

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ МОЧЕВОЙ КАЛЛИДИНОГЕНАЗЫ (КАЛГЕН 0.15 ПНА) С ЭДАРАВОНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА

Авезова С.Ю.¹

¹ Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

MIYA INFARKTI BO'LGAN BEMORLARDA SIYDIK KALLIDINOGENAZASI (KAL- GEN 0,15 ПНА) BILAN EDARAVON PREPARATI TA'SIRINING SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Avezova S.Y.¹

¹ Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali, Urganch, O'zbekiston

EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF URINARY KALLIDINOGENASE (KALGEN 0.15 ПНА) WITH EDARAVONE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN INFARCTION

Avezova S.Y.¹

¹ Urgench Branch of Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan

https://doi.org/10.62209/SPJ/vol4_iss1/art1

Аннотация: На ранней стадии инфаркта головного мозга ткань головного мозга в зоне инфаркта мозга испытывает метаболический ацидоз вследствие тяжелой гипоксической ишемии. Внутриклеточный кальций значительно перегружается, генерируя большое количество свободных кислородных радикалов. Считается, что свободные радикалы кислорода являются основной физиологической и патологической основой инфаркта головного мозга. Ишемически-реперфузионное повреждение возникает после инфаркта головного мозга. Образуются липидорастворимые радикалы, гидроксильные радикалы и токсичные свободные радикалы на основе супероксид-анионов, которые непосредственно вызывают окислительное повреждение внутриклеточных липидов, белков и нуклеиновых кислот и могут опосредовать ишемическую каскадную реакцию, вызывающую апоптоз и отек нейрональных клеток. Таким образом, ключом к лечению обширного инфаркта головного мозга является улучшение ишемии, ингибирование и удаление свободных кислородных радикалов.

Ключевые слова: клинический эффект, эдаравон, инфаркт мозга, каллидиногеназа мочи человека.

Annotasiya: Miya infarktining dastlabki bosqichida miya infarkti sohasidagi miya to'qimalari og'ir gipoksik ishemiya tufayli metabolik atsidozni boshdan kechiradi. Hujayra ichidagi kaltsiy sezilarli darajada ortiqcha yuklangan bo'lib, ko'p miqdorda erkin kislorod radikallarini hosil qiladi. Kislorodli erkin radikallar miya infarktining asosiy fiziologik va patologik asosi ekanligiga ishoniladi. Ishemiya-reperfuziya shikastlanishi miya infarktidan keyin sodir bo'ladi. Lipidda eriydigan radikallar, gidroksil radikallar va superoksid anionlari asosida toksik erkin radikallar hosil bo'ladi, ular hujayra ichidagi lipidlar, oqsillar va nuklein kislotalarning oksidlovchi shikastlanishiga bevosita olib keladi va neyron hujayralarining apoptozi va shishishiga olib keladigan ishemik kaskad reaksiyasiga vositachilik qilishi mumkin. Shunday qilib, katta miya infarktini davolashning kaliti ishemiyani yaxshilash va kislorodli erkin radikallarni inhibe qilish va tozalashdir.

Kalit so'zlar: klinik ta'sir, edaravon, miya infarkti, odam siydigi kallidinogenaza.

Abstract: At the early stage of cerebral infarction, brain tissue in the area of cerebral infarction experiences metabolic acidosis due to severe hypoxic ischemia. Intracellular calcium is significantly

overloaded, generating large amounts of free oxygen radicals. Oxygen free radicals are believed to be the main physiological and pathological basis of cerebral infarction. Ischemia-reperfusion injury occurs after cerebral infarction. Lipid-soluble radicals, hydroxyl radicals, and toxic free radicals based on superoxide anions are generated, which directly cause oxidative damage to intracellular lipids, proteins, and nucleic acids and can mediate an ischemic cascade reaction causing apoptosis and swelling of neuronal cells. Thus, the key to treating large cerebral infarction is to improve ischemia and inhibit and scavenge oxygen free radicals.

Keywords: clinical effect, edaravone, cerebral infarction, human urine kallidinogenase.

Введение: Острый ишемический инсульт (ОИИ) — наиболее распространенный тип инсульта, обусловленный закупоркой кровоснабжающих мозг сосудов, на его долю приходится около 80% всех разновидностей инсульта [2,3,6]. Реканализация, особенно тромболизис, может значительно улучшить результаты. Однако геморрагическая трансформация, нейротоксичность и короткий период лечения являются основными ограничениями тромболитической терапии [1,4].

Каллидиногеназа мочи человека (HUK) представляет собой гликопротеин, экстрагируемый из мужской мочи. HUK принадлежит к семейству тканевых калликреинов, а тканевые калликреины оказывают свое биологическое действие путем активации системы калликреин/кинин (KKS). Активированный KKS будет вызывать терапевтический ангиогенез и неоваскуляризацию, что может обеспечить новый способ восстановления кровоснабжения в ишемизированной области [6,8,10,12].

KLK - это группа сериновых протеаз, присутствующих в большинстве тканей и жидкостей организма, включая плазменный калликреин (PK) и тканевый калликреин (TK). Тканевой калликреин содержится в тканях лёгких, почек, кровеносных сосудах, в головном мозге и надпочечниках и играет ключевую роль в регуляции микроциркуляции крови, кровяного давления и кровотока; выступает необходимым компонентом для поддержания гомеостаза и фактором реагирования на заболевания, а также отвечает за выработку кининов (брадикинина и каллидина), которые способствуют местному расширению сосудов и длительной васкуляризации, а также специфически

усиливают кровоток в воспаленных тканях за счет поднятия уровня и активации BK2R (брадикининовый рецептор) [1,2,9].

Брадикинин также стимулирует высвобождение активатора плазминогена тканевого типа (tPA) из эндотелиальных клеток и оказывает антикоагулянтный эффект [1,5,7].

Физиологическая функция системы KKS (калликреин-кининовая система) непосредственно поддерживает или улучшает кровоток и защищает клетки от повреждающих факторов в течение нескольких часов и дней после инсульта [1,2,9].

Мочевая каллидиногеназа (Urinary Kallidinogenase) - избирательно расширяет капилляры в гипоксических и ишемических зонах, а также способствует функции сосудистого эндотелия и оказывает антиоксидантное действие, способен уменьшать объем очагов церебрального инфаркта и повышать перфузию ишемизированных тканей головного мозга, а механизм этого связан с открытием коллатерального кровообращения в ишемизированной зоне [2,4].

Эдаравон и мочевая каллидиногеназа являются новыми препаратами, появившиеся на рынке недавно. Как поглотитель свободных радикалов, эдаравон может эффективно устранять свободные радикалы и ингибировать окисление клеток головного мозга и сосудов эндотелиальные клетки. Мочевая каллидиногеназа — это селективный цереброваскулярный расширитель, расслабляющий кровеносные сосуды и улучшает аэробный уровень мозга ткани. Эдаравон в сочетании с мочевыми каллидиногеназа действует на множественные патологии стадии черепно-мозговой травмы, вызванной острой

церебральной инфаркта, и его эффект был доказан во многих исследованиях [5,6].

Однако мало что известно о влиянии комбинаций эдаравона и мочевого каллидиногеназы на воспалительные факторы при лечении ОИМ, за исключением нескольких исследований [7,11,12,13,14]. Факторы воспаления участвуют в возникновении и развитии воспалительных реакций и воспалительные реакции играют решающую роль в возникновении и развитии ОИМ. В этом исследовании изучались эффективность эдаравона (антиоксиданта) в комбинации с каллидиногеназой (Калген 0.15 PNA) в качестве терапии инфаркта мозга и его влияние на С-реактивный белок.

Материалы и методы :

В ОРИТ клиники Ургенчского филиала ТМА нами было обследовано 68 больных в период с марта 2022 года по июль 2023 года с острым ишемическим инсультом (42-мужчин и 26 женщин). Все больные были разделены нами на 2 группы: в контрольную группу вошли 34 пациентов, получавшие традиционную терапию ишемического инсульта принятой клиникой, а исследуемую группу составили оставшиеся 34, которым кроме традиционной терапии назначали препарат Калген 0.15 PNA в течение 48 часов от начала первых признаков инсульта внутривенно, медленно, капельно. Инфузионная – детоксикационная терапия больным исследуемой группы проводилась

с применением антиоксиданта препарата эдаравон 1.5 мг/мл- 20 мл в разведении на физиологическом растворе внутривенно капельно в течение 30 минут.

Пациенты были госпитализированы в ближайшее время после появления первых признаков инсульта и имели ту или иную степень нарушения сознания. В среднем время поступления после первых признаков инсульта составило от 60 минут до 2-3 часов (в среднем 60 ± 30 мин). После оценки уровня сознания всем пациентам осуществлялась МРТ головного мозга для верификации диагноза и уточнения расположения очага поражения. В исследование были включены только пациенты с инфарктом мозга.

Всем больным в динамике проверяли показатели периферической гемодинамики и сатурацию крови, непрерывно используя медицинский прикроватный монитор - Mindray iMEC 12. Тяжесть неврологических дефицитов мы оценили по шкале NIHSS.

Пациенты исключались, если они недавно перенесли геморрагический инсульт или кровотечение, психические заболевания или гематологические системные расстройства.

Изучались сроки пребывания больных в ОРИТ многопрофильной клинике Ургенчского филиала ТМА.

Результаты исследований: Невростатус и тяжесть неврологических дефицитов мы оценивали совместно с неврологом, применяя шкалу NIHSS.

Таблица 1. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА. ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ИНСУЛЬТА НАЦИОНАЛЬНЫХ ИНСТИТУТОВ ЗДОРОВЬЯ (NIHSS)

Дни наблюдения	До лечение	3 е сутки	5 сутки	7 сутки	10сутки
NIHSS(балл)					
Контрольная группа (n=34)	$11,8 \pm 1,2$	$11,02 \pm 0,8$	$10,9 \pm 0,9$	$9,8 \pm 0,7$	$8,46 \pm 0,3$
NIHSS(балл)					
Исследуемая группа(n=34)	$12,8 \pm 1,2$	$11,02 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,7$	$6,42 \pm 0,3$

Полученные данные показывают, что у больных в контрольной группе (n=34) имеющиеся неврологические нарушения начинают восстанавливаться на 5-7 сутки. Снижение суммарных баллов динамики с очевидностью показывает медленное восстановление когнитивных функций. Представленные данные у больных исследуемой группы (n=34) свидетельствуют о быстром восстановлении неврологических расстройств на более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

Больные контрольной группы, которые получали стандартное лечение находились в ОРИТ в среднем 7-10 дней. Параллельно с процессом лечения проводилась восстановительная терапия, позволяющая быстрее вернуться к привычной жизни. После перевода из ОРИТ в отделение ещё наблюдались в течении двух-трех недели. Почти у всех больных сохранялся частичный паралич, снижение внимания, потеря навыков мелкой моторики а у некоторых нарушение мимики, речи, координации, ухудшение памяти и даже депрессия.

Больные основной группы, которые получали Калген 0.15 PNA и Эдаравон 20мл находились в ОРИТ в среднем 5-7 дней. Переносимость препарата была оценена

на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследованием в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. У двоих больных, которые страдали в течении многих лет сахарным диабетом, наблюдалась однократная тошнота и понос, которые проходили самостоятельно без добавления медикаментов. У всех больных исследуемой группы наблюдалась быстрое восстановление когнитивных функций, а неврологический дефицит на 20,4% меньше, чем у больных в контрольной группе.

Выводы:

1. Клинические исследования доказали, что использование мочевого каллиндиногеназы в комбинации с эдаравоном для лечения ОИИ в течение первых 48 часов является эффективным, безопасным и контролируемым.

2. Ключ к лечению ишемического инсульта заключается в улучшении **коллатерального кровообращения. Поэтому калликреин считается потенциальным терапевтическим агентом при ишемии головного мозга.**

Литература:

1. WHO. The top 10 causes of death. 2018.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;129:e28–92.
3. Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults. *Circulation* 2017;135:759–71.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2019;36:1–5.
5. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 2008;26:871–95. vii.
6. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, et al. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2014;72:309–16.
7. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 2015;91:528–36.
8. Montecucco F, Mach F. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2019;31:1–3.
9. Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, et al. Effects of clinical and laboratory variables and of pretreatment with cardiovascular drugs in acute ischaemic stroke: a retrospective chart review from the GIFA study. *Int J Cardiol* 2018;151:318–22.
10. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butta C, et al. Effects of ACEinhibitors

and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Curr Pharm Des* 2012;18:4385–413.

11. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butta C, et al. Metabolic and antiinflammatory effects of a home-based programme of aerobic physical exercise. *Int J Clin Pract* 2020;67:1247–53.

12. Reshi R, Streib C, Ezzeddine M, et al. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Is it time to re-evaluate our understanding? *Med Hypotheses* 2017;107:78–80.

13. Gonzalez-Moreno EI, Camara-Lemarroy CR, Gonzalez-Gonzalez JG, et al. Glycemic variability and acute ischemic stroke: the missing link? *Transl Stroke Res* 2014;5:638–46.

14. Licata G, Tuttolomondo A, Corrao S, et al. Immunoinflammatory activation during the acute phase of lacunar and non-lacunar ischemic stroke: association with time of onset and diabetic state. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019 19:639–46.

