияние Милдроната® на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич, Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005; № 2, 37-42.

<sup>3</sup> Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната®. З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова, ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва; Фарматека, 2005, №13 (108) Кардиология, Неврология.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П N016028/02

Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01

Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

Реклама

ОАО «Фармстандарт»

Московская обл., г. Долгопрудный,

Лихачевский проезд, д. 5Б

Тел./факс: (495) 970-00-30, 32

и тканях (вызывает развитие кислородного голодания), что приводит к полисистемному поражению и обуславливает развитие полиморбидной патологии.

Сегодня с курением ассоциировано развитие кардио- и цереброваскулярных заболеваний, ХОБЛ, онкологических заболеваний различной локализации. Курение — новая болезнь XXI в., требующая медикаментозного лечения, что на практике почти не реализуется. Анализ 567 карт умерших в 2012 г. в одном из многопрофильных стационаров Москвы курящих пациентов показал 100% отсутствие лечения никотиновой зависимости, при том, что современный фармацевтический рынок предлагает достаточное количество никотинзамещающих препаратов.

С проблемой злоупотребления алкоголем дела обстоят не лучше. Как сказал известный английский писатель и государственный деятель XIX в. У. Гладстон: «Алкоголизм делает больше опустошения, чем три исторических бича вместе взятые: голод, чума и войны». Злоупотребление алкоголем также обуславливает развитие полисистемной патологии — алкогольной поливисцеропатии — гепатитов и цирроза печени, алкогольной кардиомиопатии, энцефалопатии, нефропатии, ХОБЛ. Однако анализ 2500 летальных случаев пациентов с алкогольной поливисцеропатией в многопрофильном стационаре Москвы за 5 лет (2007–2011 гг.) показал 100% отсутствие лечения хронической алкогольной интоксикации. В то же время алкогольная болезнь в последние годы занимает 7-е место среди самых частых причин смерти в Москве.

Ожирение является фоном, на котором развиваются не только кардио- и цереброваскулярные заболевания, но и ХОБЛ, сахарный диабет, ТЭЛА, циррозы печени. По данным Всемирной организации здравоохранения, до 60-ти лет доживают только 60% людей с избыточной массой тела, до 70-ти лет — лишь 30%, до 80-ти лет — всего 10%. При этом анализ карт пациентов, умерших в многопрофильном стационаре, показал отсутствие лечения этого грозного ФР. Таким образом, мы имеем парадокс: о ФР знают практически все, их легко выявить, но никто не стремится лечить их, что приводит к полиорганному поражению и формированию коморбидной патологии.

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Впервые определение ко- или полиморбидности дал американский учёный A.R. Feinstein в 1970 г., понимая под коморбидностью наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего

заболевания, и всегда отличается от него [7]. Сегодня термин «коморбидность» имеет множество синонимов: полиморбидность, мультиморбидность, полипатия, соболезненность, мультифакториальные заболевания, плюрипатология, двойной диагноз и др. Коморбидная патология широко распространена среди пациентов. Ретроспективный анализ 3500 протоколов аутопсий больных, проходивших лечение в отделениях терапевтического профиля в многопрофильном стационаре в 2005–2007 гг., показал наличие коморбидной патологии у 78,6%. Распространённость у женщин коморбидной патологии несколько чаще, по сравнению с мужчинами, — 82 и 72% соответственно.

В формировании полиморбидности можно выделить несколько периодов. В молодом возрасте имеются ФР, которые ещё не приводят к полиорганному поражению. С 45-ти до 60-ти лет эти ФР суммируются, появляются новые, начинает оказывать влияние биологический возраст и развиваются органические поражения — это период формирования полиморбидности. С 60-ти до 75–85-ти лет — период клинической прогрессии. В это время органические поражения начинают проявлять себя клинически в виде симптомов и синдромов определённых заболеваний с развитием в дальнейшем полиорганных нарушений, что может привести к летальному исходу.

Значение коморбидности условно можно разделить на 2 группы — это клиническая и экономическая составляющие. С точки зрения клинической, коморбидная патология утяжеляет течение основного заболевания, приводит к изменению привычной клинической картины, становится причиной развития смертельных осложнений и является независимым ФР летального исхода. Так, риск смерти у пациентов с двумя заболеваниями равен 5–10%, тогда как с 5 и более заболеваниями — возрастает до 70–80% [6, 8]. С точки зрения экономической составляющей, коморбидная патология увеличивает затраты на диагностику и лечение заболеваний, удлинит койко-день в стационаре и обуславливает низкую оперативную активность в хирургических отделениях. Так, 75% бюджета США на медицину тратится на больных с коморбидной патологией, а выплаты по медицинской страховке у пациентов с одним заболеванием составляет 211 долларов, с четырьмя и более — в сотни раз больше (13 973 долларов) [9]. Основными причинами летальных исходов при коморбидной патологии в 90% случаев являются острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний (рис. 1).

Таким образом, можно говорить, что ССЗ являются основой коморбидной патологии. Среди этих заболеваний преобладает гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, острый инфаркт миокарда, а также ОНМК и хроническая ишемия головного мозга. С этими заболеваниями наиболее

часто сочетаются ХОБЛ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы у мужчин, остеопороз, желчнокаменная болезнь, хронический пиелонефрит и анемия.

Возникает вопрос: как же правильно лечить столько заболеваний? Современный пациент вынужден принимать массу лекарственных препаратов, количество которых с возрастом неуклонно растёт (рис. 2).

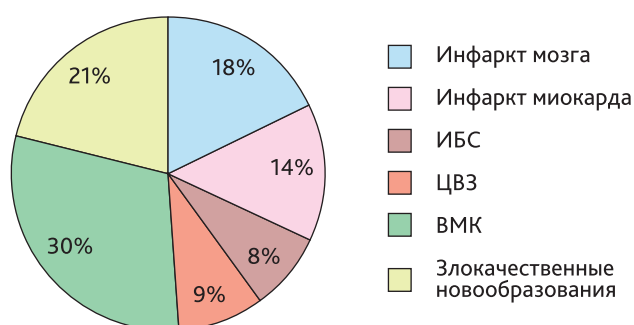
Количество лекарственных препаратов также возрастает в зависимости от числа заболеваний у пациента. При этом эффективность каждого препарата при увеличении их общего числа значительно уменьшается в связи с полипрагмазией. Действительно, пациент с коморбидной патологией принимает как минимум 3–4 сердечно-сосудистых препарата, гипогликемические средства при сахарном диабете, нестероидные противовоспалительные препараты, гастропротекторы, метаболические сосудистые препараты... Такое фармакологическое разнообразие приводит не только к полипрагмазии, но и нежелательным лекарственным явлениям и ятрогенной патологии. К примеру, из 1110 пациентов терапевтического стационара у 27% имело место повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в рамках лекарственного поражения печени.

Таким образом, ФР, коморбидная патология, полиорганность поражения, полипрагмазия — всё это обуславливает поиск способов повышения эффективности лечения, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в клетке. Из большого арсенала лекарственных препаратов сегодня к этому определению наиболее приближается группа корректоров метаболизма. А в этой фармакологической группе — препарат Милдронат благодаря своему механизму действия. Милдронат частично замедляет транспорт жирных кислот, уменьшает их окисление в условиях ишемии, в результате чего уменьшается потребность

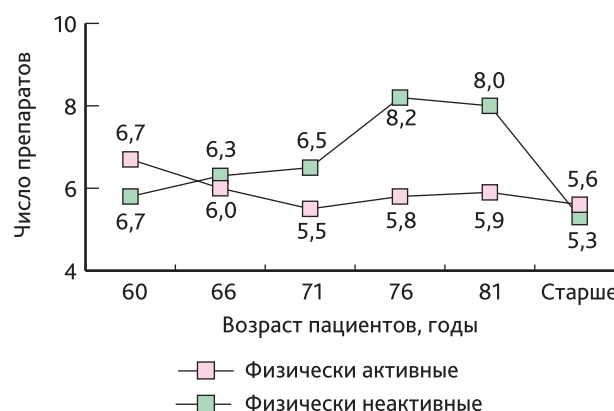
клетки в кислороде. Препарат способствует предотвращению накопления токсичных недоокисленных метаболитов жирных кислот (ацилкарнитина и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток [1]. Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота, что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции, эндотелиальной функции.

Таким образом, механизм терапевтического и защитного действия Милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях нехватки кислорода. Эти эффекты достигаются путём снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition, включение компенсаторных механизмов — тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза оксида азота, вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов. Все эти механизмы позволяют полноценно функционировать клетке в условиях гипоксии и ишемии. Сегодня Милдронат с успехом применяется совместно со стандартной терапией при ИБС, ХСН, хронической ишемии головного мозга и ОНМК [2–9].

Кроме того, Милдронат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активация же антистрессорных генов, способность производить дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность, позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками [10]. Благодаря подобному механизму действия Милдронат применяется так-



**Рисунок 1.** Причины летальных исходов у пациентов с коморбидной патологией



**Рисунок 2.** Количество препаратов, принимаемых пациентами ежедневно в зависимости от возраста



Таблица 1. Результаты применения Милдроната в комплексной предоперационной подготовке ( $M \pm m$ )

Исходы	Группа А (n = 80) с Милдронатом	Группа В (n = 80), контроль
Оперировано	58	50
Экстренно	18	17
Отсроченно	5	2
Планово	35	31
Оперативная активность	72,5%	62,5%
Осложнения в п/о периоде (всего)	6 (10,3%)	11 (19,2%)
Гипертонический криз	1	2
Пароксизм мерцательной аритмии	1	3
Острый коронарный синдром	0	1
Острые эрозии	1	2
Желудочно-кишечные кровотечения	0	0
Пневмония	2	2
Обострение хронического пиелонефрита	0	1
Длительность госпитализации	8,9 $\pm$ 3,4	10,6 $\pm$ 4,9

же при повышенном умственном напряжении, работе в экстремальных ситуациях.

Одной из ситуаций, когда организм испытывает большие нагрузки на все органы и системы, является оперативное лечение. Любая операция сопровождается операционной травмой и стресс-ответом на неё. Под операционным стрессом понимают совокупность патофизиологических процессов, вызванных изменениями метаболизма и иммунными реакциями, индуцированных оперативным вмешательством. Наркоз обуславливает развитие гипоксии в клетках и тканях. Таким образом, операция проводится в условиях изменённого метаболизма и гипоксии. А это именно те патофизиологические процессы, на которые действует Милдронат. Периоперационное использование Милдроната — это новые перспективы его применения. Нами было проведено исследование по эффективности Милдроната в комплексной терапии коморбидных пациентов, которым проводилось оперативное лечение. Пациентам, которым планировалось оперативное лечение, к стандартной предоперационной подготовке, был добавлен Милдронат в дозе 500 мг внутривенно капельно. Результаты этого исследования представлены в табл. 1.

В группе пациентов, получающих Милдронат, увеличилась оперативная активность на 10%, уменьшилось общее количество осложнений, преимущественно за счёт снижения частоты гипертонического криза, пароксизмов мерцательной аритмии и острых эрозий слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне дестабилизации ССЗ. Кроме того, снизилась длительность госпитализации пациентов в хирургическом стационаре с 10,6 до 8,9 койко-дней. Таким образом, учитывая клиническую и экономическую эффективность, необходимо рекомендовать Милдронат в качестве дополнительного компонента в периоперационной подготовке коморбидных пациентов.

### Список литературы

1. Калвинш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002.
2. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 12–15.
3. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. 2004. № 5. С. 304–307.
4. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // Российский кардиологический журнал. 2009. № 4. С. 54–62.
5. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Терапевтический архив. 1999. № 8. С. 10–12.
6. Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // J. Clin. Epidemiol. 1998. Vol. 51. P. 367–375.
7. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J. Chron. Disease. 1970. Vol. 23, № 7. P. 455–468.
8. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Ann. Fam. Med. 2005. Vol. 3. P. 223–228.
9. Fortin M., Stewart M., Poitras M-E., Almirall J., Maddocks H. Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology // Ann. Fam. Med. March/April 2012. Vol. 10, № 2. P. 142–151.
10. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E. et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart // Life Sci. 2008. Vol. 83. P. 613–619.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании ОАО «Фармстандарт».