

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**Прекина В.И.**

*ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия (430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д.68), e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru*

**В исследование включено 22 пациента артериальной гипертензией в остром периоде ишемического инсульта средней степени тяжести, находящихся на лечении в неврологическом стационаре. Проведен анализ влияния курсового 10-ти дневного внутривенного применения препарата с антиоксидантным механизмом действия 3-оксипиридина сукцината в составе комплексной базовой терапии на показатели центральной и периферической гемодинамики. Оценивали размеры левых отделов сердца, показатели гемодинамики по данным эхо-кардиографии на 2-3 сутки инсульта и в динамике через 10 дней лечения. Результаты исследования показали улучшение диастолического наполнения левого желудочка на фоне 10-ти дневной комплексной базовой терапии, отсутствие влияния 3-оксипиридина сукцината на показатели центральной и периферической гемодинамики и безопасность его применения при лечении больных в остром периоде ишемического инсульта.**

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт, эхо-кардиография, показатели гемодинамики, 3-оксипиридина сукцинат

## ANALYSIS OF THE 3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE THE IMPACT ON THE HEMODYNAMIC PARAMETERS OF THE PATIENTS WITH THE ISCHEMIC STROKE

**Prekina V.I.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Mordovian state university named after N. P. Ogaryov", Saransk, Russia, e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru*

**The research involved 22 patients with arterial hypertension during the acute period of the moderate ischemic stroke being treated at the neurology unit. The impact of a 10-day course of intravenous introduction of an antioxidant medicine, namely 3-hydroxypyridine succinate, within the complex base therapy on the central and peripheral hemodynamic parameters was analysed. Left heart dimensions, hemodynamic parameters according to the ECG data on the 2<sup>nd</sup> day of the stroke and according to the data taken in dynamics after 10 days of the treatment were assessed. The research results showed the left ventricle diastolic filling improvement after a 10-day complex base therapy and the absence of the 3-hydroxypyridine succinate impact on the central and peripheral hemodynamic parameters and proved the safety of the use of the medicine as a part of the treatment of patients with acute ischemic stroke.**

**Keywords:** ischemic stroke, echocardiogram, hemodynamic parameters, 3-hydroxypyridine succinate.

Одним из распространенных факторов риска инсульта является артериальная гипертензия (АГ), приводящая к структурно-функциональным изменениям сосудов головного мозга и сердца [2]. Наиболее ранним функциональным нарушением миокарда левого желудочка (ЛЖ) является его диастолическая дисфункция (ДД), зарекомендовавшая себя как важный предиктор общей смертности [5]. ДД ЛЖ увеличивает кардиоваскулярный риск у больных АГ, независимо от массы миокарда и суточного профиля артериального давления [6].

При инсульте отмечаются преходящие изменения сердечной деятельности, которые в ряде случаев являются отражением имеющейся, но скрытой ранее кардиальной патологии [4]. Развитие этих транзиторных кардиальных нарушений напрямую связано с острым

церебральным поражением [1, 7].

В настоящее время изучается широкий спектр лекарственных препаратов, потенциально обладающих нейропротекторными свойствами. Однако публикаций, посвященных анализу влияния антиоксидантов на показатели гемодинамики при ишемическом инсульте недостаточно.

**Цель исследования:** оценить влияние 3-оксипиридина сукцината на показатели гемодинамики при остром ишемическом инсульте.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование включено 22 больных с острым атеротромботическим ишемическим инсультом средней тяжести и АГ, поступивших в неврологический стационар, в том числе мужчин – 11, женщин - 11. Средний возраст составил  $62,34 \pm 2,28$  года (от 55 до 63 лет). Характер и локализация очагового поражения головного мозга были верифицированы с помощью компьютерной томографии. Проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов и транскраниальное дуплексное сканирование. Тяжесть инсульта оценивалась к моменту окончания лечения в стационаре по классификации Гусева Е. И. (1962 г.).

Группу контроля (ГК) составили 14 больных, которым проводилась базовая терапия инсульта, включающая следующие препараты: глицин 0,2 г сублингвально 3 раза в день; семакс 0,1% по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней; ацетилсалициловая кислота 0,125 г один раз в день; гепарин п/к живота; антигипертензивные препараты; с 6 дня от развития инсульта – пентоксифиллин 2% - 5,0 + раствор натрия хлорида 0,9% - 200,0 в/в капельно №5. Пациенты основной группы (ОГ) (8 человек) дополнительно к препаратам базовой терапии получали 3-оксипиридина сукцинат (3-ОПС) (Мексидол) 250 мг (5 мл) в/в капельно 1 раз в день №10. 3-ОПС - синтетический водорастворимый антиоксидант из группы 3-оксипиридинов, структурный аналог соединений группы витаминов В<sub>6</sub>, относится к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов. По клинко-демографическим показателям группы были сопоставимы.

Показатели центральной и периферической гемодинамики оценивали по данным эхокардиографии, которая проводилась в острейшем периоде инсульта (на 2 сутки от начала развития мозговых симптомов) и в динамике через 10 дней с помощью многофункциональной ультразвуковой диагностической системы «Vived 7» (General Electric, USA) трансторакальным методом с помощью электронного секторного датчика 2,5МГц. Оценивали: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР), толщину межжелудочковой перегородки в конце диастолы

(ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ в конце диастолы (ТЗС), передне-задний размер ЛП. Рассчитывали следующие показатели: конечный диастолический объём (КДО), конечный систолический объём (КСО) ЛЖ, ударный объём (УО), минутный объём крови (МОК), сердечный индекс (СИ), фракцию выброса по формуле L. Teichholtz (1976), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), среднее артериальное давление (АДср.), удельное периферическое сопротивление (УПС), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R.B., индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/площадь поверхности тела. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали с помощью доплер-эхокардиографии по показателям трансмитрального кровотока: максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E), максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ (пик A) и отношению E/A.

### Результаты исследования и их обсуждение

Гипертрофия ЛЖ по индексу массы миокарда была диагностирована у 59,09% больных: у 36,36% ГК и 22,73% ОГ. Дилатация ЛП выявлена у 59,09% пациентов: у 50% ГК и 9,09% ОГ. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ выявлена в 72,73% случаев: в 63,63% ГК (1 тип или гипертрофический) и 9,1% в ОГ (2 тип или псевдонормальный). При корреляционном анализе отмечена связь ИММЛЖ с размером ЛП ( $r = 0,497$ ;  $P < 0,005$ ), с ДД ЛЖ ( $r = 0,460$ ;  $P < 0,005$ ). Пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ не было.

По данным литературы частота нарушений ДФ ЛЖ при АГ варьирует от 20 до 87%, что связано с неоднородностью групп обследуемых больных по длительности заболевания, возрасту, наличию гипертрофии ЛЖ и сопутствующей патологии [3].

Исходные средние показатели левых отделов сердца, центральной и периферической гемодинамики больных ГК и ОГ были примерно одинаковы.

В динамике большинство показателей гемодинамики не изменились (табл. 1). Достоверно уменьшились: ЧСС - на 9,74% ( $P = 0,041$ ), МОК - на 12% и СИ - на 12,31% ( $P = 0,025$ ). Вероятным механизмом снижения ЧСС является уменьшение активности симпатико-адреналовой системы на фоне лечения.

**Таблица 1**

Динамика показателей центральной и периферической гемодинамики ( $M \pm m$ ) ( $\Delta, \%$ )

Показатели	n=22		
	2 сутки	12 сутки	$\Delta, \%$
ЛП (см)	3,49 $\pm$ 0,29	3,56 $\pm$ 0,20	2,08
КДР ЛЖ (см)	4,67 $\pm$ 0,14	4,67 $\pm$ 0,10	0
КСР ЛЖ (см)	2,69 $\pm$ 0,11	2,67 $\pm$ 0,123	-0,68

ТМЖПд (см)	1,35±0,10	1,35±0,10	0
ТЗСд (см)	1,15±0,05	1,15±0,05	0
КДО (мл) Teichholtz	102,22±6,43	101,71±5,35	-0,50
КСО ЛЖ (мл)	27,57±2,55	27,22±2,77	-1,26
ФВ (%) Teichholtz	70,27±2,01	70,45±2,56	0,26
%S (%)	41,17±2,21	41,83±1,78	1,62
УО (мл)	74,66±5,30	74,50±4,58	-0,22
ЧСС в мин	79,36±4,84	71,64±3,96	-9,74; <b>P=0,041</b>
МОК (л/мин)	6,02±0,64	5,30±0,39	-12,0; <b>P=0,024</b>
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,39±0,40	2,97±0,25	-12,31; <b>P=0,025</b>
Среднее АД	110,97±3,33	109,45±5,00	-1,37
ОПСС (дин.с.см <sup>-5</sup> )	1731,09±250,38	1796,62±225,0	3,79
УПС (ед)	39,08±5,73	40,59±5,27	3,86
ОТС	0,54±0,04	0,54±0,04	0
ММЛЖ (г) Devereux	227,98±20,30	227,09±18,99	-0,39
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	126,37±10,23	125,58±9,15	-0,63

Примечание. Δ – динамика показателя; P – вероятность ошибки динамики показателя.

Учитывая, что показатели диастолической функции ЛЖ меняются разнонаправлено при различной ее тяжести, для оценки средних показателей мы разделили больных на следующие подгруппы: пациенты с нормальной ДФ ЛЖ, ДД 1 и 2 типов.

При исследовании динамики показателей трансмитрального кровотока было выявлено улучшение ДФ ЛЖ. У больных с нормальной ДФ увеличилось отношение Е/А на 48,65% (P=0,046), с ДД ЛЖ I типа – увеличилась скорость раннего наполнения (пик Е) на 12,55%, снизилась скорость предсердного наполнения (пик А) (на 12,68% (P=0,008) и увеличилось отношение Е/А на 31,51% (P=0,01). Отмечена тенденция к улучшению у пациентов с исходно ДД II типа Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е) снизилась на 12,82%, максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (пик А) увеличилась на 76,74%, а отношение Е/А уменьшилось на 50,74% (табл. 2).

**Таблица 2**

Динамика показателей ДФ ЛЖ (M±m; Δ,%)

Показатели	ДФ норма (n=6)	Δ, %	ДД I тип (n= 14)	Δ, %	ДД II тип (n= 2)	Δ, %
	M±m		M±m		M±m	

Е, см/с	1	50,00±15,42	42,00	50,14±3,60	12,55	117,00±14,27	-12,82
	2	71,00±14,57		56,43±4,41		102,00±13,54	
А, см/с	1	45,00±12,94	35,56	68,71±2,39	-12,68	43,00±11,98	76,74
	2	43,00±14,26		60,00±2,94		<b>P=0,008</b>	
Е/А	1	1,11±0,12	48,65	0,73±0,04	31,51	2,72±1,21	-50,74
	2	1,65±0,15		<b>P=0,046</b>		0,96±0,09	

Примечание. P – вероятность ошибки динамики показателя.

При корреляционном анализе динамики показателей ДФ ЛЖ с динамикой ЧСС у больных с ДД I типа выявлена обратная умеренная связь  $\Delta E$  и  $\Delta$  ЧСС ( $r=-0,637$ ;  $P<0,01$ ) и  $\Delta E/A$  с  $\Delta$  ЧСС ( $r=-0,682$ ;  $P<0,005$ ), что может свидетельствовать о симпатико-адреналовом механизме ухудшения ДД ЛЖ в острейшем периоде инсульта.

У пациентов ГК в динамике уменьшились МОК на 15,91% ( $P=0,026$ ) (с  $6,79\pm0,79$  до  $5,71\pm0,44$  л/мин) и СИ на 16,45% ( $P=0,027$ ) (с  $3,83\pm0,52$  до  $3,20\pm0,29$  л/мин/м<sup>2</sup>). Среднее АД, ОПСС, УПС существенно не менялись. ЧСС имела тенденцию к снижению на 12,13% ( $P=0,057$ ) (с  $84,86\pm5,13$  до  $74,57\pm5,33$  в мин.).

В ОГ отмечено незначительное снижение МОК на 1,93% (с  $4,67\pm0,78$  до  $4,58\pm0,65$  л/мин) и СИ на 2,28% (с  $2,63\pm0,48$  до  $2,57\pm0,41$  л/мин/м<sup>2</sup>). Среднее АД, ОПСС, УПС также существенно не менялись. ЧСС снижалась на 4,66% (с  $69,75\pm8,61$  до  $66,50\pm5,55$  в мин.).

В табл. 3 представлена динамика показателей ДФ ЛЖ пациентов ГК и ОГ. У всех пациентов ГК исходно наблюдалась ДД ЛЖ по 1 типу. В динамике в 42,86% случаев ( $P<0,05$ ) ДФ стала нормальной, средние показатели ДФ ЛЖ, также достоверно улучшались. Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е) увеличилась незначительно (на 12,54%), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (пик А) уменьшилась на 12,68% ( $P=0,008$ ), отношение Е/А увеличилось на 31,51% ( $P=0,010$ ).

**Таблица 3**

Влияние 3-ОПС на показатели ДФ ЛЖ ( $M\pm m$ ;  $\Delta$ , %)

Показатели	ГК (n= 14)			ОГ (n= 8)			
	ДД I типа (n= 14)		$\Delta$ , %	ДФ в норме (n= 6)	$\Delta$ , %	ДД II типа (n= 2)	$\Delta$ , %
	$M\pm m$			$M\pm m$		$M\pm m$	
Е (см/с)	1	50,14±3,60	12,55	50,00±15,42	42,00	117,00±14,27	-12,82
	2	56,43±4,41		71,00±14,57		102,00±13,54	
А	1	68,71±2,39	-12,68	45,00±12,94	-4,44	43,00±11,98	76,74

(см/с)	2	60,00±2,94	<b>P=0,008</b>	43,00±14,26		76,00±15,76	
Е/А	1	0,73±0,04	31,51	1,11±0,12	48,65	2,72±1,21	-50,74
	2	0,96±0,09	<b>P=0,010</b>	1,65±0,15	<b>P=0,046</b>	1,34±1,14	

Примечание. P – вероятность ошибки динамики показателя.

При корреляционном анализе динамики показателей ДФ ЛЖ с динамикой ЧСС выявлена обратная умеренная связь  $\Delta E$  и  $\Delta ЧСС$  ( $r=-0,637$ ;  $P<0,01$ ) и  $\Delta E/A$  с  $\Delta ЧСС$  ( $r=-0,682$ ;  $P<0,005$ ). Вероятным механизмом улучшения ДФ ЛЖ является снижение активности симпатических влияний на сердца на фоне проводимой терапии.

При ишемическом инсульте поражаются корково-подкорковые вегетативные центры, повышается активность симпатико-адреналовой системы, повышается уровень катехоламинов в крови, что может усугублять гемодинамику [1]. Базовая терапия включающая антиагреганты, антикоагулянты, цитопротекторы, сосудистые препараты, направлена на восстановление метаболизма преимущественно в перинфарктной зоне и уменьшение размера функционально неактивной зоны мозга, что приводит к снижению вегетативной кардиальной дисфункции.

Исходно в ОГ у 2 (25%) пациентов была ДД ЛЖ по 2 типу и 6 (75%) ДФ была нормальная. В динамике распределение больных с указанными типами ДФ ЛЖ не изменилось. При анализе средних показателей трансмитрального диастолического потока выявлено улучшение ДФ ЛЖ. У пациентов с исходно нормальной диастолической функцией максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е) увеличилась незначительно - на 42%, максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (пик А) уменьшилась на 4,44%, а отношение Е/А увеличилось на 48,65% ( $P=0,046$ ).

У пациентов с исходно ДД ЛЖ по 2 типу (псевдонормальному) динамика также была положительной, однако статистически незначимой, вероятно, вследствие малого числа наблюдений. Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е) снизилась на 12,82%, максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (пик А) увеличился на 76,74%, а отношение Е/А уменьшилось на 50,74% .

Достоверного отличия динамики показателей больных ОГ и ГК не было, что свидетельствует об отсутствии влияния 3-ОПС на показатели центральной и периферической гемодинамики.

### **Выводы**

1. Острейший период ишемического инсульта у больных АГ ассоциируется с ухудшением диастолической функции левого желудочка, вероятно, за счет повышения

активности симпатико-адреналовой системы. Диастолической дисфункции коррелирует с тяжестью гипертрофии миокарда и дилатации левого предсердия.

2. Применение базовой терапии инсульта приводит к улучшению диастолической функции левого желудочка. Положительная динамика коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений.

3. 3-оксипиридина сукцинат в составе комплексной базовой терапии не влияет на показатели центральной и периферической гемодинамики, что свидетельствует о безопасности его применения в остром периоде ишемического инсульта.

### Список литературы

1. Долгов А.М. Церебро-кардиальный синдром при ишемическом инсульте (часть 1) / А.М. Долгов // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – №2. – С. 10-14.
2. Суслина З.А. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин. – М.: Медиаграфикс, 2006. – 200 с.
3. Трушинский З.К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии / З.К. Трушинский, Ю.В. Довгалюк, О.Ю. Скрицкая // Терапевтический архив. – 2003. – Том 75, № 3. – С. 57-59.
4. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. – СПб.: Инкарт, 2005. – 224 с.
5. Redfield M.M. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic/ M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C. Burnett Jr., D.W. Mahoney, K.R. Bailey, R.J. Rodeheffer // JAMA. – 2003. – Jan 8; 289(2). – P. 194-202.
6. Schillaci G. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension / G. Schillaci, L. Pasqualini, P. Verdecchia, G. Vaudo, S. Marchesi, C. Porcellati, G. de Simone, E. Mannarino // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Jun 19; 39(12). – P. 2005-2011.
7. Sen S. Cardiac disorders and stroke / S. Sen, S.M. Oppenheimer // Curr Opin Neurol. – 1998. – Feb;11(1). – P. 51-56.

### Рецензенты:

Инчина В.И., д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» г. Саранск;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» г. Саранск.