

Д. П. САЛИВОНЧИК, Э. А. ДОЦЕНКО

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценка эффективности применения гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с острой коронарной патологией.

Материал и методы. Пациенты с острой коронарной патологией были разделены на 2 группы: основная ($n=218$) и контрольная ($n=644$). У больных основной группы схема «протокольного» лечения дополнена курсом ГБО в режиме 0,03 МПа по 1 сеансу в сутки в течение 6 сут. ГБО-терапию начинали на $15,8 \pm 13,2$ ч от начала заболевания для пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и $1,8 \pm 1,5$ сут — для пациентов с острыми формами ИБС.

Результаты. Использование ГБО снижает долю общего числа смертельных исходов с $15,0 \pm 0,02\%$ до $5,8 \pm 0,05\%$ ($P=0,043$). Максимальное снижение частоты фатальных исходов получено при использовании ее у пациентов с ИМ без проведенной реваскуляризации миокарда (выживаемость увеличилась с 89,7% до 97,8%, $P=0,001$).

Заключение. Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией без проведения реваскуляризации миокарда имеет преимущество по сравнению с традиционной терапией пациентов с острыми формами ИБС ввиду увеличения выживаемости на 8,5%.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, выживаемость, гипербарическая оксигенация.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят основной вклад в официальную статистику фатальных исходов [1—6]. В Беларуси в структуре общей смертности 55%, в России 56% случаев составляют болезни системы кровообращения, максимум которых приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7]. Это предопределяет актуальность поиска новых технологий лечения инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии (НС) и оценки их влияния на выживаемость пациентов [1, 6, 8—10].

Современное понимание патогенеза ИМ, НС и острого коронарного синдрома (ОКС) способствует активной разработке тактики выявления затромбированной, патологически суженной атеросклеротическим процессом коронарной артерии (КА) посредством использования современных высокотехнологичных консервативных и хирургических методов [2, 10—12].

Ключевым патогенетическим фактором у пациентов с ИБС является выраженная гипоксия миокарда, причем в силу различных причин (позднее поступление, отказ от проведения реваскуляризации методик, техническая невозможность осуществления оперативных вмешательств, противопоказания к проведению последних) реваскуляризация миокарда возможна не всегда. Поэтому важным компонентом лечения являются методы, влияющие на многие звенья патогенеза, эффективно устраняющие кислородное голодание миокарда [13—16]. В этом плане использование ГБО в комплексной терапии ИМ и НС представляется перспективным [16—20].

Если применение кислородотерапии в первые минуты и часы при острых кардиологических заболеваниях (ИМ, НС) не вызывает возражений, то применение ГБО в острейший и острый период ИМ требует исследований с использованием доказательной медицины [21]. Обзоры и мета-анализ применения ГБО при ОКС и ИМ свидетельствуют о важности дальнейшего исследования проблемы как с позиций уменьшения частоты неблагоприятных исходов вышеуказанных заболеваний, так и современных представлений об эффективности и целесообразности дополнения ею стандартной терапии острых форм ИБС [16, 17, 22].

Были показаны безопасность и клиническая эффективность использования ГБО у пациентов с ИМ. Вместе с тем определен ряд вопросов, ответы на которые можно получить лишь в дальнейших исследованиях [13, 21, 23]. Возникла необходимость увеличить мощность исследования для оценки безопасности и эффективности применения ГБО у пациентов с острыми формами ИБС, потребность в определении оптимальной дозы гипероксии, поскольку имеются данные о том, что более низкие дозы гипероксии в меньшей степени индуцируют окислительный стресс [24]. Следует оценить целесообразность применения ГБО у пациентов с более широким диапазоном нозологических форм заболеваний (ИМ, НС) и возможность сочетания ГБО с реваскуляризацией миокарда — тромболитической терапией (ТЛТ), чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и без них, чему посвящено настоящее исследование.

Материал и методы

Открытое проспективное, рандомизированное исследование проведено в 2007—2009 гг. на базе

Гомельского областного клинического кардиологического диспансера. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков диагноз ИМ и НС [1]; возраст более 30 и менее 75 лет; информированное согласие на участие в исследовании; положительное заключение этического комитета. Критерии исключения: инфаркт правого желудочка; клаустрофобия; наличие онкологических заболеваний; психические расстройства; злоупотребление алкоголем или наркотиками; отказ от участия в исследовании; острые ЛОР-заболевания; нестабильная гемодинамика (сохраняющийся болевой синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей и данных ЭКГ) [18].

В исследование включено 862 больных с острой коронарной патологией (ОКП), из них ИМ — у 503; НС — у 359 пациентов. Стандартная терапия [25] включала аспирин, гепарин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитроглицерин, статины, тромболитическое лечение при ОКП с подъемом ST на ЭКГ, по показаниям — антиаритмические и гемодинамические препараты. При наличии показаний к хирургическому лечению проводили ангиопластику и стентирование, аорто- и маммарокоронарное шунтирование. Пациенты рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) включала 218 пациентов, средний возраст которых составил 56,1±9,01 года; 2-я группа (контрольная) состояла из 644 больных, средний возраст — 57,4±1,22 года. У пациентов 1-й группы схема «протокольного» лечения была дополнена курсом ГБО, проводимой на одноместной установке

«БЛКС 303-МК» по стандартной методике в нашей модификации: 0,03 МПа с длительной компрессией до 15 мин, изопрессией 40 мин, по 1 сеансу в сутки в течение 6 сут [13]. ГБО-терапию начинали через 15,8±13,2 ч от начала заболевания у пациентов с острым ИМ и 1,8±1,5 сут от начала заболевания — с острыми формами ИБС, курс лечения состоял из 6 сеансов по 1 ежедневно.

Стентирование инфарктозависимой артерии проводили согласно протоколам лечения в 1—2-е сутки заболевания, пациентам с умеренным риском неблагоприятного исхода по шкале GRACE [26] — в отсроченный период за время госпитализации. Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) осуществляли через 1—1,5 мес после развития ИМ, что связано со снижением риска неблагоприятного исхода [2].

Группы были однородными по социально-демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

В качестве конечных клинических точек изучали летальность и смертность от сердечно-сосудистых причин на основании выписок из историй болезни, амбулаторных карт и свидетельств о смерти. Длительность наблюдения составила 2 года. Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с применением критерия χ^2 , точного критерия Фишера, выживаемость оценивали путем построения кривой Каплан—Мейера [27].

Результаты и обсуждение

Уровень летальности и смертности в течение 2 лет у пациентов с ИМ при реваскуляризации миокарда и без таковой представлен в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Общее количество пациентов (n=862)	1-я группа (n=218)	2-я группа (n=644)	P
Средний возраст, лет	57,1±10,6	56,1±9,01	57,4±1,22	>0,05
Мужской пол	657 (84,2%)	183 (84,3%)	554 (84,1%)	>0,05
Доля больных с ИМ	503 (58,4%)	139 (64,1%)	363 (57,1%)	0,071
Доля Q-ИМ	361 (71,9%)	102 (73,4%)	259 (71,3%)	0,65
Передний ИМ	240 (47,9%)	68 (49,3%)	172 (47,4%)	0,49
Доля больных с НС	351 (41,1%)	78 (35,9%)	273 (42,9%)	0,07
Реваскуляризация миокарда	304 (35,6%)	95 (43,8%)	209 (32,9%)	0,04
АКШ	143 (16,8%)	49 (22,6%)	94 (14,8)	0,008
Стентирование	89 (10,4%)	30 (13,8%)	59 (9,3%)	0,058
Тромболитизис	95 (11,1)	29 (13,4%)	66 (10,4%)	0,227
Доля АГ	591 (69,3%)	151 (69,6%)	440 (69,2%)	0,67
Доля СД	139 (16,3%)	36 (16,6%)	103 (16,2%)	0,54

Примечание. Q-ИМ — крупноочаговый ИМ; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет.

У пациентов с ИМ и выполненной реваскуляризацией миокарда частота неблагоприятных клинических исходов в обеих группах не зависела от применения ГБО по уровню летальности, числу умерших пациентов, общему числу смертельных исходов ($P>0,05$).

Применение ГБО в режиме «малых» доз гипероксии у пациентов с ИМ, которым в силу различных причин реваскуляризация миокарда не была проведена, снизило долю общего числа смертельных исходов с $15,0\pm 0,02\%$ в контрольной группе до $5,8\pm 0,05\%$ — в основной ($P=0,043$).

Данные о развитии «твердых» точек у пациентов с НС в течение 2-летнего проспективного исследования представлены в табл. 3.

Различия в клинических исходах у пациентов с НС между группами, с применением ГБО и без нее, сходны с таковыми для пациентов с ИМ. При реваскуляризации миокарда достоверных различий между группами не обнаружено, что можно объяснить высоким процентом больных, которым проводилась реваскуляризация, при ее отсутствии наблюдался значимый эффект ГБО-терапии. В основной группе показатель летальности составил 0% при $2,8\pm 0,01\%$

случаев в контрольной группе ($P>0,05$), среди умерших пациентов в основной группе — 0% при $5,6\pm 0,02\%$ случаев в контрольной группе ($P=0,075$), при анализе общего числа смертельных исходов в основной группе — 0% при достоверно большей частоте случаев в контрольной группе — $8,4\pm 0,02\%$ ($P=0,027$).

Использование гипероксии в режиме «малых» доз у пациентов с НС способствовало увеличению их выживаемости без проведения реваскуляризации с 91,6% в контрольной группе до 100% в основной группе ($P=0,027$). Полагаем, что использование ГБО у пациентов с ИМ, у которых реваскуляризация миокарда не выполнялась, может явиться альтернативой другим способам восстановления кровотока в поврежденных зонах миокарда [3, 9, 23].

Данные о выживаемости пациентов с ОКП в течение 2-летнего проспективного исследования представлены в табл. 4. При проведении реваскуляризации миокарда у этих пациентов общее число смертельных исходов в обеих группах было сопоставимо ($P>0,05$).

Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда эффективно ввиду достоверного сниже-

Таблица 2

Частота развития «твердых» конечных точек у пациентов с ИМ в зависимости от реваскуляризации миокарда

Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
ИМ+Р (n=73)	0	2 (2,7±0,02)	2 (2,7±0,02)
ИМ-Р (n=70)	1 (1,4±0,01)	3 (4,3±0,03)	4 (5,8±0,03)*
Всего ИМ (n=143)	1 (0,7±0,01)	5 (3,5±0,01)	6 (4,2±0,01)*
Контрольная:			
ИМ+Р (n=140)	6 (4,3±0,02)	8 (5,7±0,02)	14 (10,0±0,03)
ИМ-Р (n=220)	14 (6,4±0,02)	19 (8,6±0,02)	33 (15,0±0,02)
Всего ИМ (n=360)	20 (5,5±0,01)	27 (7,5±0,01)	47 (13,1±0,01)

Примечание. Здесь и в табл. 3—4. +Р — наличие, -Р — отсутствие реваскуляризации миокарда.

*Достоверность различий показателей между группами $P<0,05$.

Таблица 3

Частота развития «твердых» конечных точек у пациентов с НС в зависимости от реваскуляризации миокарда

Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
НС+Р (n=21)	0	0	0
НС-Р (n=54)	0	0	0*
Всего НС (n=75)	0	0	0*
Контрольная:			
НС+Р (n=70)	0	1 (1,4±0,01)	1 (1,4±0,01)
НС-Р (n=214)	6 (2,8±0,01)	12 (5,6±0,02)	18 (8,4±0,02)
Всего НС (n=284)	6 (2,1±0,01)	13 (4,6±0,01)	19 (6,7±0,01)

Таблица 4

Частота смертельных исходов у пациентов с ОКП в зависимости от реваскуляризации миокарда

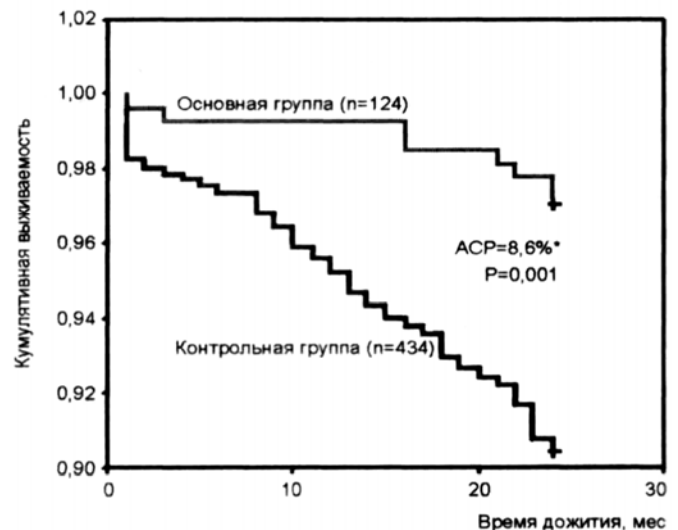
Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
ОКП+Р (n=94)	0	2 (2,1±0,02)	2 (2,1±0,02)
ОКП-Р (n=124)	1 (0,8±0,01)	3 (2,4±0,03)	4 (3,2±0,03)*
Всего ОКП (n=218)	1 (0,5±0,01)*	5 (2,3±0,01)	6 (2,8±0,01) *
Контрольная:			
ОКП+Р (n=210)	6 (2,9±0,02)	9 (4,3±0,02)	15 (7,1±0,03)
ОКП-Р (n=434)	20 (4,6±0,02)	31 (7,1±0,02)	51 (11,8±0,02)
Всего ОКП (n=644)	26 (4,0±0,01)	40 (6,2±0,01)	66 (10,3±0,01)

ния смертности в целом с 11,8% в контрольной группе до 3,2% в основной (P=0,005). Данные о выживаемости пациентов с ОКП в течение 2 лет представлены на рисунке. Анализ данных свидетельствует об эффективности применения ГБО-терапии у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда, что позволило увеличить выживаемость больных на 8,6% (4 умерших в основной группе против 51 — в контрольной).

Хирургические методы лечения острого ИМ характеризуются высокой клинической эффективностью, однако имеют определенные временные ограничения, связанные с состоянием пациента, медицинскими ресурсами и организационными проблемами. Разработка новых медицинских технологий (использование ГБО) позволяет повысить эффективность нехирургического лечения ОКП и улучшить долгосрочный прогноз у этих больных.

Расчет шансов наступления неблагоприятного исхода, абсолютного риска развития последних и снижения относительного риска при использовании гипероксии в режиме «малых» доз при ОКП с проведенной реваскуляризацией миокарда и без таковой представлен в табл. 5.

Выявлено, что АСР смертельного исхода у пациентов с ОКП составляло 7,5%, при выполненной реваскуляризации миокарда — 5% и без таковой — 8,5%, что свидетельствует об эффективности используемого метода в терапии острых ИБС. ОР неблагоприятного исхода у



Выживаемость пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда за 2-летний период наблюдений: АСР — абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода.

* — достоверность различий показателей между группами, P<0,05

Таблица 5

Влияние ГБО на риск развития смертельного исхода у пациентов с ОКП за 2-летний период (95% ДИ)

Показатель	ОКП	Реваскуляризация	
		наличие	отсутствие
ОР	0,27 (0,12—0,61)	0,3 (0,07—1,28)	0,27 (0,1—0,74)
СОР	0,73 (0,36—1,02)	0,7 (-0,13—1,34)	0,73 (0,25—1,05)
АСР	0,075 (0,04—0,1)	0,05 (-0,01—0,1)	0,085 (0,03—0,12)
ЧБНЛ	13 (27—10)	20 (-104—10)	12 (33—8)
ОШ	0,25 (0,1—0,6)	0,29 (0,06—1,26)	0,25 (0,09—0,7)

Примечание. ОР — относительный риск; СОР — снижение относительного риска; АСР — абсолютное снижение риска; ЧБНЛ — число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного случая; ОШ — отношение шансов.

пациентов с ОКП составил 0,27, что указывает на целесообразность включения ГБО в терапию ИМ, особенно при невозможности проведения реваскуляризации миокарда; ЧБНЛ 12 и ОШ 0,25 свидетельствуют об эффективности применения ГБО у данной категории больных.

Выводы

1. Использование ГБО в режиме «малых» доз в острый период ИМ достоверно снижает долю общего числа смертельных исходов, что проявилось в снижении доли общего числа смертельных исходов с $15,0 \pm 0,02\%$ в контрольной группе до $5,8 \pm 0,05\%$ в основной.

2. Наибольший эффект в снижении частоты фатальных исходов получен при применении ГБО у пациентов с ИМ без реваскуляризации миокарда, что проявилось в увеличении выживаемости с 89,7% в контрольной группе до 97,8% в основной.

3. Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда имеет преимущество по сравнению с традиционной терапией пациентов с острыми формами ИБС ввиду увеличения выживаемости на 8,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Г., Оганов Р. Г. Клинические рекомендации. Кардиология.— М., 2007.
2. Островский Ю. П. Хирургия сердца.— М., 2007.
3. Bavry A. A., Kumbhani D. J., Rassi A. N., Bhatt D. L., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. 1319—1325.
4. Fox K. A., Anderson F. A., Dabbous O. H., et al. // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 914—920.
5. Henry E., Atkins J. M., Cunningham M. S., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 1339—1345.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. // *Lancet.*— 2004.— Vol. 364.— P. 937—952.
7. Мрочек А. Г., Дубень С. А., Ермолюк Ф. Ф. // *Кардиология в Беларуси.*— 2010.— № 2 (9).— С. 3—16.
8. Goldberg R. J., Yarzebski J., Lessard D., Gore J. M. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1999.— Vol. 33.— P. 1533—1539.
9. Capewell S., Livingston B. M., MacIntyre K., et al. // *Eur. Heart J.*— 2000.— № 21.— P. 1833—1840.
10. Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L. // *JAMA.*— 2006.— Vol. 296.— P. 1749—1756.
11. Терентьев В. Г. Рекомендации Европейского кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств.— Киев, 2005.
12. Хубутия М. Ш., Газарян Г. А., Захаров И. В. Реперфузионная терапия в остром периоде инфаркта миокарда.— М., 2010.
13. Доценко Э. А., Саливончик Д. П., Козыро В. И. // *Кардиология.*— 2007.— № 12.— С. 53—57.
14. Ухолкина Г. Б., Костянов И. Ю., Кучкина Н. В. // *Кардиология.*— 2005.— Т. 45, № 5.— С. 59.
15. Серяков В. В. // *Кардиология.*— 1997.— Т. 37, № 12.— С. 18—21.

16. Sharifi M., Fares W., Abdel-Karim I., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2004.— Vol. 93, № 12.— P. 1533—1535.

17. Матье Д. Гипербарическая медицина: Практическое руководство / Под ред. Д. Матье.— М., 2009.

18. Доценко Э. А., Саливончик Д. П., Козыро В. И. Эффективность применения гипербарической оксигенации в остром периоде инфаркта миокарда: Инструкция на метод Министрства здравоохранения Республики Беларусь.— Рег. номер 061-0608 от 3 октября 2008 г.

19. Dekleva M., Neskovic A., Vlahovic A., et al. // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 148, № 4.— P. E14.

20. Stavitsky Y., Shandling A. H., Ellestad M. H., et al. // *Cardiology.*— 1998.— Vol. 90, № 2.— P. 131—136.

21. Саливончик Д. П. // *Болезни сердца и сосудов.*— 2008.— № 2.— С. 65—79.

22. Bennett M., Lehm J. P., Jepson N. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*— 2011.— Iss. 8.— Art. No.: CD004818.

23. Саливончик Д. П., Доценко Э. А. // *Consillium Medicum.*— 2007.— № 11.— С. 17—20.

24. Kim S., Yukishita T., Lee K., et al. // *Health.*— 2011.— Vol. 3, № 7.— P. 432—436.

25. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при оказании стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи: Приложение 3 к приказу № 274 МЗ РБ от 19.05.2005.— Минск, 2005.

26. Fox A., Dabbous O. H., Goldberg R. J., et al. // *BMJ.*— 2006.— Vol. 333, № 7578.— P. 1091.

27. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1999.

Поступила 13.02.13.

HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY IN ACUTE CORONARY HEART DISEASE

D. P. Salivonchik, E. A. Dotsenko

Objective. Assessment of the hyperbaric oxygen therapy (HBOT) effectiveness for managing patients with acute coronary disease was the objective of the study.

Materials and methods. Patients with acute coronary disease were divided into two groups: the study group (n=218) and the control group (n=644). The «standard» treatment of the patients of the study group was supplemented by a course of 0.03 MPa HBOT performing one session per day for six days. The HBOT therapy had been started in 15.8 ± 13.2 hours the acute myocardial infarction onset and in 1.8 ± 1.5 days in patients with acute ischemic heart disease.

Results. The HBOT appliance decreased the percentage of fatal outcomes from $15.0 \pm 0.02\%$ in the control group to $5.8 \pm 0.05\%$ in the study group (P=0.043). The maximum reduction of the fatal outcomes incidence has been achieved in the patients with AMI treated without the myocardial revascularization (survival rate rose from 89.7% in the control group to 97.8% in the study group, P=0.001).

Conclusion. Application of small doses hyperbaric oxygenation in patients with AMI and unstable angina without myocardial revascularization has been shown to have advantages over the traditional therapy of patients with acute ischemic heart disease as the survival rate has increased by 8.5%.

Key words: myocardial infarction, unstable angina, survival, hyperbaric oxygenation.

Адрес для корреспонденции:

Саливончик Дмитрий Павлович.

Гомельский государственный медицинский университет. 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-023) 73-90-20.