



Юневич Д.С., Аксентьев С.Б.

## К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФОРТЕЛИЗИНА® ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены два клинических случая успешного повторного применения тромболитика Фортелизина® в дозе суммарно 25-30 мг, наблюдаемые авторами у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, проходивших стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница» города Рязани. Больные относились к разным гендерно-воз-

растным группам и имели различный краткосрочный прогноз по шкалам TIMI или GRACE, различную продолжительность ишемического повреждения миокарда до момента реперфузии. Приведенные наблюдения подтверждают высокую безопасность и эффективность использования Фортелизина® при остром коронарном синдроме.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, фортелизин

### Сведения об авторах:

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Аксентьев Сергей Брониславович</b>                                    | кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3а, тел. +7-491-236-02-34, e-mail: aksentievs@mail.ru |
| <b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Юневич Денис Сергеевич</b> | кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3а, тел.: 8-491-236-80-40, e-mail: Yunevichden@yandex.ru           |

✉ Yunevichden@yandex.ru

**Для цитирования:** Юневич Д.С., Аксентьев С.Б. К вопросу эффективности и безопасности Фортелизина® при остром коронарном синдроме: два клинических случая. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:82-85 / Yunevich D.S., Aksentiev S.B. To the question of efficacy and safety of Fortelyzin® therapy on acute coronary syndrome: two clinical cases. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:82-85 [in Russian]

### ВВЕДЕНИЕ

Для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в Национальных клинических рекомендациях предложены препараты: стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза) и проурокиназа [1]. В настоящее время в отечественной кардиологической практике появился новый тромболитик – Фортелизин® (ООО «СупраГен», Россия), распоряжением Правительства РФ с 2015 года включенный в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [2]. Данный тромболитик имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности в лечении ОКСпST, но сравнительно более короткий практический опыт применения [3, 4].

В связи с этим весьма актуальным является дальнейшее накопление и анализ клинических наблюдений успешного, в том числе, повторного введения Фортелизина®, как одного из показателей надежного профиля эффективности и, в большей степени, безопасности лекарственного препарата.

**Клинический случай №1.** Пациент К., 66 лет, мужского пола, первично госпитализирован по скорой медицинской помощи (СМП) в палату блока реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии (БРИТ ОНК) ГБУ РО «Об-

ластная клиническая больница» с жалобами на типичные ангинозные боли. Длительность клинического ухудшения – 7 часов. В анамнезе – артериальная гипертензия (регулярно лекарственные препараты не принимает), подагра (полиартрит, стаж заболевания около 10 лет, при обострениях принимает аллопуринол). При осмотре: состояние тяжелое. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца правильный, артериальная нормотония, гемодинамика стабильная. Отеков нет. Индекс массы тела (ИМТ) 34 кг/м<sup>2</sup>.

При электрокардиографии (ЭКГ) у пациента определялся синусовый ритм, ишемия и повреждение миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ): подъем сегмента ST в II, III, AVF (рис. 1а). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) наличие зон акинеза нижних, базального и заднего сегментов ЛЖ подтверждалось. В лабораторных анализах выявлено повышение уровней МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), тропонина Т, холестерина; АЧТВ – 23,4 сек.

Пациенту выставлен диагноз – ИБС: ОКСпST. Гипертоническая болезнь 3 стадия, III степень, риск 4. Ожирение I степени. ХСН I стадии. Подагра, хронический полиартрит, вне обострения. Риск смерти в течение 2-х недель по шкале TIMI – 4 балла (19,9%), высокий риск летального исхода в стационаре по шкале GRACE – 143 балла (более 3%) [5, 6].

В соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», утвержденным приказом Минздрава РФ от 2012 года [7], пациенту была проведена системная ТЛТ Фортелизином® в дозе 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 7,5 часов от начала заболевания). Сопутствующая терапия: клопидогрел 300 мг (по СМП), ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг (по СМП), нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенный болюс 60 МЕ/кг, инфузия 12 МЕ/кг/ч, изосорбида динитрат внутривенная инфузия 10 мг.

На контрольной ЭКГ после ТЛТ сохранялся подъем сегмента ST. В связи с чем через 8,5 часов от развития симптоматики в рамках фармако-инвазивной стратегии пациент был взят в рентгеноперационную для проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При коронароангиографии (КАГ) выявлен мультифокальный атеросклероз со стенозированием передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) – до 80% (TIMI 3), огибающей артерии (ОА) – до 90% (TIMI 3), правой коронарной артерии (ПКА) – до 95% (TIMI 2). Далее пациенту были выполнены баллонная ангиопластика и эндопротезирование области стеноза ПКА голометаллическим стентом, завершившиеся признаками феномена «no-reflow» (отсутствия кровотока в артерии ниже установленного стента, TIMI 0).

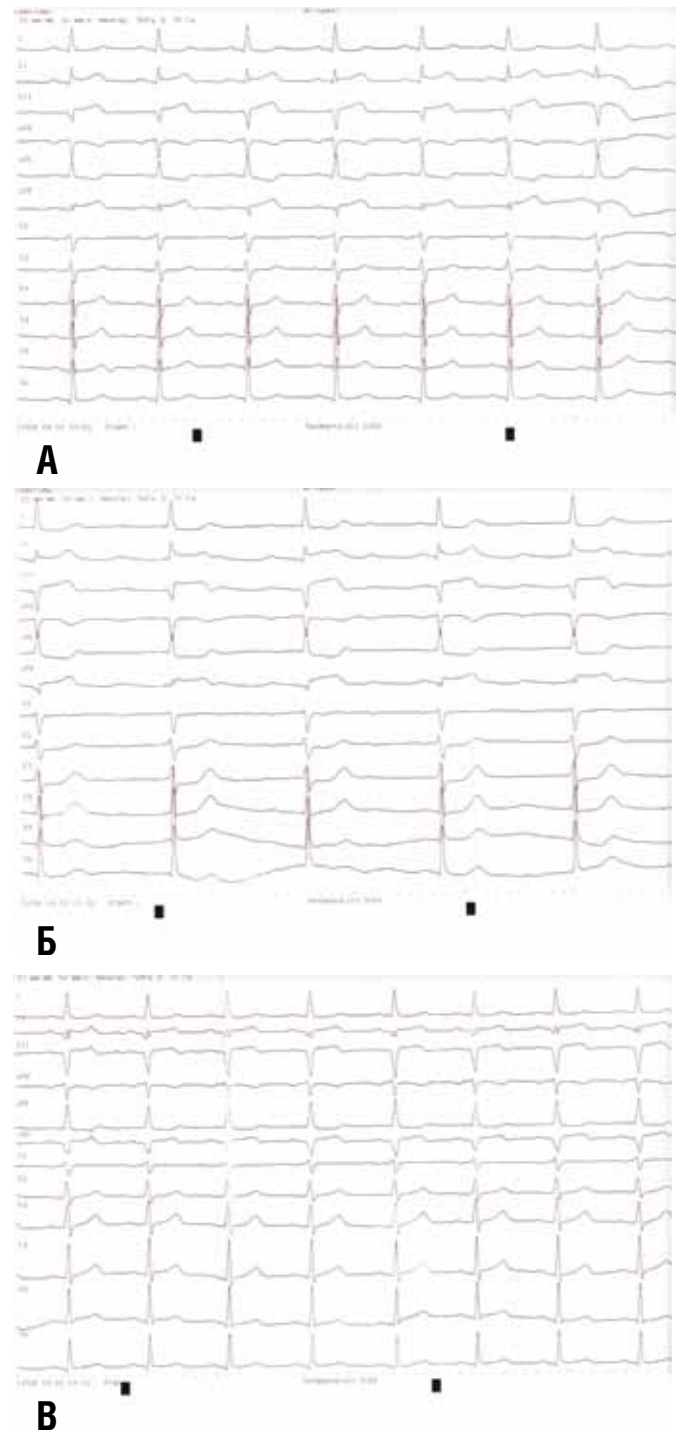
В ЭКГ картине пациента этот этап лечения (через 9 часов от начала заболевания) сопровождался сохранением подъема сегмента ST и появлением атрио-вентрикулярной блокады (АВ-блокады) 2-3 степени (рис. 1б).

Данная клиничко-диагностическая ситуация (вновь возникающая окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии после осложненного ЧКВ, отрицательная ЭКГ динамика), а также отсутствие антагонистов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов послужили основанием для повторного внутривенного введения Фортелизина® в дозе 10 мг (через 9 часов от развития симптоматики) в сопровождении продолжающихся инфузий НФГ и изосорбида динитрата.

Через 90 мин после повторного введения тромболитика при контроле ЭКГ признаков АВ-блокады не зарегистрировано, через 180 мин отмечено снижение степени подъема сегмента ST более 50% (рис. 1в).

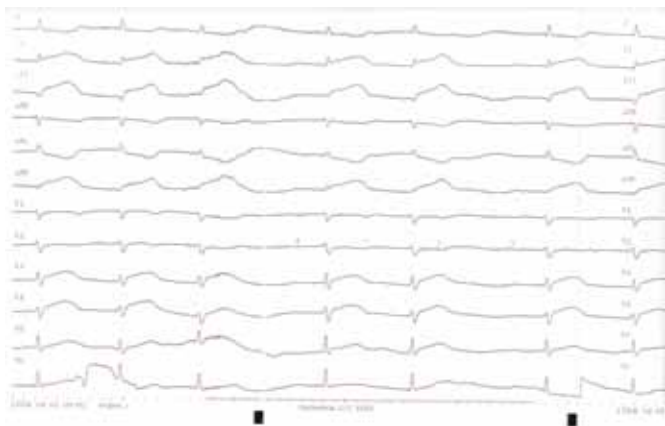
Через 50 часов пациент переведен из БРИТ в общую палату ОНК. В течение следующих 14 суток стационарного наблюдения проводилось лечение: двойная антиагрегантная терапия клопидогрелем и АСК в стандартных дозах, аторвастатин 20 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки, с 3-х суток – метопролол 50 мг в сутки. Ангинозных болей и симптомов, эквивалентных ишемии миокарда, не было. В лабораторном обследовании отмечалась закономерная динамика нарастания в первые 12-24 часа с последующим снижением уровня КФК-MB, повышенная концентрация тропонина Т сохранялась на протяжении 9-и суток. В течение 2-х суток на фоне инфузии НФГ определялось увеличение АЧТВ до 98-44,7 сек (в 2-3 раза). При ЭКГ контроле отмечались динамические признаки перехода из острой в подострую стадию Q-образующего инфаркта миокарда нижней стенки ЛЖ. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (Холтер-ЭКГ) на 7-е сутки болезни регистрировались редкие одиночные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, ишемических изменений сегмента ST-T не выявлялось.

За время стационарного лечения у пациента не наблюдались клиничко-лабораторных признаков наружных или внутренних кровотечений.

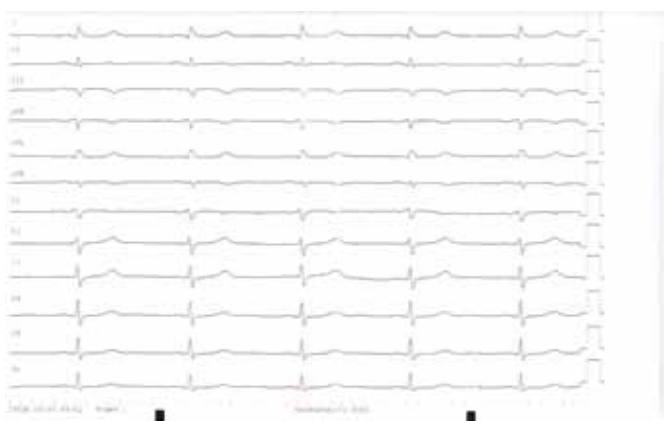


**Рисунок 1. ЭКГ пациента К. а) до введения Фортелизина®, б) после проведения ЧКВ, в) после повторного введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)**

**Клинический случай №2.** Пациентка Х., 81 года, женщина, первично госпитализирована по СМП в палату БРИТ ОНК ГБУ РО «Областная клиническая больница» с диагнозом ОКСпСТ через 2,5 часа от начала заболевания. При поступлении жалобы на боли ангинозного характера в области сердца, общую слабость. В анамнезе артериальная гипертензия (стаж заболевания около 15-20 лет, принимает эналаприл, бисопролол, АСК), деформирующий остеоартроз крупных суставов. Объективно: состояние тяжелое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца неправильный (ЧСС 46-55 уд. в мин),



**А**



**Б**

**Рисунок 2. ЭКГ пациентки X. а) до первого введения Фортелизина®, б) после первого введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)**

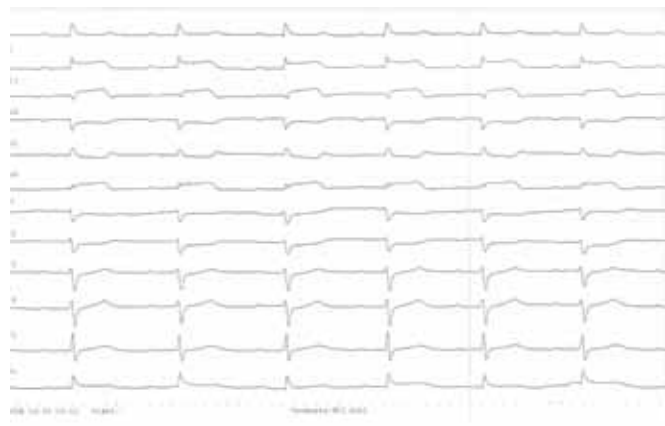
артериальная нормотония, гемодинамика стабильная. Пастозность стоп и голеней. ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>.

При ЭКГ регистрировалась АВ-блокада 2 степени 1 типа, ишемия и повреждение миокарда нижней стенки ЛЖ: подъем сегмента ST в II, III, aVF, V3-V5 (рис. 2а). В лабораторных анализах отмечались нормальные уровни КФК-MB и тропонина Т, нормохолестеринемия, АЧТВ – 22,9 сек, гемоглобин 100 г/л, гематокрит 30,2%.

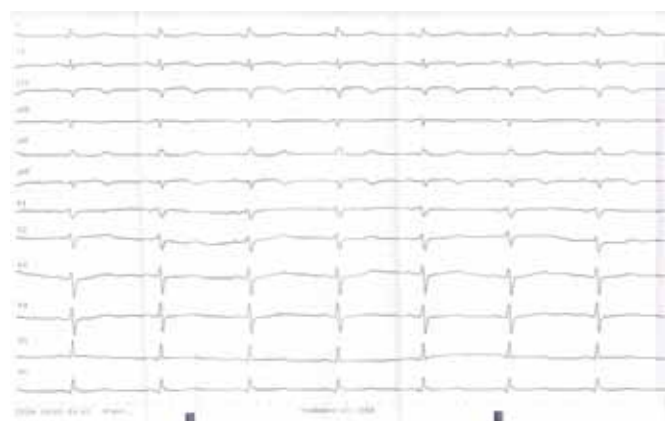
Пациентке поставлен диагноз – ИБС: ОКСнСТ. Гипертоническая болезнь 3 стадия, III степень, риск 4. ХСН 2а стадии. АВ-блокада 2 степени 1 типа. Анемия легкой степени. Деформирующий остеоартроз. Риск смерти в течение 14-и суток по шкале TIMI – 3 балла (13,2%), высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE – 183 балла (более 3%) [5, 6].

Начато лечение: системная ТЛТ Фортелизином® 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 3 часа от появления симптоматики), клопидогрел 75 мг в сутки, АСК 250 мг однократно, затем 100 мг в сутки, внутривенно НФГ болюсом 60 МЕ/кг с последующей инфузией 12 МЕ/кг/ч в течение 48 часов, изосорбида динитрат 10 мг внутривенно инфузионно.

Через 60-90-180 мин после ТЛТ на контрольных ЭКГ у пациентки регистрировался стойкий синусовый ритм, динамика острой стадии инфаркта миокарда нижней стенки ЛЖ (уменьшение подъема сегмента ST на 50-70%), через 24 часа – сегмент ST на изолинии, инверсия зубца Т в III, aVF (рисунок 2б). При ЭхоКГ через 12 часов от начала болезни отмечены зоны гипокинеза нижних, базального и среднего сегментов



**А**



**Б**

**Рисунок 3. ЭКГ пациентки X. а) до повторного введения Фортелизина®, б) после повторного введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)**

ЛЖ. В лабораторном обследовании через 12-24 часа определяется рост уровней КФК-MB и тропонина Т, АЧТВ – 74 сек, гемоглобин 92 г/л, гематокрит 28,2%. В терапии пациентки добавлены аторвастатин 20 мг в сутки, лизиноприл 10 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки.

В течение следующих 2-х суток состояние больной оставалось стабильным, ангинозные приступы не беспокоили. Через 60 часов от начала заболевания у пациентки отмечен рецидив болей ишемического характера за грудиной. По ЭКГ: АВ-блокада 1 степени, вновь возникший подъем сегмента ST в II, III, aVF (рис. 3а).

В связи с клинико-электрокардиографическими признаками рецидива инфаркта миокарда больной повторно проведена ТЛТ Фортелизином® 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 20 мин от развития болевого приступа). Также назначено внутривенно НФГ 60 МЕ/кг болюсом и 12 МЕ/кг/ч инфузией в течение 48 часов, изосорбида динитрат внутривенно инфузионно 10 мг, морфин 10 мг внутривенно, продолжена антиагрегантная терапия в прежних дозах.

Через 90-180 мин после ТЛТ у пациентки на ЭКГ фиксировался синусовый ритм, признаки восстановления перфузии миокарда НС ЛЖ – сегмент ST на изолинии (рис. 3б). Учитывая рецидивирующий характер течения заболевания, через 1-и сутки больной проведена КАГ: ПМЖА – стеноз до 50% (TIMI 3), ОА – неровности контуров (TIMI 3), ПКА – стеноз до 98% (TIMI 0-1). Выполнено эндопротезирование голометаллическим стентом зоны стеноза ПКА.

Через 93 часа пациентка переведена из БРИТ в общую палату ОНК. В течение следующих 15 суток до момента выписки из стационара состояние оставалось стабильным. В лабораторных анализах наблюдалась нормализация уровней маркеров некроза миокарда, АЧТВ – 41 сек. По данным ХолтерЭКГ на 15-е сутки болезни ишемических изменений сегмента ST-T не выявлено, определялась частая желудочковая экстрасистолия (1650 за сутки), что послужило основанием к назначению кордарона 600 мг в сутки с последующим снижением дозы до «поддерживающей». Другой коррекции медикаментозной терапии не проводилось.

За время стационарного лечения клинико-лабораторных признаков кровотечения у пациентки не наблюдалось. При контроле: гемоглобин – 101 г/л, гематокрит – 30,4%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами два случая успешного повторного введения системного тромболитика Фортелизина® при ОКСнСТ иллюстрируют достаточно высокую эффективность (снижение степени подъема сегмента ST ЭКГ через 180 мин после ТЛТ, проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии по данным КАГ) и безопасность (отсутствие геморрагических осложнений, аллергических реакций после терапии) данного препарата у пациентов, относящихся к разным гендерным и возрастным группам, имеющих различные степень коморбидной патологии, краткосрочный прогноз по шкалам TIMI или GRACE, продолжительность ишемического повреждения миокарда до момента реперфузии. Это является дополнительным подтверждением целесообразности использования Фортелизина® в рутинной клинической практике и обуславливает настоящий высокий научный интерес к описанному препарату.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014; 4: 5-60 / *Clinical guidelines. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. Kardiologicheskij Vestnik. 2014; 4: 5-60 [in Russian].*
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год: распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р. Собрание законодательства РФ. 2016; 2: 413 / *The list of vital and essential medicinal products for 2016: the decree of the Government of the Russian Federation from 26.12.2015 № 2724-p. Sobraniye zakonodatelstva Rossiyskoj Federacii. 2016; 2: 413 [in Russian].*
3. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и соавт. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных с острым инфарктом миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2012; 27 (1): 27-32 / *Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. et al. The trial of new made in Russia Thrombolytic Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction. Sibirskij Medicinskij Zhurnal. 2012; 27 (1): 27-32 [in Russian].*
4. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и соавт. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ 1. Кардиологический вестник. 2017; 3: 52-59 / *Markov*

- V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L. et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. *Kardiologicheskij Vestnik. 2017; 3: 52-59 [in Russian].*
5. Raposeiras-Roubin S., Abu-Assi E., Cabanas-Grandio P. et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv. 2012; 5 (11): 1117-1125.*
6. Brilakis, E.S., Mavrogiorgos N.C., Kopecky S.L., et al. Validation of the TIMI risk score for ST-elevation acute myocardial infarction in a community-based coronary care unit registry. *Circulation. 2001; 104 (suppl. II): 380.*
7. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 918н [Электронный ресурс] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (Дата обращения: 11.12.2017) / *The order of rendering of medical aid to patients with cardiovascular disease: order of Ministry of health of Russia 15.11.2012 N 918n [Electronic resource] // URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami (Date of access 11.12.2017) [in Russian].*