

Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака

В. Н. Дербугов, А. Л. Потапов, В. И. Потиевская, Я. М. Хмелевский

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба —
филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России,
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д.4

Exogenous Phosphocreatine Application in Elderly and Senile Patients Operated for Colorectal Cancer

Viktor N. Derbugov, Alexander L. Potapov, Vera I. Potievskaya, Yakov M. Khmelevski

A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center, National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia,
4 Korolev Str., Obninsk 249036, Russia

Цель: оценка эффективности применения экзогенного фосфокреатина (ЭФКр) у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака.

Материал и методы. 80 пациентов с обычным ведением периоперационного периода (1 группа) и 56 пациентов, у которых обычное ведение было дополнено назначением ЭФКр. В обеих группах оценены частота осложнений и длительность госпитализации после операции.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений была ниже в группе 2 — 7,2% против 35% ($p=0,001$; ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,07–0,49), преимущественно за счет уменьшения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности анастомозов. Длительность госпитализации после операции также была ниже во 2 группе.

Заключение. Применение ЭФКр может быть эффективной мерой для снижения частоты послеоперационных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак; хирургия; экзогенный фосфокреатин

Objective: to evaluate the efficacy of exogenous phosphocreatine (EPCr) application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer.

Material and methods. 80 patients with routine perioperative management (Group 1) and 56 patients in whom routine perioperative management was supplemented with EPCr administration (Group 2). Postoperative morbidity and duration of hospitalization after surgery have been assessed in both groups.

Results. Postoperative morbidity was lower in Group 2: 7.2% vs. 35% ($P=0.001$; OR=0.18; 95% CI: 0.07–0.49), mainly due to decreasing the incidence of acute coronary syndrome and anastomotic leakage. The duration of hospitalization after surgery was lower in Group 2 as well.

Conclusions. Application of EPCr might be an effective measure to decrease the postoperative morbidity in elderly and senile patients with colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; surgery; exogenous phosphocreatine

DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-38-45

Введение

Колоректальный рак является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста [1]. В последнее десятилетие постоянно растет число пациентов старшей возрастной группы, которые подвергаются хирургическим вмешательствам по поводу этого заболевания.

Introduction

Colorectal cancer is a most frequent oncologic disease, especially among elderly and senile patients [1]. In recent decades, the number of aged patients undergoing operative interventions for this disease has been continuously growing.

One of the ways to improve the quality of colorectal cancer operative treatment is to improve the perioperative management of patients. Hemicolectomies, sigmoid

Адрес для корреспонденции:

Виктор Дербугов
E-mail: derbug@mail.ru

Correspondence to:

Viktor Derbugov
E-mail: derbug@mail.ru

Одним из путей повышения качества хирургического лечения колоректального рака является усовершенствование периоперационного ведения пациентов. Гемиколэктомии, резекции сигмовидной кишки, резекции и брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки относятся к операциям высокой степени травматичности, поэтому обеспечение безопасности пациентов при данном виде хирургических вмешательств является актуальной задачей современной анестезиологии. Известно, что частота осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу колоректального рака составляет по данным разных авторов от 44 до 69% и повышается с увеличением возраста [2, 3]. При этом риск развития осложнений в периоперационном периоде увеличивается при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [4–6]. Для пациентов старших возрастных групп указанная проблема имеет особое значение за счет повышения частоты встречаемости как онкологических, так и кардиологических заболеваний.

Особенности ведения периоперационного периода при сопутствующей кардиологической патологии разработаны и изложены в соответствующих клинических рекомендациях у нас в стране и за рубежом [7, 8]. Однако тот факт, что средний возраст населения в большинстве развитых стран мира неуклонно возрастает, заставляет искать новые пути снижения числа осложнений у пациентов старших возрастных групп, в том числе со стороны сердца.

Перспективным подходом к решению проблемы защиты миокарда в периоперационном периоде является повышение энергетического обеспечения кардиомиоцитов за счет применения экзогенного фосфокреатина (ЭФКр) [9]. Данные недавнего мета-анализа Landoni G. и соавт. (2016) свидетельствуют, что его назначение сопровождается повышением краткосрочной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью и в кардиохирургии. Среди важных вторичных конечных точек также указывается позитивное влияние препарата на частоту аритмий, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и динамику специфических ферментов у кардиохирургических пациентов [10]. Мы предполагаем, что подобные эффекты ЭФКр могут оказать положительное влияние на течение послеоперационного периода у пациентов старших возрастных групп при некардиохирургических операциях высокой травматичности.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности периоперационного применения экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака.

colectomies, rectum and abdominoperineal resections are highly traumatic operations; hence, ensuring the patient's safety at this kind of operative interventions is a critical task of contemporary anesthesiology. It is known that the incidence of complications in elderly patients operated for colorectal cancer is 44 to 69% according to different authors and increases with the age [2, 3]. The risk of complications during the perioperational period grows if there is a concomitant cardiovascular and cerebrovascular pathology [4–6]. For aged patients, this problem is particularly critical due to increased incidence of both oncological and cardiologic diseases.

The specifics of perioperational management in case of a concomitant cardiologic pathology have been developed and worded in respective clinical recommendations both in this country and abroad [7, 8]. However, the fact that the mean age of population steadily increases in the majority of developed countries of the world makes on finding new ways of decreasing incidence of complications in elderly patients, including cardiac complications.

A promising approach to address the issue of myocardium protection during the perioperational period is to increase the energy supply to cardiomyocytes through application of exogenous phosphocreatine (EPCr) [9]. Recent meta-analysis by Landoni G. et al. (2016) evidences that its prescription is accompanied with increase of short-term survival of patients with ischemic heart disease (IHD), chronic heart insufficiency, and in cardiosurgery. Among important secondary endpoints, the drug's positive effect on frequency of arrhythmia, left ventricular ejection fraction (LVEF), and dynamics of specific enzymes in cardio-surgical patients are noted [10]. We assume that such effects of EP may render positive influence on the course of postoperative period in elderly patients during highly traumatic non-cardiosurgical operations.

The objective of this study is to evaluate efficacy of exogenous phosphocreatine (EPCr) application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer.

Materials and Methods

The topic of this study is included in public assignment No.11505610009 and approved by the local Ethics Committee. An open cohort prospective non-randomized study was carried out that comprised 136 patients operated for colorectal cancer in A. Tsyb NMRRC since 2008 until 2013.

The inclusion criteria were:

- age 66 years and older;
- at least a 5-year anamnesis of a concomitant cardiac pathology;
- systematic administration of cardiac drugs that does not require correction prior to an operative treatment;
- compensation of concomitant cardiovascular diseases.

The exclusion criteria was type II diabetes mellitus.

Материал и методы

Тема данного исследования включена в государственное задание №11505610009 и одобрена локальным этическим комитетом. Провели открытое когортное проспективное нерандомизированное исследование, в которое включили 136 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака в МРНЦ им. А. Ф. Цыба с 2008 по 2013 годы.

Критериями включения были:

- возраст 66 лет и старше;
- анамнез сопутствующей кардиальной патологии не менее 5 лет;
- систематический прием кардиотропных препаратов, не требующий проведения коррекции перед оперативным вмешательством;
- компенсация сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерием исключения был сахарный диабет II типа.

Всех пациентов разделили на 2 группы: группа 1 ($n=80$) — стандартное ведение периоперационного периода, группа 2 ($n=56$) — стандартное ведение, дополненное применением ЭФКр («Неотон», AlfaWassermann, Италия). В обеих группах перед операцией провели эхокардиографическое исследование и холтеровское мониторирование ЭКГ, оценили риск развития кардиологических осложнений по шкале Lee [7, 11]. Все операции выполнили под общей комбинированной эндотрахеальной анестезией (севофлюран, фентанил) с миорелаксантами и ИВЛ. Индукцию осуществляли внутривенно пропофолом в дозе 0,9–1,3 мг/кг и фентанилом в дозе 1,6–1,9 мкг/кг. Для поддержания анестезии использовали внутривенно фентанил в дозе 1,3–1,7 мкг/кг/ч, ингаляционно севофлюран в концентрации 0,8–1,2 МАК, в качестве миорелаксанта применялся тракриум в дозе 0,2–0,4 мг/кг/ч. Используемые нами методы поддержания анестезии не требуют подробного изложения, так как подробно описаны в практических руководствах по анестезиологии [12]. ЭФКр применяли внутривенно по следующей схеме: 2 г/сут. 5 дней до операции, 4 г во время операции, 2 г/сут. 3 дня после операции. Данную схему разработали с учетом литературных данных: доза вводимого препарата была меньше, чем при ряде кардиохирургических вмешательств с ИК [13–16] и сопоставима с дозой, вводимой при протезировании клапанов без ИК, лечении инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов [17, 18].

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, физикальному статусу и характеру выполненных операций (табл. 1).

Проведенное предоперационное обследование (табл. 2) не выявило значимого различия в распределении больных по тяжести сопутствующей патологии. Наиболее распространенной сопутствующей патологией в данных группах сравнения являлась артериальная гипертензия.

В послеоперационном периоде фиксировали клинически значимые осложнения, которыми считали состояния, повлиявшие на длительность госпитализации, потребовавшие дополнительных лечебных мероприятий или приведшие к летальному исходу.

All patients were split into 2 groups: Group 1 ($n=80$) — standard perioperative management, Group 2 ($n=56$) — standard management supplemented with EPCr (Neoton, AlfaWassermann, Italy). In both groups, the operation was preceded by echo-cardiography and Holter ECG monitoring, and Lee assessment of the risk of cardiologic complications [7, 11]. All operations were done under general combined endotracheal anesthesia (Sevoflurane, Fentanyl) with muscle relaxants and ALV. Induction was made using Propofol 0.9–1.3 mg/kg i.v. and Fentanyl 1.6–1.9 µg/kg i.v. Anesthesia was maintained with Fentanyl 1.3–1.7 µg/kg/hr i.v., Sevoflurane by inhalation at minimal alveolar concentration 0.8–1.2; as a muscle relaxant, Tracrium 0.2–0.4 mg/kg/hr was used. The methods that we used to maintain anesthesia do not require expansion since they are detailed in anesthesiology practice guidelines [12]. EPCr was administered intravenously as follows: 2 g/d 5 days before operation, 4 g during operation, 2 g/d 3 days after operation. This regimen was developed by the authors taking into account data from literature: the administered drug dose was smaller than in a number of cardiosurgical treatments with IVC [13–16] and comparable to the dose administered during valve replacement without IVC, treatment of myocardium infarction and chronic heart insufficiency in elderly patients [17, 18].

The groups of patients were comparable by sex, age, physical status, and nature of surgeries performed (Table 1).

Pre-operative screening (Table 2) found no significant difference in the distribution of patients by concomitant pathology severity. Arterial hypertension was the most common comorbidity in the compared groups.

During the post-operative period, record was taken of clinically significant complications, which were conditions that affected inpatient hospitalization period, required additional treatment measures, or had lethal outcome.

Statistic processing of the data obtained was conducted using STATISTICA 6.0 and MedStat 4 software. In case of normal distribution of data, the findings were reported as $M \pm m$ and reliability of differences in the groups was assessed by Student's t-test for independent samples. In case of other data distribution than normal, non-parametric statistics (F-test) was used. Odds ratios (OR) were calculated for occurrence of an adverse event (complication), as well as the number of patients who needed treatment to prevent one case of complications (NNT — number need to treat) with 95% confidence intervals (CI). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

In the course of the study, findings were obtained, which evidenced that perioperative EPCr application in elderly patients operated for colorectal cancer could affect the incidence of complications, what's more — not only cardiovascular (Table 3).

The total incidence of complications and mortality in Group 1 corresponded to average figures for elderly patients operated for colorectal cancer [2–5]. The reasons for lethal outcome in that group were acute myocardium infarction and peritonitis at the background of anastomotic leakage.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов и сведения о выполненных оперативных вмешательствах.**Table 1. Clinical Characteristics of Study Patients and Surgeries Performed.**

Index	Values of index in groups	
	1 st	2 nd
Number of patients, <i>n</i>	80	56
Sex, M/F	29/51	17/39
Mean age, years (<i>M±m</i>)	72.4±0.55	78.06±0.58
Lee index, points (<i>M±m</i>)	2.48±0.1	2.98±0.09
LVEF, % (<i>M±m</i>)	63.82±0.98	65.5±0.92
Laparoscopic/open operations, <i>n</i>	45/35	30/26
Hemicolectomy, <i>n</i>	29	28
Sigmoid colectomy, <i>n</i>	21	8
Rectum resection, <i>n</i>	25	18
Abdominoperineal resection, <i>n</i>	5	2

Примечание. Index – показатель; Values of index in groups – значение показателя в группах; Number of patients – число пациентов; Sex, M/F – пол, М/Ж; Mean age, years – средний возраст, годы; Lee index, points – индекс Lee, баллы; LVEF – ФВЛЖ; Laparoscopic / open operations – лапароскопические / открытые операции; Hemicolectomy – гемиколэктомии; Sigmoid colectomy – резекции сигмовидной кишки; Rectum resection – резекции прямой кишки; Abdominoperineal resection – брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки.

Таблица 2. Выявленная патология сердечно-сосудистой системы.**Table 2. Diagnosed Cardiovascular Pathology.**

Cardiovascular pathology	Number of patients with recorded complications in groups, (%)	
	1 st , <i>n</i> =80	2 nd , <i>n</i> =56
IHD, effort angina FC 2(CCS)	30 (38)	25 (45)
IHD, effort angina FC 3(CCS)	3 (4)	5 (9)
IHD, postinfarction cardiosclerosis	3 (4)	8 (14)
CHD – FC 2 (NYHA)	17 (21)	20 (36)
CHD – FC 3 (NYHA)	4 (5)	5 (9)
Hypertensive disease	52 (65)	44 (79)
Atrial fibrillation, permanent	9 (11)	8 (23)
Changes on Echo-CG EF less than 50%	5 (6)	6 (11)

Примечание. Cardiovascular pathology – патология сердечно-сосудистой системы; Number of patients with recorded complications in groups – число пациентов с зафиксированными осложнениями в группах; IHD, effort angina FC – ИБС, стенокардия напряжения ФК; postinfarction cardiosclerosis – постинфарктный кардиосклероз; CHD – ХСН; Hypertensive disease – гипертоническая болезнь; Atrial fibrillation, permanent – фибрилляция предсердий, постоянная форма; Changes on Echo-CG – изменения при Эхо КГ; EF less than – ФВ менее.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 6.0 и MedStat 4. При нормальном распределении данных результаты представляли в виде $M \pm m$, достоверность различий в группах оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. При распределении данных, отличном от нормального, использовали непараметрические статистические методы (критерий Фишера). Рассчитали значения отношения шансов (ОШ) наступления неблагоприятного события (осложнения), а также число пациентов, которых нужно пролечить для предотвращения одного случая осложнений (NNT – number need to treat) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе настоящего исследования получили результаты, свидетельствующие о том, что применение ЭФКр в периоперационном периоде у по-

In total, 17 coronary events were recorded: 14 in the control and 3 in the study group. Asymptomatic myocardium ischemia that rendered no influence on treatment tactics or inpatient period duration was recorded on ECG in 7 patients of the control group and 3 patients of the study group. Acute coronary syndrome developed in 6 patients of the control group during the first postoperative 24 hrs.: 4 cases – unstable angina; 2 cases – acute myocardium infarction, one of them had a lethal outcome. In one case, acute myocardium infarction developed on day 4 after the patient was discharged from the hospital (perioperative day 12) and ended lethally. In general, coronary events related to myocardium ischemia were recorded in 17% in the control group versus 5 % in the study group ($P=0.06$, F-test). Mortality due to surgical complications was 0.74%, mortality due to coronary complications was 1.47%, and postoperative mortality amounted to 2.21%.

Cardioprotectors

Таблица 3. Структура клинически значимых осложнений у обследованных пациентов.
Table 3. Structure of Clinically Significant Complications in Examined Patients.

Complications	Number of complications in groups, n (%)		P (F-test)
	1st	2nd	
Acute coronary syndrome	7 (8.7)	0	0.0412
Asymptomatic myocardial ischemia (according to ECG on p/o day 1)	7 (8.7)	3 (5.4)	0.52
Thromboembolic complications	2 (2.5)	0	0.51
Anastomotic leakage	6 (7.5)	0	0.042
Postoperative delirium	6 (7.5)	1 (1.8)	0.24
Total	28 (35)	4 (7.1)	0.0002
Lethal outcome	3 (3.8)	0	0.27

Примечание. Complications – осложнения; Number of in groups – число в группах; Acute coronary syndrome – острый коронарный синдром; Asymptomatic myocardial ischemia (according to ECG on p/o day 1) – бессимптомная ишемия миокарда (по данным ЭКГ в 1 п/о сутки); Thromboembolic complications – тромбоемболические осложнения; Anastomotic leakage – несостоятельность анастомоза; Postoperative delirium – послеоперационный делирий; Total – всего; Lethal outcome – летальный исход; F-test – критерий Фишера.

жилых пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака, может влиять на частоту осложнений, причем не только со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Общая частота осложнений и летальность в группе 1 соответствовали средним показателям у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированным по поводу колоректального рака [2–5]. Причинами летальных исходов в данной группе были острый инфаркт миокарда и перитонит на фоне несостоятельности межкисечного анастомоза.

В целом зафиксировали 17 случаев коронарогенных событий – 14 в контрольной и 3 в основной группе. Бессимптомную ишемию миокарда, не повлиявшую ни тактику лечения ни на продолжительность пребывания в стационаре, зафиксировали на ЭКГ у 7-ми пациентов контрольной группы и у 3-х пациентов основной группы. Острый коронарный синдром развился у 6-ти пациентов контрольной группы в 1-е послеоперационные сутки: в 4-х случаях нестабильная стенокардия, в 2-х случаях острый инфаркт миокарда, в одном случае с летальным исходом. В одном случае острый инфаркт миокарда развился на 4-е сутки после выписки пациента из стационара (12-е п/о сутки) и закончился летальным исходом. В целом, коронарогенные события, сопряженные с ишемией миокарда зафиксировали у 17% пациентов контрольной группы против 5% основной группы ($p=0,06$, критерий Фишера). Летальность за счет хирургических осложнений составила 0,74%, летальность за счет коронарогенных осложнений – 1,47%, послеоперационная летальность – 2,21%.

В группе 2 зафиксировали статистически значимое снижение общей частоты осложнений (ОШ=0,18; 95%ДИ: 0,07–0,49) преимущественно за счет уменьшения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности межкисечных анастомозов. Полученные данные также свидетельствуют о том, что применение ЭФКр

In Group 2, a statistically significant reduction of the total incidence of complications was observed (OR=0.18; 95%CI: 0.07–0.49), mostly due to incidence reduction for acute coronary syndrome and enteroenteroanastomosis leakages. The findings also evidenced that EPCr application allowed preventing any complication in every fourth patient (NNT=3.2; 95%CI: 2.3–5.7). More favorable postoperative course resulted in a shorter mean inpatient period after surgery from 18.16 ± 1.38 to 13.07 ± 0.78 days in case of laparotomy access ($P=0.006$) and from 11.99 ± 1.17 to 7.77 ± 0.45 days in case of laparoscopic interventions ($P=0.004$). There were no deaths in Group 2.

The role of phosphocreatinine in the body and the influence of its exogenous analog on the functional cardiac status are well known [10, 19]. The 'phosphocreatinine shuttle' function consists in providing continuous ATP resynthesis to support myocardium vitality and inotropic function. Besides, the said mechanism is important for contraction of cross-striated muscle myofibrils, cellular capture of glucose, and promotion of microsomal protein synthesis. EPCr protective effect is realized thanks to intracellular penetration of some amount of the drug and maintenance of high ATP concentration. EPCr stabilizing influence on cellular structures due to direct interaction with membrane phospholipids is described, too [19].

In postoperative IHD patients may develop the so-called 'delivery ischemia' in myocardium when unstable stenosis of coronary artery entails reduced supply of oxygen and energy to cardiomyocytes [20]. With time, the dissociation between the cardiac muscle's demand for energy and its availability may aggravate so that unstable angina or myocardium infarction will develop. Therefore, it can be assumed that optimization of energy metabolism in the heart at the background of EPCr application will help reduce the incidence of such complications thanks to decreased bioenergy deficit [21].

Hypoxia is accompanied with decreased ATP concentration in tissues resulting to energy deficit.

позволило предотвратить какое-либо осложнение у каждого четвертого пациента (NNT=3,2; 95% ДИ: 2,3–5,7). Подобное более благоприятное течение послеоперационного периода привело к снижению среднего срока госпитализации пациентов после операции с $18,16 \pm 1,38$ до $13,07 \pm 0,78$ дня при лапаротомном доступе ($p=0,006$) и с $11,99 \pm 1,17$ до $7,77 \pm 0,45$ дня при лапароскопических вмешательствах ($p=0,004$). Летальных исходов во 2 группе не было.

Роль фосфокреатина в организме и влияние его экзогенного аналога на функциональное состояние сердца хорошо известны [10, 19]. Функция «фосфокреатинового челнока» заключается в обеспечении постоянного ресинтеза АТФ для поддержания жизнедеятельности и инотропной функции миокарда. Кроме того, указанный механизм имеет значение для сокращения миофибрилл поперечнополосатой мускулатуры, захвата глюкозы клетками и стимуляции микросомального синтеза белка. Защитное действие ЭФКр реализуется за счет проникновения некоторого количества препарата в клетку и поддержания высокой концентрации АТФ. Описано также стабилизирующее влияние ЭФКр на клеточные структуры за счет прямого взаимодействия с мембранными фосфолипидами [19].

У пациентов с ИБС в послеоперационном периоде в миокарде может развиваться так называемая «ишемия доставки», когда нестабильный стеноз коронарной артерии приводит к снижению обеспечения кардиомиоцитов кислородом и энергией [20]. С течением времени диссоциация между энергетической потребностью сердечной мышцы и возможностью ее обеспечения может усугубиться до такой степени, что разовьется нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда. Поэтому можно предположить, что оптимизация энергетического метаболизма в сердце на фоне применения ЭФКр будет способствовать снижению частоты данных осложнений за счет уменьшения выраженности биоэнергетического дефицита [21].

При гипоксии происходит снижение концентрации АТФ в тканях, что приводит к энергетическому дефициту. Восполнение этого дефицита за счет экзогенного поступления креатинфосфата может быть использовано для предотвращения негативных эффектов кислородного голодания. Известно, что ухудшение систолической функции миокарда при декомпенсации хронической сердечной недостаточности может приводить к мезентериальной ишемии [22, 23]. Можно гипотетически предположить, что улучшение инотропной функции сердца позитивно влияет на состояние периферического кровообращения в кишке и является одним из вероятных механизмов тенденции к снижению частоты несостоятельности анастомозов во 2 группе.

Making up that deficit through exogenous creatine phosphate may be used to prevent negative effects of oxygen deficit. It is known that worsening of myocardium systolic function during decompensation of chronic heart insufficiency may lead to mesenteric ischemia [22, 23]. It can be hypothesized that improvement of the cardiac inotropic function renders positive influence on bowel peripheral blood circulation and is one of the probable mechanisms of the trend towards reduced incidence of anastomosis leakage in Group 2.

There by, contemporary literature analysis and findings of this study evidence that EPCr application is a promising direction of improving the quality of treating elderly patients operated for colorectal cancer. Use of this drug is pathogenically justified and effective in terms of reduced incidence of postoperative complications and shorter inpatient time. The data obtained also support conducting larger randomized clinical studies in this field.

Conclusion

EPCr application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer is followed by a reliable decrease of the incidence of postoperative complications from 35 down to 7.2% ($P<0.001$).

Decreased incidence of complications is observed mostly thanks to the reduced incidence of acute coronary syndrome and anastomosis leakages (correspondingly, 7/80 vs 0/56, $P<0.05$ and 6/80 vs 0/56, $P<0.05$).

Perioperative EPCr application in elderly and senile patients with colorectal cancer is associated with a shorter inpatient time in case of both open and laparoscopic interventions.

Таким образом, анализ данных современной литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что применение ЭФКр является перспективным направлением улучшения качества лечения пожилых пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака. Использование данного препарата является патогенетически обоснованным и эффективным с точки зрения снижения числа послеоперационных осложнений и сокращения сроков госпитализации. Полученные данные также делают целесообразным проведение более крупных рандомизированных клинических исследований в этой области.

Заклучение

Применение ЭФКр у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака, сопровождается достовер-

ным снижением числа послеоперационных осложнений с 35 до 7,2% ($p < 0,001$).

Уменьшение частоты осложнений наблюдается преимущественно за счет снижения числа случаев острого коронарного синдрома и несостоятельности анастомозов (соответственно 7/80 vs 0/56, $p < 0,05$ и 6/80 vs 0/56, $p < 0,05$).

Литература

1. Haraldsdottir S., Einarsdottir H.M., Smaradottir A., Gunnlaugsson A., Halfdanarson T.R. Colorectal cancer – review. *Laeknabladid*. 2014; 100 (2): 75–82. PMID: 24639430
2. Stormes T., Wibe A., Endreseth B.H. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (1): 87–93. DOI: 10.1007/s00384-015-2372-x. PMID: 26298183
3. Kvasnovsky C.L., Adams K., Sideris M., Laycock J., Haji A.K., Haq A., Numoo-Mensah J., Papagrigroriadis S. Elderly patients have more infectious complications following laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2016; 18 (1): 94–100. DOI: 10.1111/codi.13109. PMID: 26331365
4. Singh J., Stift A., Brus S., Kosma K., Mitlböck M., Riss S. Rectal cancer surgery in older people does not increase postoperative complications – a retrospective analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 355. DOI: 10.1186/1477-7819-12-355. PMID: 25418609
5. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с церебро-васкулярной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 39–52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52
6. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48–61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
7. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Simes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. DOI: 10.1097/EJA.000000000000150. PMID: 25127426
8. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Трембач Н.В. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Perioperative care for patients with underlying chronic heart failure. Clinical recommendations. 2015; 31.
9. Козлов И.А. Профилактика осложнений, обусловленных ишемией реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюл. сибирской медицины*. 2016; 15 (3): 102–119.
10. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
11. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев К.В., Григорьев С.В., Грицац А.И., Киров М.Ю., Козлов И.А., Курापеев И.С., Лихванцев В.В., Мизиков В.М., Потиевская В.И., Субботин В.В. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Perioperative care for patients with underlying ischemic heart disease. Clinical recommendations. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 67–78. PMID: 24749271
12. Лихванцев В.В. (ред.). Практическое руководство по анестезиологии. М.: МИА; 2011: 549.
13. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24 (1): 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328335aab95. PMID: 23114287
14. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Смирнова В.П., Цыбин Н.В. Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012; 7 (4): 25–28.
15. Еременко А.А., Галаныхина Е.А. Эффективность различных медикаментозных методов профилактики фибрилляции предсердий у больных после операций аортокоронарного шунтирования. *Кардиология и сер.-сосуд. хирургия*. 2014; 7 (3): 53–57.

Применение ЭФКр в периоперационном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком сопровождается сокращением сроков госпитализации, как при открытых, так и лапароскопических вмешательствах.

References

1. Haraldsdottir S., Einarsdottir H.M., Smaradottir A., Gunnlaugsson A., Halfdanarson T.R. Colorectal cancer – review. *Laeknabladid*. 2014; 100 (2): 75–82. PMID: 24639430
2. Stormes T., Wibe A., Endreseth B.H. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (1): 87–93. DOI: 10.1007/s00384-015-2372-x. PMID: 26298183
3. Kvasnovsky C.L., Adams K., Sideris M., Laycock J., Haji A.K., Haq A., Numoo-Mensah J., Papagrigroriadis S. Elderly patients have more infectious complications following laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2016; 18 (1): 94–100. DOI: 10.1111/codi.13109. PMID: 26331365
4. Singh J., Stift A., Brus S., Kosma K., Mitlböck M., Riss S. Rectal cancer surgery in older people does not increase postoperative complications – a retrospective analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 355. DOI: 10.1186/1477-7819-12-355. PMID: 25418609
5. Likhvantsev V.V., Ilyin Y.V., Shmeleva E.A., Danilov M.P., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Consciousness disorders after elective surgery in patients with cerebrovascular insufficiency. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya*. 2015; 11 (1): 39–52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52. [In Russ., In Engl.]
6. Likhvantsev V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya*. 2016; 12 (3): 48–61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ., In Engl.]
7. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Simes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. DOI: 10.1097/EJA.000000000000150. PMID: 25127426
8. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Trembach N.V. All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care». Perioperative care for patients with underlying chronic heart failure. Clinical recommendations. 2015; 31. [In Russ.]
9. Kozlov I.A. Prevention of complications caused by myocardial ischemia-reperfusion in noncardiac surgical procedures. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny*. 2016; 15 (3): 102–119. [In Russ.]
10. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
11. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Grigoryev K.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., Kozlov I.A., Kurapeyev I.S., Likhvantsev V.V., Mizikov V.M., Potievskaya V.I., Subbotin V.V. All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care». Perioperative care for patients with underlying ischemic heart disease. Clinical recommendations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 6: 67–78. PMID: 24749271. [In Russ.]
12. Likhvantsev V.V. (ed.). Practical guide to anesthesiology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011: 549. [In Russ.]
13. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron. Artery Dis.* 2013; 24 (1): 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328335aab95. PMID: 23114287
14. Baraev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V., Smirnova V.P., Tsybin N.V. Results of exogenous phosphocreatine use in coronary artery bypass surgery using extracorporeal circulation system in patients with reduced myocardial flow reserves. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Imeni N.I.Pirogova*. 2012; 7 (4): 25–28. [In Russ.]
15. Eremenko A.A., Galanikhina E.A. Efficiency of different medical methods for the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary bypass operations. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 7 (3): 53–57. [In Russ.]

16. *Хануй Х.Х., Филипповская Ж.С., Хануй И.Х., Лопатин А.Ф.* Оценка эффективности применения неотона в послеоперационном периоде. *Вестн. интенс. терапии.* 2011; 4: 34–37.
17. *Wang F.R., Zheng X.* Creatine phosphate in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. *Chin. J. Gerontol.* 2006; 10: 1410–1411.
18. *Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L., Ming Y., Guangpeng Z., Wei D.* Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin. J. Diabetes Mellitus.* 2010; 2: 325–328.
19. *Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G.* Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4. PMID: 22297802
20. *Лебединский К.М., Куропеев И.С.* Ишемия и острый инфаркт миокарда в послеоперационном периоде. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2010; 7 (6): 36–40.
21. *Devroey D., Van Casteren V.* Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2010; 18 (4): 209–214. PMID: 21361105
22. *Kossaiify A.* A wolf in sheep's clothing: a case of dilated cardiomyopathy presenting with nonspecific digestive symptoms: insights into nonocclusive mesenteric ischemia. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 406832. DOI: 10.1155/2011/406832. PMID: 22110511
16. *Khapii Kh.Kh., Filippovskaya Zh.S., Khapii I.Kh., Lopatin A.F.* Evaluation of the effectiveness of Neoton in the postoperative period. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2011; 4: 34–37. [In Russ.]
17. *Wang F.R., Zheng X.* Creatine phosphate in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. *Chin. J. Gerontol.* 2006; 10: 1410–1411.
18. *Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L., Ming Y., Guangpeng Z., Wei D.* Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin. J. Diabetes Mellitus.* 2010; 2: 325–328.
19. *Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G.* Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29 (2): 99–123. DOI: 10.1007/s12325-011-0091-4. PMID: 22297802
20. *Lebedinsky K.M., Kurapeyev I.S.* Postoperative myocardial ischemia and acute myocardial infarction. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2010; 7 (6): 36–40. [In Russ.]
21. *Devroey D., Van Casteren V.* Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2010; 18 (4): 209–214. PMID: 21361105
22. *Kossaiify A.* A wolf in sheep's clothing: a case of dilated cardiomyopathy presenting with nonspecific digestive symptoms: insights into nonocclusive mesenteric ischemia. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 406832. DOI: 10.1155/2011/406832. PMID: 22110511

Поступила 08.02.17

Received 08.02.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2017

НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского
ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.
Телефон: +7 (495) 650-25-17

E-mail: niiorramn@niiorramn.ru • <http://www.niiorramn.ru/>

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»

20.11.2017

(продолжительность: 144 часа = 20 дней)

XIX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»
19–20 октября 2017