

Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы при тромбоэмболии легочной артерии в условиях трудностей диагностики

Д.С. Юневич¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (yunevichden@yandex.ru);

С.Б. Аксентьев¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (aksentiev@mail.ru);

А.А. Никулина², врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии с блоком реанимации и интенсивной терапии (nikulina.anna.94@mail.ru);

Н.Б. Шмелькова³, заведующая кардиологическим отделением (schmelkova.natalia@yandex.ru).

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9);

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», Региональный сосудистый центр (390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3а);

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Сасовский межрайонный медицинский центр» (391430, Рязанская область, г. Сасово, ул. Типанова, 32).

Резюме. В статье рассмотрены два клинических случая использования неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин[®]) для тромболитической терапии у гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в условиях диагностических сложностей, а именно, невозможности проведения компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием. Также при поступлении проводилась дифференциальная диагностика с острым коронарным синдромом. Больные относились к очень высокому ТЭЛА-ассоциированному риску летального исхода по шкале Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) и в связи с нарастанием клинической симптоматики, полученными результатами обследований, возможными для данного медицинского учреждения, решение о проведении медикаментозной реперфузионной терапии было принято на вторые сутки госпитализации. В качестве тромболитического препарата с минимальным риском осложнений использован Фортелизин[®]. Полученные результаты говорят об эффективном использовании неиммуногенной стафилокиназы в рутинной клинической практике при ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, Фортелизин[®].

THE experience of using non-immunogenic staphylokinase in pulmonary embolism in conditions of diagnostic difficulties

D.S. Yunevich¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash (yunevichden@yandex.ru);

S.B. Aksentiev¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash (aksentiev@mail.ru);

A.A. Nikulina², Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Emergency Cardiology with Intensive Care Unit (nikulina.anna.94@mail.ru);

N.B. Shmelkova³, Head of the Cardiology Department (schmelkova.natalia@yandex.ru).

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovolttnaya str., Ryazan, 390026);

² The State budgetary institution of the Ryazan region "Regional Clinical Hospital", The Regional Vascular Center (3a, Internatsionalnaya str., Ryazan, 390039);

³ The State budgetary institution of the Ryazan region "Sasovsky Interdistrict Medical Center" (32, Tipanova str., Sasovo, Ryazan region, 391430).



Resume. The article discusses two clinical cases of the use of non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®) for thrombolytic therapy in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism in conditions of diagnostic difficulties, namely, the inability to perform computed tomography of the chest with contrast. A differential diagnosis with acute coronary syndrome was also performed upon admission. The patients were classified as having a very high PE-associated risk of death on the scale of the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), and due to the increase in clinical symptoms and the results of examinations possible for this medical institution, the decision to conduct drug reperfusion therapy was made on the second day of hospitalization. Fortelyzin® was used as a thrombolytic drug with minimal risk of complications. The results obtained indicate the effective use of non-immunogenic staphylokinase in routine clinical practice in pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, Fortelyzin®.

Введение

Сердечно-сосудистая патология занимает весомое место в структуре общей смертности населения, при этом ряд патологий приводит к тяжелым, порой необратимым последствиям [1]. Одним из таких грозных и опасных заболеваний является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая при тяжелом течении способна привести к гибели пациента из-за развития сердечной и дыхательной недостаточности. Заболеваемость ТЭЛА среди взрослого населения составляет 36–115 случаев на 100000 человек (сведения Евразийской ассоциации кардиологов, 2021) При этом смертность по данным European Society of Cardiology (ESC) от 2014 г. равняется 30 %, но при своевременности диагностики и выборе правильной тактики лечения возможно ее снижение до 10 % и даже менее [2].

Патогенез ТЭЛА заключается в миграции тромбов и эмболов из вен большого круга кровообращения в артерии малого круга. Таким образом, участок ткани легкого не кровоснабжается, что компенсаторно влечет за собой резкое увеличение сопротивления легочных артерий, перегрузку правых отделов сердца вплоть до острой правожелудочковой недостаточности [6].

В 2018 г. в ходе крупного исследования VITAE-Group среди шести стран Европы было установлено, что на долю ТЭЛА приходится около 350000 летальных исходов ежегодно. При этом в 59 % диагноз был верифицирован только при аутопсии, в 41 % ТЭЛА была диагностирована до гибели больного, из них в 34 % развивалась молниеносная форма, а 7 % умирали, несмотря на все проведенные методы лечения [6, 8].

Анализируя статистические данные и учитывая реальный клинический опыт, можно сделать вывод, что врачу дается минимальное время для постановки диагноза и реагирования. Зачастую приходится диагностировать ТЭЛА, ориентируясь на клинические симптомы, такие как одышка, чувство нехватки воздуха, кашель, кровохарканье, боль

в грудной клетке, признаки тромбоза глубоких вен, чаще нижних конечностей (отек, болезненность при пальпации тканей). Многие из этих симптомов неспецифичны и встречаются при других заболеваниях. К дополнительным методам диагностики относятся лабораторные исследования (определение концентрации D-димера, маркеров некроза миокарда), электрокардиография (ЭКГ), лучевые методы (рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ ОГК) с контрастированием), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и системы нижней полой вены, вен нижних конечностей и таза) [7].

Далее необходимо определить, к какой группе риска относится пациент. Для этого используется несколько шкал: шкала Wells, Женевская шкала, а так же шкала Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) [2]. В зависимости от того, каков потенциальный ТЭЛА-ассоциированный риск смерти, больные делятся на 4 группы: высокого, промежуточно-высокого, промежуточно-низкого и низкого риска. Стратегии лечения у данных групп пациентов отличаются по своей агрессивности [3, 4].

Согласно клиническим рекомендациям ЕАК 2021 г., реперфузия при ТЭЛА в виде системного тромболитика целесообразна к применению у больных высокого риска при отсутствии противопоказаний. К препаратам, используемым для этих целей, относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза), стрептокиназа и урокиназа [5, 6]. Однако, по результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФОРПЕ в инструкции к препарату неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®) появилось новое показание — массивная ТЭЛА, что уже нашло свое отражение в клинической практике и показало хорошие результаты, и что особенно важно — благоприятный профиль безопасности [2].

Представляем вашему вниманию два клинических случая применения препарата Фортелизин® в качестве системной тромболитической терапии



(ТЛТ) при ТЭЛА в условиях сложной верификации диагноза (невозможность проведения РКТ ОГК с контрастированием) у пациентов очень высокого риска летальности.

Клинический случай №1. Пациентка, 74 лет, доставлена по скорой медицинской помощи в ГБУ РО «Сасовский ММЦ» с жалобами на выраженную одышку в покое, тяжесть за грудиной, учащенное сердцебиение, общую слабость. Ухудшение самочувствия отмечает в течение недели. Из анамнеза известно, что ранее патологии сердечно-сосудистой системы не отмечала. Перенесенные и сопутствующие заболевания: мастэктомия в 2023 г. по поводу миомы матки. Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Пастозность голеней и стоп. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. сатурация кислорода крови (SpO₂) 89–91 %. Ритм сердца правильный, тоны ослаблены, шумов нет, гемодинамика стабильная. На ЭКГ депрессия сегмента ST V1-V4, отклонение электрической оси сердца вправо. С предварительным диагнозом: острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST? ТЭЛА? госпитализирована в палату интенсивной терапии (ПИТ) кардиологического отделения. В соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», утвержденным приказом Минздрава РФ от 2012 г.» пациентке назначена двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел 300 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг), внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ), болюс 60 МЕ/кг, далее инфузия 12 МЕ/кг/ч [9].

На 2-е сутки при РКТ ОГК инфильтративных теней не выявлено, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В лабораторных анализах тропонин I отрицательный, креатинфосфокиназа (КФК) и КФК-МВ без клинически значимой динамики: 172/31-135/13-100/15-85/10 Ед/л соответственно. УЗИ сердца показало дилатацию обоих предсердий, гипертрофию левого желудочка, нарушение диастолической функции миокарда, легочной гипертензии не выявлено. УЗИ вен нижних конечностей: данных за тромбоз глубоких вен не получено.

Проведен расчет шкал: Wells — 1,5 балла (низкая вероятность ТЭЛА), Женевская шкала — 6 баллов (средняя вероятность ТЭЛА), шкала PESI 114 баллов (класс IV, высокий риск летальности).

На 3-и сутки наблюдалось нарастание клинической картины: состояние тяжелое, усиление

одышки при малейшей физической нагрузке, общей слабости, сердцебиения. SpO₂ 85 %. Начата оксигенотерапия. При повторных УЗИ выявлены легочная гипертензия 43 мм. рт. ст., в просвете подколенной вены слева тромботические массы. D-димер крови 5521 нг/мл (референсные значения — менее 243 нг/мл). На ЭКГ зарегистрирован пароксизм тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Проведен перерасчет шкала PESI — 144 балла, класс V, очень высокий риск летальности. Выполнить РКТ ОГК с контрастированием для уточнения диагноза ТЭЛА было невозможно по техническим причинам.

Пациентке выставлен диагноз: ТЭЛА. PESI 114 балла, класс V, высокий риск летальности. Тромбоз подколенной вены левой нижней конечности. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa стадии. ФК III. Умеренная легочная гипертензия. Пароксизм фибрилляции предсердий. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы II-III степени.

Учитывая высокий риск летальности по шкале PESI, нарастающие признаки сердечной и дыхательной недостаточности, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний к ТЛТ, принято решение о проведении системного тромболитика в виде внутривенного болюса Фортелизина® в дозе 15 мг [3, 8].

На фоне лечения состояние больной с улучшением, одышка купирована, дискомфорт за грудиной нет, гемодинамика стабильна, ритм сердца правильный, дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂ 95 %. Пациентка переведена из ПИТ в общую палату кардиологического отделения.

В последующие дни госпитализации проводилось лечение: инфузия НФГ под контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) с дальнейшим переходом на пероральный прием ривароксабана 15 мг 2 раза в сутки, метопролол 50 мг/сутки, торасемид 5 мг/сутки, верошпирон 25 мг/сутки, эналаприл 2,5 мг/сутки, омега-3 40 мг/сутки, детралекс 1000 мг/сутки, нимесулид 200 мг/сутки. В лабораторном обследовании отмечалось уменьшение уровня D-димера до 1586 нг/мл. ЭКГ в динамике: ритм синусовый, нет признаков перегрузки правых отделов. УЗИ в динамике: уменьшение давления на легочной артерии до 40 мм. рт. ст., отсутствуют признаки тромбоза вен левой нижней конечности.

Выписана на амбулаторное долечивание с рекомендациями проведения РКТ ОГК с контрастом

с целью коррекции лечения, учитывая сохраняющуюся легочную гипертензию.

Клинический случай №2. Пациентка, 62 лет, поступила по скорой медицинской помощи в ГБУ РО «Сасовский ММЦ» с жалобами на выраженную одышку при малейшей физической нагрузке, учащенное сердцебиение, эпизоды потери сознания. Ухудшение самочувствия отмечает в течение недели, в течение 3-х суток повторяющиеся синкопе. Из анамнеза: длительное время страдает гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД) 2 типа. Перенесенные и сопутствующие заболевания: тиреоидэктомия в 2020 г., холецистэктомия в 2016 г., рак левой молочной железы, T1N1M0-pT2N0M0, состояние после резекции левой молочной железы, гормонотерапия тамоксифеном 20 мг. Пациентка на постоянной основе получает гипотензивную, сахароснижающую терапию. Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Периферических отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. SpO₂ 89%. Ритм сердца правильный, тоны ослаблены, шумов нет, гемодинамика стабильная. На ЭКГ синусовая тахикардия, S-тип электрической оси сердца. С предварительным диагнозом: ТЭЛА? ОКС? госпитализирована в ПИТ кардиологического отделения.

Пациентке назначена двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел 300 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг), эноксапарин внутривенно болюсно 0,5 мг/кг с последующим подкожным введением в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов [9].

При рентгенографии органы грудной клетки в пределах возрастной нормы. В лабораторных анализах тропонин I отрицательный, в динамике КФК и КФК-МВ повышения нет: 147/27-105/20-101/17 Ед/л соответственно. При УЗИ сердца выявлена дилатация правых камер сердца, левого предсердия, гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, умеренная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, признаки умеренной легочной гипертензии (давление на легочной артерии 45 мм. рт. ст.). При УЗИ вен нижних конечностей диагностирован тромбоз подколенной вены справа с признаками частичной реканализации. D-димер крови 746 нг/мл. РКТ ОГК с контрастированием провести невозможно по техническим причинам.

Выполнен расчет шкал: Wells — 5,5 баллов (низкая вероятность ТЭЛА), Женевская шкала — 7 баллов (средняя вероятность ТЭЛА), шкала PESI 172 баллов (класс V, очень высокий риск летальности).

Пациентке выставлен диагноз: ТЭЛА. PESI 172 балла, класс V, высокий риск летальности. Тромбоз подколенной вены правой нижней конечности. ГБ III стадии, не достигнут целевой уровень АД, риск 4. СД 2 типа. Ожирение 3 степени. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 3б стадии. ХСН IIб стадии, ФК III. Послеоперационной гипотиреоз. Рак левой молочной железы, T1N1M0-pT2N0M0, состояние после резекции левой молочной железы, гормонотерапия тамоксифеном 20 мг.

Учитывая сохраняющиеся признаки дыхательной недостаточности, очень высокий риск летальности по данным шкалы PESI, а также отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний к ТЛТ, принято решение о проведении системного тромболитика в виде внутривенного болюса Фортелизина® в дозе 15 мг [3, 8].

На фоне проводимой терапии явное клиническое улучшение — купировалась одышка, сердцебиение не беспокоит, эпизодов синкопе не повторялось. Гемодинамика стабильна, ритм правильный, дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂ 98%. После стабилизации состояния пациентка переведена из ПИТ в общую палату кардиологического отделения.

В течение следующих 11-и суток стационарного наблюдения проводилось лечение: эноксапарин подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов с последующим переходом на прием ривароксабана по 15 мг 2 раза в сутки, метопролол 50 мг/сутки, верошпирон 25 мг/сутки, валсартан 160 мг/сутки, омега-3 40 мг/сутки, детралекс 1000 мг/сутки, нимесулид 200 мг/сутки. В лабораторном обследовании отмечалось уменьшение уровня D-димера до 221 нг/мл. При контроле УЗИ: размеры правых отделов сердца в пределах нормы, отсутствует легочная гипертензия, нет признаков тромбоза вен правой нижней конечности.

Выписана на амбулаторное долечивание под наблюдением кардиолога, сосудистого хирурга, эндокринолога, онколога.

Выводы

В обоих клинических случаях проводилась дифференциальная диагностика между ТЭЛА и ОКС. Основанием для исключения ОКС явилось отсутствие зон нарушения локальной сократимости по данным УЗИ сердца, динамики прироста маркеров некроза миокарда. По техническим причинам проведение РКТ ОГК с контрастированием было невозможно

для верификации диагноза. В пользу ТЭЛА указывала характерная клиническая симптоматика, отягощенный анамнез, результаты ультразвуковых и лабораторных исследований. Решение о проведении ТЛТ принималось исходя из клинической картины с учетом шкал прогнозирования летального исхода. Тромболизис Фортелизином® в обоих случаях показал высокую эффективность и безопасность и заключался в однократном внутривенном болюсном введении без коррекции дозировки на массу тела.

За время госпитализации клинико-лабораторных признаков наружных и внутренних кровотечений не выявлено. Таким образом, невозможность инструментального установления объема тромбоэмболического поражения легочных артерий при тяжелом течении ТЭЛА и отсутствии положительного эффекта от антикоагулянтной терапии не должна останавливать врача от реперфузионного лечения при условии индивидуального анализа рисков летальности и возможных осложнений.

Литература

1. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Берстнева С.В., Никифоров А.А. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2016; 24(4):42-55.
2. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации для практических врачей Евразийской ассоциации кардиологов (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (1): 6-43.
3. Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Орловский А.А., Иванов С.В., Семенов М.П. и др. Неиммунная 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>.
4. Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В., Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией 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>.
5. 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>.
6. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [Текст] / G.Meyer [et al] // Eur Respir J. 2019 Oct 9.-№54 (3). 1901647.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // Флебология. — 2015. — №4 (Вып.2). — С. 3- 52.
8. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021) [Текст] / Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов, А.Л. Комаров et al. // Евразийский кардиологический журнал. — 2021. — №1. — С. 44-77.
9. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 918н [Электронный ресурс] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdanii-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 № 918н [Electronic resource] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (Date of access 11.12.2017) [in Russian].