

*Д.П. Саливончик,  
Э.А. Доценко*

## **Влияние гипербарической оксигенации на частоту повторных инфарктов миокарда и двухлетнюю выживаемость больных острым инфарктом миокарда**

*Областной клинический кардиологический диспансер, г.Гомель,  
Белорусский государственный медицинский университет*

Цель исследования: оценить влияние гипербарической оксигенации на летальность и частоту развития повторного инфаркта миокарда в течение 24 месяцев наблюдения. В качестве конечных клинически точек изучали частоту возникновения ПИМ и смертность от сердечно-сосудистых причин. Длительность наблюдения – 2 года. Применение гипербарической оксигенации в сочетании с традиционным курсом медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда достоверно снижает частоту развития повторного ИМ в течение 2 лет после выписки из стационара (19% в контрольной группе и 5,3% в основной группе,  $X^2=5,0$ ,  $p<0,05$ ), причем наиболее значимы различия в первые полгода жизни (при применении точного критерия Фишера,  $p=0,05$ ).

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, инфаркт миокарда, смертность.

Инфаркт миокарда (ИМ) по-прежнему остается одним из наиболее грозных осложнений атеросклеротической болезни человека, обуславливая высокую летальность данной категории пациентов [12,19,21]. У выживших больных, перенесенный ИМ остается своего рода "черной меткой", наиболее значимым фактором риска развития повторных ИМ (ПИМ) и смерти от сердечно-сосудистых причин. Следует признать, что если при стационарном лечении острого ИМ достигнуты впечатляющие успехи, то достижения в лечении больных ИМ в постстационарном периоде более скромны. Еще в 70-х годах прошлого века сформировались представления, согласно которым большинство больных, перенесших острый ИМ, через более или менее длительный период заболевают вновь; особенно неблагоприятен первый год жизни после ИМ [14]. В настоящее время считается, что до трети больных, перенесших ИМ, умирает в течение нескольких лет после выписки из стационара, причем с конца прошлого века эта цифра изменилась незначительно; в течение 6 лет после подтвержденного ИМ у 18% мужчин и 35% женщин развивается ПИМ [1].

Ретроспективные исследования, проведенные в США, охватившие 20 летний временной период (1975-1995гг.) и более 5000 госпитализированных по поводу острого ИМ пациентов, показали, что частота развития ПИМ и смертность больных в течение года после выписки из стационара с конца 80-х годов практически не меняются [23]: в течение первого года смертность колебалась в пределах 10-13%, второго – 17-19%. По данным S. Carewell с соавт. [22] общая смертность у жителей Шотландии после перенесенного ИМ в течение 1-ого года жизни составила 31,4%, а к концу 10-летнего периода достигла 64,0%. По данным В.Г.Попова [14] повторные ИМ развиваются у 19-33% больных, причем в зависимости от особенностей формирования групп наблюдения, частота ПИМ может достигать 70%; в первые 6 месяцев ПИМ имели место у 22,8%. В странах СНГ ситуация сходная: в структуре смертности у данной категории больных ведущее место занимает летальность от острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений [3,11,19].

Очевидно, что течение постинфарктного периода определяется многими факторами, в числе которых клинические особенности острого ИМ, наличие факторов риска, приверженность пациента к лечению и ряд других. Остается, однако, неизменной догма о как можно более ранней ликвидации ишемии сердечной мышцы, что обеспечивает более благоприятное течение болезни [6, 19].

В основе технологий использования кислорода у пациентов с ишемическими поражениями сердца лежит идея о том, что повышение парциального давления кислорода в крови позволяет ликвидировать тканевую гипоксию даже в условиях сниженного кровотока; начиная с 40-х годов прошлого века, у больных активно применяли нормобарическую оксигенотерапию, несколько позже стали использовать гипербарическую оксигенацию (ГБО) [4,5,9,13,24]. Однако эти технологии до сих пор не получили широкого распространения по ряду причин. Во-первых, воздействие ГБО не имеет столь "молниеносного" клинического эффекта, как применение лекарственных средств; кроме того, мы традиционно стараемся создать условия покоя для больного ИМ, ограждая его от дополнительных внешних воздействий, в том числе связанных с теми или иными манипуляциями; и, наконец, практически отсутствуют наблюдения в отдаленном периоде за больными, перенесшими ИМ и получившими курс ГБО-терапии [20,18]. Сегодня проведение оксигенотерапии (в любых ее вариантах) скорее дань традиции, обоснованная с точки зрения патофизиолога, но не клинициста.

Цель настоящей работы-изучение влияния гипербарической оксигенации на частоту повторных инфарктов миокарда и двухлетнюю выживаемость больных острым инфарктом миокарда.

#### Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование было открытым проспективным и рандомизированным. Комитетом по этике не найдено методик, противоречащих нормам медицинской этики и морали. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков диагноз ИМ (по [21,26]); наличие ИМ не менее 3-х дневной давности, но не более 10 дневной давности; возраст  $> 30$  и  $< 75$  лет; информированное согласие на участие в исследовании; положительное заключение этического комитета. Критерии исключения: ИМ менее 3-х дневной давности; 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 электрокардиографии).

Всего в исследование включено 129 больных ИМ. Стандартная терапия включала аспирин, гепарин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитроглицерин, у части больных при отсутствии противопоказаний проводили тромболизис, по показаниям применяли антиаритмические и гемодинамические препараты [8]. Пациенты случайным образом разделены на 2 группы: 1-я группа (контрольная,  $n=65$ ; 55 мужчин и 10 женщин), средний возраст  $55,1 \pm 1,02$  лет; 2-я группа (основная,  $n=64$ ; 54 мужчины, 10 женщин), средний возраст  $54,8 \pm 1,22$  лет. У больных 2-ой группы схема традиционного лечения была дополнена курсом ГБО, проводимым на одноместной установке «ОКА-МТ», по стандартной методике в нашей модификации (изопрессия 40 минут при рабочем давлении 0,03 МПа) [10, 16,

17]. ГБО-терапию начинали на 4-10 день заболевания, курс лечения состоял из 6 сеансов по одному ежедневно.

Группы были однородны не только по социально-демографическим, но и по клиническим характеристикам: так, для 1-ой и 2-ой групп, соответственно, Q-ИМ составил 85% и 84%, передне-распространённая локализация ИМ отмечена у 57% и 51% больных; тромболизис проведён в 14% и 16% случаев, соответственно.

В качестве конечных клинически точек изучали частоту возникновения ПИМ и смертность от сердечно-сосудистых причин на основании выписок из историй болезней, амбулаторных карт, свидетельств о смерти. Длительность наблюдения – 2 года. Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с применением критерия  $X^2$ , точного критерия Фишера [2].

#### Результаты и обсуждение

При проведении курса ГБО-терапии клинически значимых и угрожающих жизни осложнений у пациентов 2-ой группы не наблюдалось. Пациенты обеих исследуемых групп были выписаны из стационара, после перенесенного ИМ, в удовлетворительном состоянии на санаторно-курортный этап реабилитации. По семь пациентов в каждой из групп при выписке из стационара отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Среди пациентов с ПИМ преобладали мужчины (86% в контрольной группе, 75% в основной), ИМ передне-распространённой локализации (86% в контрольной, 75% в основной группе). Больше половины пациентов с ПИМ были лица трудоспособного возраста. Среди умерших также преобладали мужчины (75% в контрольной группе, 50% в основной), имевшие ИМ передне-распространённой локализации (75% в контрольной, 50% в основной группе). В обеих группах исследования 83% пациентов умерли в первые 12 месяцев исследования. Полученные данные близки к известным литературным данным [1,23].

Частота клинических событий на протяжении 2-х лет наблюдений отражена в Табл.1. В каждой из групп, при выписке из стационара, от дальнейшего участия в исследовании отказалось по 7 человек, таким образом, мы получили информацию за 24 месяцев о 58 пациентах контрольной группы и 57 – основной. В течение первых 6 месяцев ПИМ имел место у 5 больных (8,6%), последующих 6 месяцев – еще у 4. Таким образом, в период 1-ого года после перенесенного ИМ вновь заболело 9 человек контрольной группы, что составило 15,5%. В противоположность этому, в группе больных, у которых применяли ГБО, ПИМ в первые полгода не зарегистрирован ни у одного наблюдаемого, в течение 1-ого года-в одном случае (1,8%). В течение второго года наблюдения ПИМ имел место у 2 человек в каждой группе (3,9% для 1-ой группы и 3,6% для второй). В целом, за 2-х летний период, результаты весьма контрастны: в контрольной группе ПИМ развились у 11 человек (19%), в основной – у 3 (5,3%). Применение критерия  $X^2$  подтвердило статистически значимое уменьшение частоты ПИМ у больных ИМ с применением ГБО за 2-х летний период после перенесенного острого ИМ ( $X^2=5,0$ ,  $p<0,05$ ). Обращает на себя внимание неравномерность распределения числа ПИМ на протяжении 2-х летнего наблюдения: наиболее неблагоприятный период – первые 6 месяцев жизни после острого ИМ. Небольшое число клинических событий в период наблюдения 6, 12 и 24 месяца не позволило воспользоваться критерием  $X^2$  [2], поэтому для статистического анализа мы применили точный критерий Фишера. Оказалось, что различия в частоте ПИМ в группе больных острым ИМ,

пролеченных с применением ГБО статистически достоверны ( $p=0,05$ ), а через 12 и 24 месяцев – нет.

Сходная ситуация имеет место и в отношении смертей от сердечно-сосудистых причин. В первые полгода после перенесенного острого ИМ в контрольной группе умерло 5 больных (выживаемость – 91,4%); всего в течение первого года наблюдения в контрольной группе – 7 (выживаемость – 87,9%). При применении ГБО в первые 6 месяцев не умерло ни одного пациента, а за 1-ый год – 2 (выживаемость – 96,5%). За второй год наблюдения в каждой из групп умерло по 1 человеку. В целом, за 2-х летний период выживаемость в контрольной группе составила 86,2%, в основной – 94,7%. Однако эти различия оказались статистически недостоверны ( $\chi^2=2,44$ ,  $p>0,05$ ). Мы полагаем, что это связано с неравномерным распределением умерших в течение 2-летнего периода наблюдений. Применение точного критерия Фишера позволило доказать статистическую достоверность различий в количестве умерших в двух группах в первые полгода наблюдения ( $p=0,05$ ) и отсутствие статистической значимости различий в последующие временные интервалы наблюдения.

Таблица 1

Частота клинических событий в исследуемых группах

Время, месяцы	1 группа (контрольная)			2 группа (основная)		
	п	ПИМ	У	п	ПИМ	У
0-6	58	5	5	57	0 ( $p=0,05$ )**	0 ( $p=0,05$ )**
6-12	53	4	2	57	1	2
12-24	51	2	1	55	2	1
$\chi^2*$					5,0 ( $p<0,05$ )	2,44 ( $p>0,05$ )

Примечания: п – общее число наблюдений; ПИМ – повторный инфаркт миокарда; У – умерло; \*-достоверность различий за 2-х летний период наблюдения при применении критерия  $\chi^2$ ; \*\*\*-достоверность различий при применении точного критерия Фишера

В целом, включение ГБО-терапии в схему лечения острого ИМ позволяет снизить частоту ПИМ (приблизительно на 14%) и почти на 10% повысить 2-х летнюю выживаемость больных после перенесенного острого ИМ. При обсуждении полученных результатов необходимо обратить внимание на несколько обстоятельств. Во-первых, частота развития ПИМ и летальность больных острым ИМ, обнаруженные нами в контрольной группе близки к известным [22, 23], некоторые различия могут быть связаны с особенностями сформированной нами группы в соответствии с критериями исключения. Общеизвестно и то обстоятельство, что наиболее опасны первые полгода жизни после острого ИМ [14].

Мы полагаем, что раннее применение ГБО у больных с ИМ приводит к более быстрому устранению дисбаланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, что способствует уменьшению зоны ИМ, заживлению рубца менее «грубой» коллагеновой тканью, профилактике образования аневризм [7, 25]. Кроме того, «быстрые» эффекты ГБО, реализуемые через восстановление перфузии миокардиоцитов, окислительного фосфорилирования в митохондриях [4,9,13], сочетаются с формированием «структурного адаптационного следа» [15], который наблюдается до полугода и характеризуется уменьшением концентраций адреналина, норадреналина, биогенных аминов [5,7], стабилизацией электрической гомогенности миокарда, повышением антиоксидантной защиты с уменьшением эффектов перекисного окисления липидов и цитопротекцией в раннем периоде

наблюдения [5,15,17,25]. Приблизительно через 6-8 месяцев адаптационные эффекты гипербарического кислорода затухают и число ПИМ и летальность в группе больных, пролеченных ГБО приближается к таковым характеристикам у больных, получивших стандартную лекарственную терапию.

Иными словами, ГБО значимо определяет как частоту ПИМ, так и смертность именно в первое полугодие после перенесенного ИМ.

Следует признать, что сегодня однозначно трактовать полученные данные не представляется возможным, однако абсолютные цифры сохранённых жизней пациентов в основной группе позволяют рекомендовать применение ГБО, по крайней мере, у части больных острым ИМ, естественно, с соблюдением строгих критериев отбора. Дальнейшие исследования позволят накопить специфический опыт по данной проблеме.

Выводы:

1. Применение гипербарической оксигенации в сочетании с традиционным курсом медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда достоверно снижает частоту развития повторного ИМ в течение 2 лет после выписки из стационара (19% в контрольной группе и 5,3% в основной группе,  $X^2=5,0$ ,  $p<0,05$ ), причем наиболее значимы различия в первые полгода жизни (при применении точного критерия Фишера- $p=0,05$ ).

2. Использование гипербарической оксигенации в остром периоде инфаркта миокарда совместно с традиционным лечением позволяет повысить 2-х летнюю выживаемость после перенесенного ИМ с 86,2% до – 94,7%. Эффекты ГБО максимальны в первые полгода после перенесенного ИМ: рост выживаемости с 91,4% до 100%, (при применении точного критерия Фишера- $p=0,05$ ).

### Литература

1. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и потребление антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ // Качественная Клиническая Практика.-2003.-№1.-С.60-70

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика.-М.:Практика, 1999.-460с.

3. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия: Достижения, проблемы, перспективы. — Винница-Харьков: ДП "Державна картографічна фабрика", 2002. — С.512.

4. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации.-М.: Медицина, 1986.-С.415.

5. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 1. — С. 7 — 8.

6. Захаров В.Н. Профилактика и лечение ишемической болезни сердца.-Мн.:Беларусь, 1990.-С.223.

7. Киселёв С.О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии // Гипербарическая физиология и медицина.-1998.-№ 2.-С. 3-14.

8. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при оказании стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи. Приказ Министерства Здравоохранения № 126 от 29 мая 2001 года.-С.243.

9. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. — 1994. — № 1. — С. 51 — 75.

10. Лобов М.А., Киселёв С.О., Ческидова Г.Ф. и др. Гипербарическая оксигенация в нейрорепедиатрической практике // Гипербарическая физиология и медицина. — 1998. — № 4.-С. 45 — 47.
11. Манак Н. А, Пацев А.В., Русецкая В.Г. Мониторинг заболеваемости острым инфарктом миокарда и эффективности его лечения за 2001-2002 г.г. // Медицинская панорама. — 2003. — № 8. — С. 3 — 5.
12. Оганов Р.Ф. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 4 — 10.
13. Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. — М.: Медицина, 1976. — С.346.
14. Попов В.Г. Повторные инфаркты миокарда. — М.: «Медицина», 1971. — С.200.
15. Сазонтова Т.Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода – к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4 — 19.
16. Саливончик Д.П., Доценко Э.А. Качество жизни после лечения инфаркта миокарда методом гипербарической оксигенации // Биохимия здорового образа жизни: Сб. науч. ст. / Под ред. А.А. Чиркина, В.С. Улащика. — Витебск, Изд-во УО «ВГУ им П.М.Машерова», 2005. — С. 152 — 157.
17. Саливончик Д.П. Влияние гипербарической оксигенации на липидный спектр пациентов, перенёсших острый инфаркт миокарда в раннем и отдалённом периодах наблюдения // Проблемы здоровья и экологии. — 2005. — № 4.-С. 65 — 70.
18. Серяков В.В. Влияние гипербарической оксигенации на эффективность антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией // Кардиология.-1997.-Т.37.-№12.-С.18-21.
19. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда.-М.: Медицина, 1991.-С.303.
20. Ухолкина Г.Б., Костянов И.Ю., Кучкина Н.В. и др. Влияние оксигенотерапии в сочетании с реперфузией на течение острого инфаркта миокарда // Кардиология.-2005.-Т.45.-№5.-С.59.
21. Фрид М., Грайнци С. Кардиология в таблицах и схемах. — М.: Практика, 1996.-С.736.
22. Capewell S; Livingston M, MacIntyre K. et al. Trends in case-fatality in 117,718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. // Eur. Heart J.-2000.-№21.-P.1833-1840
23. Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D., Gore J.M. A two-decades (1975-1995) long experience in incidence, in-hospital and long term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective //J.Am.Coll.Cardiol.-1999.-Vol.33.-P.1533-1539.
24. Nylander G., Norstrom H., Franzen L. et al. Effekt hyperbarik oxygen treatment in postischemic muscle // Scand. J. Plast. Reconstr. Surq.-1988. — Vol. 22. — № 1. — P. 31 — 39.
25. Stavitsky Y., Shandling A.H., Ellestad M.H. et al. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study // Cardiology.-1998.-Vol.90.-№2. — P. 131 — 136.

26. World Health Organization nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // *Circulation*.-1979. — № 59. — P. 607 — 609.