

Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Валерий Борисович Костогрыз*

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Украина 83045, Донецк, Ленинский просп., 47

Цель. Мониторинг эффективности и безопасности госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа вводилась на госпитальном этапе лечения 93 больным с ОИМ с подъемом сегмента ST с последующей клинико-электрокардиографической оценкой и ангиографической верификацией степени кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии, при этом учитывались геморрагические осложнения, аллергические реакции, госпитальная летальность.

Результаты. При контроле электрокардиограммы через 90 мин от первого боляса рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы отмечено снижение сегмента ST к изолинии более 50% у 93,5% больных, внутричерепные и немозговые большие и малые кровотечения отсутствовали, аллергические реакции не наблюдались. В группе больных, которым выполнялась коронароангиография (n=15), визуализирован антеградный кровоток TIMI 3 в 100% случаев. Госпитальная летальность составила 6%.

Заключение. Современный тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы показал высокую эффективность восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии и геморрагическую безопасность, удобен в применении при болясном введении.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, рекомбинантная неммуногенная стафилокиназа.

Для цитирования: Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):51-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54>

Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction

Valeriy B. Kostogryz*

Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. Leninsky prosp. 47, Donetsk, 83045 Ukraine

Aim. To assess effectiveness and safety of the hospital use of recombinant non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ST-elevated myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. Recombinant non-immunogenic staphylokinase was administered during in-hospital stage of treatment of 93 patients with acute STEMI, followed by clinical and electrocardiographic assessment and angiographic verification of the degree of blood flow in the infarct-related coronary artery. Hemorrhagic complications, allergic reactions, and hospital mortality were also considered.

Results. When monitoring electrocardiogram after 90 minutes from the first bolus of recombinant non-immunogenic staphylokinase, the decrease of ST segment by 50% to the isoline was found in 93.5% of patients. Intracranial and extra brain major and small bleedings were not observed, as well as allergic reactions. In the group of patients who underwent coronary angiography (n=15), antegrade blood flow TIMI 3 was visualized in 100% of cases. Hospital mortality was 6%.

Conclusion. Modern thrombolytic drug of recombinant non-immunogenic staphylokinase demonstrated high effectiveness in recovery of blood flow in the infarct-related coronary artery, hemorrhagic safety, and easy to use in the bolus administration.

Keywords: acute ST-elevated myocardial infarction, thrombolytic therapy, recombinant non-immunogenic staphylokinase.

For citation: Kostogryz V.B. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):51-54 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kostvalerij@yandex.ru

Received / Поступила: 05.02.2017

Accepted / Принята в печать: 17.02.2017

В реальных условиях деятельности учреждений здравоохранения конкретных территориальных систем существующая организация скорой и неотложной медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) оставляет выбор метода коронарной реперфузии [1]. Принимая во внимание тот факт, что определяющим фактором успешной реперфузии миокарда является максимально быстрое уменьшение времени от начала болевого приступа до начала реперфузионного лечения, а также доказанный приоритет метода первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) у больных ОИМпСТ и отсутствие, по разным причинам, доступности ПЧКВ для большинства больных ОИМпСТ, важное значение приобретает метод тромболитической терапии (ТЛТ) [2]. При этом эффективность ТЛТ зависит от используемого тромболитического препарата, который по своим основным характеристикам должен быть, в первую очередь, безопасным, с отсутствием или максимально низким риском геморрагических осложнений, в том числе – внутричерепных кровотечений, отсутствием побочных и аллергических реакций, эффективным с верифицированной коронарной реперфузией в максимально большом проценте случаев, удобным в применении болюсным введением, что способствует раннему началу реперфузии миокарда, и, конечно же, экономически доступным для населения. В настоящее время наряду с наиболее изученными тромболитическими препаратами, такими как стрептотокиназа, рекомбинантная альтеплаза, тенектеплаза все более широко применяется рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа [3-5]. С 2015 г. рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа стала использоваться в качестве ТЛТ на госпитальном этапе лечения больных ОИМпСТ в клиниках нашего региона.

Цель исследования: мониторинг эффективности и безопасности госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных ОИМпСТ.

Материал и методы

Мониторинг эффективности и безопасности тромболитического препарата рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин) за период с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. охватил 93 больных ОИМпСТ.

Все больные госпитализированы в первые 6 час от начала ангинозной боли. Всем больным на госпитальном этапе лечения проводилась ТЛТ тромболитическим препаратом рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, согласно инструкции по зарегистрированной схеме, двухкратным внутривенным болюсным введением: 1-й болюс 10 мг и через 30 мин – 2-й болюс 5 мг. Согласно рекомендациям по лече-

нию ОИМпСТ на догоспитальном этапе больные получили ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 150-300 мг. Больным на догоспитальном этапе внутривенно болюсно вводился нефракционированный гепарин (НФГ) 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД). На госпитальном этапе лечения применялась сопутствующая антитромботическая терапия: в первые сут ОИМпСТ клопидогрел 300 мг, у больных старше 75 лет – 75 мг/сут, далее все больные ежедневно получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) – клопидогрел 75 мг/сут и АСК 100 мг/сут. Не позднее 30 мин после начала ТЛТ всем больным в возрасте менее 75 лет подкожно вводился низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин из расчета 1 мг/кг каждые 12 час от 2 до 8 сут, в возрасте старше 75 лет – 0,75 мг/кг каждые 12 час. Согласно фармакоинвазивному подходу к лечению больных ОИМпСТ в первые 3-24 часа 15 больным выполнена коронароангиография (КАГ). В случаях выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) больные в возрасте менее 75 лет перед ЧКВ получали дополнительно 300 мг клопидогрела, далее получали ДАТ. После ЧКВ подкожное введение эноксапарина прекращали. Также все больные по показаниям получали стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям: β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины и др.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ на 0,1 мВ в двух смежных отведениях; возможность начать ТЛТ не позднее 6 час от первых симптомов ОИМпСТ; невозможность выполнения ПЧКВ в течение 120 мин от первого медицинского контакта с больным; наличие подписанныго больным информированного согласия.

Критериями исключения были абсолютные противопоказания к ТЛТ: перенесенный геморрагический инсульт или инсульт неустановленной этиологии любой давности; ишемический инсульт в предшествующие 6 мес; черепно-мозговая травма, опухоль, атровентрикулярная мальформация; недавняя (в предшествующие 3 нед) большая травма, операция, черепно-мозговая травма; желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца; активное кровотечение за исключением *menses*; расслоение аорты; некомпрессионная пункция в течение 24 час (биопсия печени, люмбальная пункция). При принятии решения о применении ТЛТ учитывались также относительные противопоказания к ТЛТ: транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес; терапия оральными антикоагулянтами; рефрактерная артериальная гипертензия ($>180/110$ мм рт. ст.); беременность и первая нед после родов; прогрессирующие заболевания пече-

ни; инфекционный эндокардит; активная пептическая язва; длительная травматическая реанимация; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; острый перикардит; пункция непережимаемых сосудов; тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Критерии эффективности тромболитической терапии

Через 90 мин после начала ТЛТ у всех больных ОИМпСТ по ЭКГ оценивались косвенные признаки реперфузии миокарда (уменьшение подъема ST на 50% и более в информативных отведениях). При наличии признаков реперфузии миокарда через 3-24 часа после ТЛТ с целью верификации антеградного кровотока в инфаркт-связанной КА в соответствии с классификацией TIMI у 15 больных выполнена КАГ. Малое количество выполнения КАГ связано с ситуационными техническими и логистическими возможностями. Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата (время «боль-игла»), частота реперфузии миокарда по данным ЭКГ (снижение сегмента ST к изолинии на 50% и более), степень восстановления коронарного кровотока по данным КАГ в соответствии с классификацией TIMI, частота геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, большие и малые немозговые кровотечения, кровотечения, потребовавшие переливание крови), аллергические реакции, госпитальная летальность.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием SPSS 15.0. Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде долей (%).

Результаты

Средний возраст больных ОИМпСТ составил 60 лет (от 33 до 89 лет), старше 75 лет было 12 человек. Мужчины составили 74% от общего числа больных. По локализации инфаркта больные распределились почти поровну (передний – 44, задний – 49).

Признаки реперфузии миокарда по данным контрольной ЭКГ через 90 мин от начала ТЛТ были отмечены у 87 больных из 93 больных, что составило 93,5%, при этом отмечено снижение сегмента ST к изолинии более 50%. У всех больных до момента регистрации контрольной ЭКГ в разные сроки отмечено купирование болевого синдрома. Учитывая отсутствие болей и положительную динамику, ЭКГ ТЛТ признана эффективной.

В инвазивной группе больных (n=15), которым выполнялась КАГ, в 100% случаев в инфаркт-связанной КА визуализирован антеградный кровоток TIMI 3. В этой группе больных также отмечено снижение сегмента ST ЭКГ к изолинии более чем на 50%.

Частота внутричерепных кровотечений – 0%, больших и малых немозговых кровотечений – 0%, переливание крови – 0%. Аллергические реакции – 0%. Госпитальная летальность составила 6%, причина госпитальной летальности – кардиогенный шок.

Обсуждение

В настоящее время на кардиологических форумах и в медицинских печатных изданиях практически не обсуждается проблема госпитальной ТЛТ у больных ОИМпСТ ввиду доказанной эффективности и преимуществ догоспитального тромболизиса. Однако не во всех территориальных системах существует возможность выполнения ПЧКВ либо ТЛТ на догоспитальном этапе. Следует сказать, что общепринятое разделение догоспитального и госпитального тромболизиса является весьма условным. Так как ключевым фактором эффективной реперфузии миокарда является максимально быстрое сокращение времени от начала болевого приступа до начала реперфузионного лечения, важное значение приобретает время «боль-игла». В случаях, когда ТЛТ невозможно выполнить на догоспитальном этапе лечения больного ОИМпСТ, необходимо оказать неотложную симптоматическую помощь и максимально быстро доставить больного в клинику, располагающую тромболитическим препаратом и применением, в идеале, фармакоинвазивного лечения. В настоящем исследовании время «боль-игла» составило 152 мин., что на 35% больше, чем при проведении догоспитальной ТЛТ в исследовании STREAM [1], где время «боль-игла» составило 100 мин. Указанные данные говорят о необходимости оснащения бригад скорой медицинской помощи, поликлинических отделений, сельских амбулаторий, терапевтических и кардиологических стационаров тромболитическими препаратами с болюсным введением для максимально раннего начала реперфузионного лечения.

Полученные госпитальные результаты в группе применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных ОИМпСТ, принимая во внимание время «боль-игла» 152 мин., свидетельствуют о высокой эффективности данного тромболитического препарата. Эффективность любого тромболитического препарата тесно связана с его геморрагической безопасностью. У правильно отобранных больных ОИМпСТ для ТЛТ польза намного превосходит риск геморрагических осложнений, поэтому всегда важно учитывать абсолютные и относительные противопоказания к ТЛТ, сопутствующую антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, а также временные промежутки.

Важно отметить особенность режима сопутствующей антикоагулянтной терапии у данной группы больных, когда на догоспитальном этапе применяется внутривенный болюс НФГ, а далее на госпитальном этапе – подкожное

введение НМГ эноксапарина, что само по себе не является стандартным подходом. Однако в известном исследовании ExTRACT-TIMI 25 приведена схема перехода с уже введенного внутривенно болюсно НФГ 4000 ЕД менее чем 3 часа назад на подкожное введение эноксапарина без предшествующего внутривенного болюса эноксапарина в дозе 30 мг (0,3 мл). В случаях, когда на догоспитальном этапе уже введен болюс НФГ, когда в стационаре в дальнейшем нет технической возможности контроля активированного частичного тромбопластинового времени, и последующая внутривенная инфузия НФГ опасна геморрагическими осложнениями, переход на подкожное введение эноксапарина без предшествующего болюса эноксапарина становится целесообразной необходимостью, сопутствующей антикоагулянтной терапии. При этом в исследуемой группе больных не отмечено как геморрагических осложнений, так и ретромбоза инфаркт-связанной КА.

Известно, что во многом риск геморрагических осложнений определяется преимущественно фибрин-селективностью тромболитического препарата. Отсутствие геморрагических осложнений в группе больных ОИМпСТ, получивших рекомбинантную неиммуногенную ста-

филокиназу, указывает на высокую фибринселективность этого препарата. Эти факты подтверждают существенные преимущества ТЛТ у больных ОИМпСТ. На основании полученных результатов мониторинга логично предположить, что тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы может стать альтернативой известным тромболитическим препаратам с болюсным введением.

Заключение

Применяемый на госпитальном этапе лечения больных ОИМпСТ тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы показал высокую эффективность восстановления кровотока в инфарктсвязанной КА и геморрагическую безопасность, удобен в применении в связи с болюсным введением.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ООО Супраген, что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by LLC SupraGen, but it did not affect own opinion of the author.

References / Литература

1. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 368:1379-87.
2. Bates E.R. Evolution From Fibrinolytic Therapy to a Fibrinolytic Strategy for Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2014;130:1133-5.
3. Bondarenko L.A., Rudakova L.E., Rahmattulov F.K., et al. Clinical results of thrombolysis with tenecteplase and alteplase in patients with myocardial infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):685-90. (In Russ.) [Бондаренко Л.А., Рудакова Л.Е., Рахматулов Ф.К., и др. Клинические результаты тромболитической терапии Альтеплазой и Тенектеплазой у больных инфарктом миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(5):685-90].

4. Maksimena G.G., Karman A.D. Clinico-pharmacological characteristics of drugs for thrombolysis. *Voen-naya Meditsina.* 2015;2(35):114-21. (In Russ.) [Максименя Г.Г., Карман А.Д. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для проведения тромболизиса. Военная Медицина. 2015;2(35):11-121].
5. 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. *Sibirskiye Meditsinskiye Zhurnaly (Tomsk).* 2012;27(1):27-32. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин у больных с острым инфарктом миокарда. Сибирский Медицинский Журнал (Томск). 2012;27(1):27-32]

About the Author:

Valeriy B. Kostogryz – MD, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology and Thrombolysis, Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.C. Husak

Сведения об авторе:

Костогрыз Валерий Борисович – врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии и тромболизиса, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака