

Опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, И.С. Симулис^{2,3}, Д.С. Салыгина², М.С. Данилов^{2,3}, А.В. Светликов^{1,2}, С.Н. Семиголовский⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51

Резюме

Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии обусловлена широкой распространенностью этого осложнения с непредсказуемыми последствиями, включающими нестабильность гемодинамики, артериальную гипотензию, шок, инвализацию и внезапную смерть. Тромбоэмболия легочной артерии в развитых странах рассматривается сейчас как самая частая причина предотвратимой смерти в больнице и материнской смертности. Тромболитическая терапия используется при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного и высокого риска с гемодинамической нестабильностью пациента, однако не прекращается дискуссия и о возможностях ее выполнения у нормотензивных больных при определенных условиях. В настоящее время для тромболитической терапии тромбоэмболии легочной артерии используются стрептокиназа, урокиназа и алтеплаза (в России – препараты Актилизе и Ревелиза). Недавно были расширены показания к применению при тромбоэмболии легочной артерии уже известного отечественного тромболитика неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®), хорошо зарекомендовавшего себя у больных острым инфарктом миокарда и острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения. Представлен клинический случай отсроченного (на 4-е сутки госпитализации) использования Фортелизина с положительным эффектом у нормотензивной анемизированной пациентки 49 лет с синкопальным состоянием в дебюте тромбоэмболии легочной артерии на фоне неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен слева без флотации тромбов. Особенности Фортелизина, выгодно отличающими его от других тромболитических средств, являются: самая высокая фибринселективность; возможность болюсного введения фиксированной дозировки, не зависящей от массы тела пациента; безопасность повторного введения; большая скорость наступления эффекта; предотвращение значительного снижения уровня фибриногена крови, что уменьшает риск кровотечения. Таким образом, применение отечественного тромболитического рекомбинантного препарата неиммуногенной стафилокиназы Фортелизин с учетом данных проведенных исследований и описанного случая представляется удачным примером импортозамещения в медицине.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромболитик, нормотензивные пациенты

Для цитирования: Семиголовский НЮ, Симулис ИС, Салыгина ДС, Данилов МС, Светликов АВ, Семиголовский СН. Опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии. *Медицинский совет*. 2024;18(6):205–211. <https://doi.org/10.21518/ms2024-164>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the use of non-immunogenic recombinant staphylokinase in the treatment of massive pulmonary embolism

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, Iona S. Simutis^{2,3}, Darya S. Salygina², Mark S. Danilov^{2,3}, Alexei V. Svetlikov^{1,2}, Savva N. Semigolovskii⁴

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia

³ North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

⁴ Scientific Research Medical Center “Deoma”; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

Abstract

The actuality of the problem of pulmonary embolism is due to the widespread occurrence of this complication with unpredictable consequences, including hemodynamic instability, arterial hypotension, shock, disability and sudden death. Pulmonary embolism is now considered in developed countries as the most common cause of preventable in-hospital death and maternal mortality. Thrombolytic therapy is used for intermediate and high-risk pulmonary embolism with hemodynamic instability of the patient, however, there is also ongoing discussion about the possibilities of its implementation in normotensive patients under certain conditions. Currently, streptokinase, urokinase and alteplase (Actilize and Revelise in Russia) are used for thrombolytic therapy of pulmonary embolism. Indications for use in pulmonary embolism have been expanded recently for the already well-known domestic thrombolytic non-immunogenic staphylokinase (Fortelizin®), which has proven itself in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. A clinical case of delayed (on the 4th day of hospitalization) use of Fortelisin with a positive effect in a 49-year-old normotensive anemized patient with syncope in the PE debut with non-occlusive thrombosis of the posterior tibial veins without flotation of blood clots is presented. The features of Fortelizin, which favorably distinguish it from other thrombolytic agents, are: the highest fibrin selectivity; the possibility of bolus administration of a fixed dosage, independent of the patient's body weight; safety of repeated administration; high rate of onset of effect; prevention of a significant decrease in blood fibrinogen levels, which reduces the risk of bleeding. Thus, the use of the domestic thrombolytic recombinant non-immunogenic staphylokinase drug Fortelizin, taking into account the data of the conducted studies and the described case, seems to be a successful example of import substitution in medicine.

Keywords: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombolytic, normotensive patients

For citation: Semigolovskii NYu, Simutis IS, Salygina DS, Danilov MS, Svetlikov AV, Semigolovskii SN. Experience in the use of non-immunogenic recombinant staphylokinase in the treatment of massive pulmonary embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):205–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-164>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время венозная тромбоэмболия, включающая в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием с ежегодной встречаемостью 100–200 случаев на 100 тыс. чел. Она может быть смертельной в острой фазе или вести к хроническому течению и инвалидности [1]. Об актуальности проблемы ТЭЛА говорит, в частности, непрерывный поиск новых методик и фармакологических средств ее терапии. Так, в начале 1990-х гг. нами был разработан способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина [2], а в 2004 г. получен патент РФ на эту методику лечения [3], которая весьма пригодилась в лечении пациентов с COVID-19 [4–6].

В 2010-х гг. в практической медицине началось широкое использование новых пероральных антикоагулянтов, а с 2019 г. гайдлайны Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом, пероральные антикоагулянты рассматривают как препараты первой линии для антикоагулянтной терапии ТЭЛА. Указывается, что «еще предстоит определить оптимальную, наиболее клинически значимую комбинацию (и пороговые уровни) клинических и биохимических предикторов ранней смерти у пациентов с легочной эмболией, особенно в отношении выявления возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ТЭЛА промежуточного риска» [7].

Тромболитическая терапия (ТЛТ) как средство реперфузионной терапии показана пациентам высокого и, реже, промежуточного риска ранней смерти при ТЭЛА.

Обязательным и определяющим компонентом клинической картины указанной категории пациентов является нестабильность гемодинамики с наличием шока или артериальной гипотензии. При этом проведение ТЛТ имеет максимальную эффективность в течение первых 48 ч с момента развития клинической картины ТЭЛА, но может оказаться эффективным при длительности симптомов 6–14 дней [7–9]. При ТЭЛА целью ТЛТ является уменьшение тромботической обструкции артериального русла легких, что может способствовать быстрому восстановлению функции правого желудочка [10]. ТЛТ у пациентов с ТЭЛА одобрена с использованием стрептокиназы, урокиназы или тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) [7, 11, 12]. Проводились также исследования с применением ретеплазы, десмотеплазы, теноктеплазы [13], однако ни один из этих препаратов до сих пор не был одобрен для применения у пациентов с острой ТЭЛА.

Так, в недавно завершеном исследовании PEITHO был применен золотой стандарт ТЛТ острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – использование теноктеплазы у больных ТЭЛА промежуточного риска с признаками поражения правого желудочка по схеме однократного болюса. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность теноктеплазы. Однако было отмечено значительное (6,3%) количество случаев геморрагического инсульта, что не позволило включить теноктеплазу в список рекомендуемых тромболитиков при ТЭЛА [14].

В конце 2023 г. Минздрав России внес новые показания по безопасности в инструкцию по медицинскому применению отечественного тромболитика – лекарственного препарата неиммунотенной стафилокиназы Фортелизина (международное непатентованное наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы), ранее

уже применявшегося для лечения больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Таким новым показанием для лекарственного препарата явилась ТЭЛА.

Фортелизин представляет собой инновационную молекулу рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, полученную с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*. В молекуле стафилокиназы были заменены аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе белка, в результате при повторном введении этого препарата антитела не образуются. Стафилокиназа относится к третьему поколению фибринолитиков и характеризуется рекордно высокой по сравнению с другими тромболитиками фибриноселективностью [15]. Недавнее сравнительное исследование препарата при ишемическом инсульте [16] выявило его преимущества перед Актилизе в эффективности и побочных действиях (меньше кровотечений, нейротоксичности).

По данным клинического исследования ФОРПЕ [17], было установлено, что использование препарата у пациентов с массивной ТЭЛА очень высокого риска смертности (30%) по шкале PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) способствует стабилизации гемодинамики, снижению легочной гипертензии и сокращению признаков дисфункции правого желудочка. Смертность от всех причин на 30-й день составила 4%, причем применение Фортелизина не сопровождалось развитием геморрагического инсульта и больших кровотечений. Было отмечено также, что применение Фортелизина у лиц старше 80 лет способствовало снижению легочной гипертензии, сокращению признаков перегрузки правого желудочка и не сопровождалось развитием геморрагического инсульта, больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний. Препарат вводят внутривенно за 10–15 сек в дозе 15 мг, для чего перед введением содержимое трех флаконов по 5 мг (745 000 МЕ) разводится в 15 мл раствора 0,9% натрия хлорида.

Ниже приводим клинический пример успешного системного тромболизиса у нормотензивной анемизированной пациентки с синкопальным состоянием.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Н., 49 лет, была доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи 17 февраля 2024 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, головокружение, выраженную слабость, малопродуктивный кашель. Наличие крови в стуле, моче отрицала. Считает себя больной с 10 февраля 2024 г., когда стала отмечать заметную одышку и слабость. В течение 7 дней одышка постепенно нарастала, 17 февраля 2024 г. отмечался кратковременный эпизод потери сознания.

Из анамнеза известно, что ранее (лето 2023 г.) наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу боли в эпигастриальной области, в ходе исследования были выявлены хронический атрофический гастрит, анемия средней степени тяжести. Получала амбулаторно Париет с положительным эффектом. В декабре 2024 г. перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 38,0 °С, по поводу

чего за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала препарат Тамифлю. По поводу ранее установленного диагноза «гипертоническая болезнь 2-й ст.» несколько лет получала базовую терапию Конкором (2,5 мг/сут). Из перенесенных операций – кесарево сечение в 2006 г.

Состояние пациентки при поступлении было расценено как относительно удовлетворительное. Положение: активное. Сознание: ясное. Телосложение: нормостеник. Рост – 162 см, масса тела – 100 кг, индекс массы тела – 37,6 кг/м². Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы бледной окраски, нормальной температуры и влажности. Ритм сердца правильный, 95 уд/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Дыхание носовое свободное, смешанного типа. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 19. Сатурация O₂ при вдыхании атмосферного воздуха – 95%. Перкуторно над всеми легочными полями определяется ясный легочный звук. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Язык влажный. По форме живот слегка увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. По электрокардиограмме (ЭКГ) от 17 февраля 2024 г. ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 95 уд/мин, нарушения процессов реполяризации в виде отрицательных зубцов Т в V₁–V₆.

В лабораторных показателях (таблица) при поступлении отмечено исходное снижение уровня гемоглобина до 80 г/л, повышения уровней D-димера до 790 нг/мл и С-реактивного белка (СРБ) до 27,42 мг/л. В остальном – без значимых отклонений от нормы. По данным спиральной компьютерной томографии без контрастирования, признаков патологических изменений очагового и (или) инфильтративного характера в легких не выявлено.

В связи с сохраняющейся слабостью, одышкой в покое (свыше 24 в мин) 19 февраля 2024 г. выполнено дообследование. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) от 19 февраля 2024 г. локальных нарушений сократимости не выявлено. Глобальная сократительная способность сердца сохранена. Дилатация правых камер сердца с парадоксальным движением межжелудочковой перегородки. Тенденция к расширению легочной артерии (верхняя граница нормы). Нижняя полая вена расширена, практически не реагирует на вдох. Расчетное давление в легочной артерии значительно повышено (94 мм рт. ст.) – легочная гипертензия 3-й ст.

По данным спиральной компьютерной томографии с контрастированием в сравнении с данными от 17 февраля 2024 г. отмечена инфильтрация в S2 правого легкого. Легочный ствол 34 мм. Правая легочная артерия 21 мм, левая – 24 мм. Массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах правой легочной артерии с переходом на долевые артерии (верхняя, средняя и нижняя). Слева – массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах легочной артерии с переходом на долевые артерии (верхняя и нижняя). Заключение: массивная двусторонняя ТЭЛА, инфаркт-пневмония в S2 справа.

- **Таблица.** Лабораторные показатели пациентки Н.
 ● **Table.** Laboratory parameters of patient N.

Показатель	Норма	Дата						
		17.02	19.02	21.02	22.02	24.02	26.02	28.02
МНО	1–1	1,16	1,21	1,22	1,28	1,18	1,15	–
Протромбин по Квику, %	70–120	80	75	73	69	77	81	–
Креатинин, ммоль/л	0,044–0,097	0,077	0,085	0,087	0,082	0,071	0,073	–
АЛТ	20–40	24	–	–	–	–	–	–
АСТ	20–40	22	–	–	–	–	–	–
Фибриноген, г/л	2–4	4,99	5,09	5,92	3,51	5,13	4,70	–
Общий белок, г/л	64–83	67	63	62	–	–	–	–
АЧТВ	0,8–1,1	0,79	0,86	0,86	0,92	0,91	0,91	–
D-димер, нг/мл	0–250	790	1100	1360/69 347	12 817	935	868	–
Креатинкиназа-MB, Е/л	0–25	8	–	18	–	8	–	–
Общее железо сыворотки крови, мкмоль/л	44,8–76,1	–	71,9	–	–	–	–	–
C-реактивный белок, мг/л	0–10	27,4	37,9	51,3	55,2	29,2	13,5	7,60
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	6,6	6,2	–	4,6	4,8	–	–
Ферритин, нг/мл	Ж 10–291	5,8	–	–	–	–	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–17	18,5	–	37,1	34,6	20,9	19,3	–
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–3,4	3,5	–	7,4	7,6	4,4	3,5	–
Тропонин I (сТnI), нг/мл	0–0,5	0,02	0,07	0,03	–	–	–	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Ж 3,9–4,7	5,08	4,68	5,41	5,00	–	5,47	5,38
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180–400	330	306	310	225	–	233	291
Гемоглобин, г/л	Ж 120–140	80	76	93	89	–	97	93
Гематокрит, %	Ж 36–42	30,4	28,8	34,7	32,5	–	35,8	36,1
Средний объем эритроцита, фл	80–100	59,8	61,6	64,2	64,9	–	65,4	67,1
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4–9	9,3	11,0	10,6	8,8	–	4,3	3,2
Эозинофилы, %	0–5	0,2	0,9	0,5	1,8	–	7,0	6,0
Моноциты, %	3–11	4,8	7,5	8,7	8,3	–	9,7	15,0
Базофилы, %	0–1	0,5	0,4	0,3	0,4	–	0,9	0,2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	79,2	69,6	69,0	63,2	–	48,5	46,0
Лимфоциты, %	19–37	15,3	21,6	21,5	26,3	–	33,9	31,0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Ж 2–20	16	–	12	–	–	–	8
Индекс анизотропии (RDW), %	11,6–13,7	19,3	20,1	22,6	–	–	24,7	26,9
Na ⁺ , ммоль/л	135–145	141,0	138	140	140	–	141	–
K ⁺ , ммоль/л	3,5–5	4,7	4,8	4,0	3,8	–	4,1	–
Cl [–] , ммоль/л	98–107	107,0	108	106	106	–	106	–
Гомоцистеин, мкмоль/л	3,4–13,8	–	–	–	–	–	–	4,1

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; Ж – женщины.

По ЭКГ от 19 февраля 2024 г. синусовый ритм, сохраняются изменения процессов реполяризации желудочков по типу субэпикардиальной ишемии передней стенки левого желудочка в виде глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_4 . По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей от 19 февраля 2024 г. выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен слева: в верхней трети голени стенки вен нечетко контурированы, пристеночно (до 30–40% просвета сосуда) визуализируются тромботические массы средней и низкой эхогенности. Флотирующих фрагментов не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия от 21 февраля 2024 г. значимой патологии не выявила.

С выявлением ТЭЛА пациентка переведена в отделение реанимации, где по решению консилиума 21 февраля 2024 г. выполнена ТЛТ Фортелизином 15 мг внутривенно. Состояние пациентки улучшилось, одышка минимизировалась. Далее получала Клексан 0,8 мл 2 раза подкожно, с 24 февраля 2024 г. в отделении кардиологии – Эликвис 10 мг 2 раза. ЭХО-КГ от 21 февраля 2024 г. в динамике – незначительное уменьшение объема правого предсердия, снижение расчетного давления в легочной артерии (с 94 до 69 мм рт. ст.). Предположение о тромбофилии у пациентки (гипергомоцистеинемия) не подтвердилось (таблица).

После проведенного лечения на момент выписки пациентка отмечает улучшение самочувствия. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18. Тоны сердца ясные, ритмичная деятельность с ЧСС 80 уд/мин. УЗДГ вен нижних конечностей при выписке: острый тромбоз подвздошно-бедренно-подколенного сегмента справа в стадии реканализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось ранее, ТЛТ в нашем случае была применена не сразу, а на 4-й день госпитализации, что было обусловлено изначально компенсированным состоянием пациентки с нормотензией и без существенной дыхательной недостаточности. Флотирующих тромбов при УЗДГ от 19 февраля 2024 г. не обнаруживалось. Исходная сумма баллов по шкале PESI колебалась в первые дни от 49 до 69, что соответствовало разбросу рисков летального исхода от I класса (очень низкий риск) до II (низкий риск). Лишь к 4-м суткам пребывания в стационаре эта сумма достигла III класса (умеренный риск) в связи с постепенным нарастанием одышки и легкой гипотензии в отсутствие значимой тахикардии.

Актуальный вопрос: возможно ли безопасное применение ТЛТ у пациентов промежуточного и низкого риска осложнений при ТЭЛА отсроченно при наличии дополнительных показаний? Ответом на этот вопрос может служить недавно проведенное исследование «СИРЕНА» (российский РЕгистр пациенТов с тромбоэмболией легочной Артерии), изучившее особенности применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике российских стационаров [18]. Исследование

проводилось в 2018–2019 гг. и было многоцентровым наблюдательным и проспективным. В регистр последовательно включались пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. Как показало исследование, у 101 пациента невысокого риска показаниями для проведения ТЛТ стали выраженная одышка / дыхательная недостаточность, массивный венозный тромбоз, признаки массивной/субмассивной ТЭЛА. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия – у 2 (2,0%) пациентов. Между тем у 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

Для изучения особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, получавших ТЛТ (группа 1), был проведен подбор пар пациентов из регистра «СИРЕНА», сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1 : 1 из пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Госпитальная летальность составила в группе ТЛТ 4 (4%) пациента и 6 (5,9%) пациентов – в группе 2 ($p = 0,748$). Как видно, ввиду немногочисленности анализируемых групп достоверного снижения летальности при использовании ТЛТ выявить пока не удалось. Независимыми факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска, по данным исследования, оказались: флотирующие тромбы в венах нижних конечностей, наличие синкоп в дебюте ТЭЛА, увеличение частоты дыхательных движений свыше 22 в мин, систолическое давление в легочной артерии свыше 40 мм рт. ст., в то время как вероятность выполнения ТЛТ снижалась при наличии в анамнезе кровотечений, хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес. до операции, увеличения размеров правого предсердия [18].

Применительно к нашей пациентке, с одной стороны, показаниями для проведения ТЛТ на 4-й день госпитализации явилась малая эффективность проводимой терапии, включавшей применение дезагрегантов, низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе и антибиотика, начиная с момента выявления ТЭЛА. Значение в принятии консилиумом решения о назначении ТЛТ имело и синкопальное состояние в дебюте заболевания, и рост одышки с легкой гипотензией, и расширение левого предсердия, и значительное повышение давления в легочной артерии (96 мм рт. ст.). С другой стороны, останавливало отсутствие флотирующих тромбов имеющегося у пациентки ТГВ, а также исходная хроническая железодефицитная анемия (80 г/л), потребовавшая коррекции проведением гемотрансфузии.

Развитие кровотечений в течение госпитализации в регистре «СИРЕНА» было зафиксировано у 9,9% пациентов группы ТЛТ (включая двух пациентов с кровотечением 3-й степени по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium)). У пациентов без ТЛТ между тем достоверно чаще развивалась острая сердечная недостаточность (25,9% против 8,5%, $p = 0,043$). По результатам исследования отмечено, что в реальной клинической

практике отмечается высокая частота проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска [18].

Таким образом, отсроченное применение Фортелизина в пограничной ситуации массивной ТЭЛА оказалось эффективным, безопасным и не привело к дополнительной анемизации. Низкий риск кровотечений при использовании препарата был отмечен и другими исследователями [16, 19]. Это отчасти обусловлено сохранением уровня фибриногена при использовании стафилокиназы, описанное в литературе [20], как это имело место и в рассмотренном наблюдении (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешная отсроченная ТЛТ в клиническом примере у нормотензивной больной с ТГВ, осложнившимся массивной ТЭЛА с реакцией правого желудочка

сердца и дыхательной недостаточностью (промежуточный риск осложнений) в отсроченном периоде, может быть эффективной и безопасной методикой реканализации тромбированных сосудов. ТЛТ сопровождалась быстрым уменьшением дыхательной недостаточности, стабилизацией состояния и гемодинамики, снижением обструкции легочной артерии и давления в ней, редукцией признаков ТГВ.

Применение отечественного тромболитического препарата неиммунотенной стафилокиназы Фортелизин с учетом проведенных исследований и описанного случая представляется удачным примером импортозамещения в медицине.



Поступила / Received 29.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med.* 2015;44(12 Pt 2):e385–391. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.007>.
- Семиголовский НЮ, Титков ЮС, Гайденов ГВ. Новое в интенсивной терапии тромбоземболии мелких ветвей легочной артерии. В: *Материалы IV съезда анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов, Москва, июнь 1994 г. М.*; 1994. С. 267.
- Гайденов ГВ, Лосев НА, Семиголовский НЮ. *Способ лечения тромбоземболии легочной артерии. Патент RU 2224525 C1, 27.02.2004.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227.
- Van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camprubi-Rimblas M, Nunes Q et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020;24(1):454. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>.
- Van Haren FMP, Laffey JG, Artigas A, Page C, Schultz MJ, Cosgrave D et al. Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3272–3287. <https://doi.org/10.1111/bcp.15253>.
- Bertanha M, Rodrigues LDS, Mellucci Filho PL, Moroz A, Pardini MIMC, Sobreira ML et al. Nebulized enriched heparin to treat no critical patients with Sars-Cov-2: Triple-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28288. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028288>.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl. 2):S501–518. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000264>.
- Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E, Fan VS, Maurer JR, Mularski RA et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: the Choosing Wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest.* 2014;145(6):1383–1391. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0670>.
- Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226–241. <https://doi.org/10.1002/ehfj.478>.
- Méan M, Tritschler T, Limacher A, Breault S, Rodondi N, Aujesky D, Qanadli SD. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179224>.
- Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(2):57–66. <https://doi.org/10.1177/2042098615572333>.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>.
- Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med.* 2000;109(1):52–58. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00380-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00380-6).
- Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, Shamalov NA, Semenov MP, Gerasimets EA et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4–5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6).
- Кириенко АИ, Яровая ЕБ, Куценко ВА, Орловский АА, Иванов СВ, Семенов МП и др. Неиммунотенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. *Флебология.* 2022;16(2):114–121. <https://doi.org/10.17116/flebo202216021114>.
- Kiriienko AI, Yarovaia EB, Kutsenko VA, Orlovsky AA, Ivanov SV, Semenov MP et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. *Flebologiya.* 2022;16(2):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202216021114>.
- Черепанова НА, Муллова ИС, Павлова ТВ, Эрлих АД, Барбараш ОЛ, Бернс СА и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоземболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(3):401–407. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-11>.
- Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA et al. Thrombolytic therapy in treatment in patients with pulmonary embolism not high-risk: SIRENA registry data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(3):401–407. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-11>.
- Володюхин МЮ, Хасанова ДР, Тимченко ЛВ, Подшивалов ИА, Телятник ЮА, Демин ТВ и др. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(6):72–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>.
- Volodyukhin MYu, Khasanova DR, Timchenko LV, Podshivalov IA, Telyatnik YuA, Demin TV et al. Multicenter experience of using Fortelyzin during staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in anterior circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(6):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>.
- Mican J, Toul M, Bednar D, Damborsky J. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:917–938. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.023>.