

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: filyushkina1986@mail.ru

Вышлов Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардио-

логии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

УДК 616.127-005.8

РЕКОМБИНАНТНАЯ НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, В.А. Марков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

RECOMBINANT NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Ya.V. Alekseeva, E.V. Vyshlov, V.A. Markov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

С целью определения сравнительной эффективности однократного болюсного введения 15 мг нового отечественного тромболитика Фортелизина с Тенектеплазой 78 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в первые 6 ч заболевания были рандомизированы на 2 группы. Анализировались клинико-анамнестические характеристики пациентов, временные показатели и эффективность проводимых реперфузионных мероприятий. Обнаружено, что применение Фортелизина 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболизис, Фортелизин, Тенектеплаза.

The aim of the study was to determine the efficacy of a 15 mg single bolus of new domestic thrombolytic agent Fortelysin versus Tenecteplase in patients with acute myocardial infarction. A total of 78 patients within 6 hours of ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) were randomized into two groups. We analyzed clinical and medical history of the patients, timelines, and the effectiveness of the reperfusion approaches. It has been found that the application of a 15 mg single bolus Fortelysin was comparable in efficacy and safety with Tenecteplase in a standard dose based on body weight. **Key words:** myocardial infarction, acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolysis, Fortelysin, Tenecteplase.

Введение

Установлено, что ранняя реперфузия при острой окклюзии коронарной артерии статистически значимо увеличивает выживаемость больных [2, 6]. На сегодняшний день, согласно рекомендациям, методом выбора у пациентов с ИМпСТ является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое должно быть проведено в первые 90–120 мин от момента первого медицинского контакта [2, 5, 6]. В случае невозможности выполнения ангиопластики в рекомендованные сроки используют тромболитическую терапию (ТЛТ) [2, 5–7].

До последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке присутствовали следующие тромболитические препараты: стрептокиназа, проурокиназа (Пуролаза), альтеплаза (Актилизе) и Тенектеплаза (Метализ) [1–3]. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал новый отечественный тромболитик Фортелизин, который является рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой.

В молекуле Фортелизина генно-инженерной технологией были заменены 3 аминокислоты в иммуннодоминантном эпитопе, что привело к отсутствию нейтрализующих антистафилокиназных антител при однократном введении и их минимальному образованию при повторном введении на 45-е сутки наблюдения. Неиммуногенная стафилокиназа реагирует с плазминогеном, связанным с частично деградированным фибрином (γ -конформация). В результате образуется комплекс Фортелизин–плазминоген, который осуществляет превращение плазминогена в плазмин. Уникальная способность препарата связываться именно с γ -конформацией плазминогена обусловливает его фибринселективность. Согласно инструкции, Фортелизин вводится в общей дозе 15 мг в виде 2 болюсов 10 и 5 мг с интервалом между болюсами 30 мин [1, 8]. Однако для догоспитального этапа оказания помощи предпочтительным является введение препарата в виде однократного болюса.

Цель работы: оценка эффективности и безопасности

Фортелизина при однократном болюсном введении 15 мг по сравнению с Тенектеплазой (Метализе), используемой в дозе в зависимости от массы тела, согласно инструкции по применению, у пациентов с ИМпСТ.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование параллельных групп. В исследование включались больные с ИМпСТ, поступившие в НИИ кардиологии в первые 6 ч от начала заболевания с показаниями к ТЛТ. Пациенты с кардиогенным шоком были исключены из исследования. Всего в исследование было включено 78 больных, которые были разделены на 2 группы: больным 1-й группы (n=26) вводился Фортелизин однократно болюсом 15 мг, больным 2-й группы (n=52) вводилась Тенектеплаза в дозе 6 мл (6 тыс. ЕД. или 30 мг Тенектеплазы) при массе тела менее 60 кг, 7 мл (7 тыс. ЕД. или 35 мг) – при массе тела 60–70 кг, 8 мл (8 тыс. ЕД. или 40 мг) – при массе тела 70–80 кг, 9 мл (9 тыс. ЕД. или 45 мг) – при массе тела 80–90 кг, 1 мл (10 тыс. ЕД. или 50 мг) – при массе тела более 90 кг. Косвенные признаки реперфузии миокарда оценивались через 90 мин после тромболизиса по ЭКГ (уменьшение подъема ST \geq 50% в информативных отведениях). Пациентам обеих групп после ТЛТ выполнялась коронарография (КАГ) с ЧКВ. При отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 90 мин выполнялось экстренное (спасительное) ЧКВ, при наличии признаков реперфузии миокарда – отсроченное ЧКВ через 3–24 ч после ТЛТ. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию, согласно рекомендациям по лечению ИМ: аспирин, клопидогрел, гепарин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и т.д. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Перед рандомизацией больные подписывали информированное согласие. Рандомизация проведена методом конвертов в соотношении 1 : 2. Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитика, частота реперфузии коронарной артерии по данным ЭКГ, степень восстановления коронарного кровотока по данным КАГ в соответствии с классификаци-

цией TIMI-1, частота рецидива инфаркта миокарда (реинфаркт), частота геморрагических осложнений в соответствии с классификациями групп TIMI и GUSTO, летальность. Также оценивалась частота реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), то есть рецидив ангинозного приступа с реэлевацией сегмента ST, возникающий в течение 72 ч после развития инфаркта миокарда. После тромболитической терапии проводился контроль уровня общего фибриногена крови: в первые сутки через каждые 2 ч, затем через 24, 72 ч, на 7-е сутки заболевания и перед выпиской из стационара.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS 10 for Windows. Полученные значения представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% процентиляй (Q25–Q75). Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U-критерия Mann–Whitney. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестические характеристики больных между группами на момент поступления не различались (табл. 1).

Частота реперфузии ИСКА по данным ЭКГ на 90-й мин в обеих группах достоверно не различалась и составила 73% в группе Фортелизина и 61,5% – в группе Тенектеплазы. По результатам КАГ, частота реперфузии коронарной артерии (TIMI 2+3) между группами Фортелизина и Тенектеплазы была сопоставима и составила по 73%. При оценке частоты реокклюзии КА статистического различия между группами не обнаружено: 26,3% (5 больных) и 15,8% (6 больных), в группе Фортелизина и Тенектеплазы соответственно (табл. 2). В группе Тенектеплазы у одного пациента на 9-е сутки после проведения ТЛТ развился рецидив инфаркта миокарда.

Больших кровотечений, в том числе геморрагических инсультов, в группах не наблюдалось. У 6 пациентов (11,5%) из группы Тенектеплазы развились умеренные

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики групп больных на момент поступления

Показатели	Фортелизин (n=26)	Тенектеплаза (n=52)	p
Пол (м/ж)	24/2	40/12	н.д.
Возраст (лет)	59 (51,2–67,7)	60 (55–67)	0,82
Масса (кг)	78 (64,2–84,5)	81 (71,2–91,5)	0,25
Рост (см)	172,5 (167,7–176)	170 (160–176)	0,12
ИМТ (кг/м ²)	25,7 (23,9–27,5)	28,3 (24,3–30,1)	0,05
Локализация ИМ:			
Передний	10 (38,5%)	30 (57,7%)	н.д.
Нижний	16 (61,5%)	22 (42,3%)	н.д.
Наличие в анамнезе:			
Инфаркт миокарда	7 (26,9%)	8 (15,4%)	н.д.
Гипертоническая болезнь	21 (80,8%)	48 (92,3%)	н.д.
Сахарный диабет	1 (3,8%)	10 (19,2%)	н.д.
Время от начала болей до введения тромболитика (мин)	180 (149–270)	150 (95–202,5)	0,059

Таблица 2

Результаты лечения

Показатели	Фортелизин (n=26)	Тенектеплаза (n=52)	р
Частота реперфузии КА по ЭКГ, % (количество больных)	73% (19)	61,5% (32)	н.д.
Частота кровотока 2+3 по TIMI, % (количество больных)	73% (19)	73% (38)	н.д.
Частота реокклюзии ИСКА, % (количество больных)	26,3% (5)	15,8% (6)	н.д.
Частота умеренных кровотечений, % (количество больных)	3,8% (1)	11,5% (6)	н.д.
Частота минимальных кровотечений, % (количество больных)	30,7% (8)	32,6% (17)	н.д.

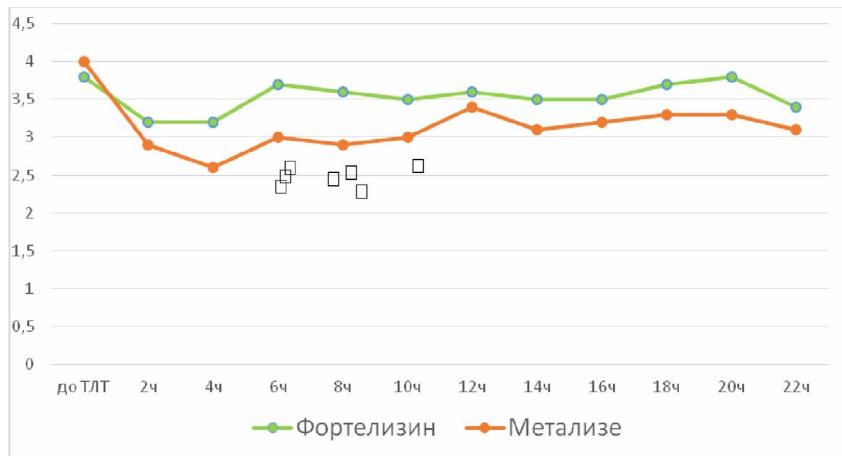


Рис. 1. Сравнение показателей общего фибриногена после ТЛТ. Примечание: □ – достоверное ($p<0,05$) снижение общего фибриногена по сравнению с исходным уровнем в группе Тенектеплазы

кровотечения, представленные обширными гематомами или кровотечением с места пункции правой бедренной артерии. В группе Фортелизина у одного пациента наблюдалось желудочное кровотечение (3,8%), остановленное применением аминокапроновой кислоты. При сравнении частоты умеренных кровотечений статистически значимых различий между группами не получено. Минимальные кровотечения в обеих группах проявлялись микрогематурией в основном на 2-е сутки после ТЛТ, статистически также не различались и составили в группе Фортелизина и Тенектеплазы 30,7 против 32,6% соответственно (рис. 1).

В группе Тенектеплазы наблюдался один случай развития соматогенного психоза, который купировался назначением галоперидола. Летальных исходов в обеих группах не было.

Исходный уровень общего фибриногена в крови не различался: $4,06 \pm 1,3$ против $4,06 \pm 1,1$ ($p=0,45$) в группах Фортелизина и Тенектеплазы. Его значения после проведения ТЛТ при сравнении с исходными цифрами в группе Фортелизина достоверно не снижались в отличие от группы Тенектеплазы, в которой уровень общего фибриногена был достоверно снижен в течение первых 10 ч от момента введения тромболитика. Возвращение его уровня к исходному наблюдалось к 12-му ч после проведения ТЛТ. В среднем общий фибриноген снижался на 24,6% в группе Тенектеплазы и на 18,4% – в группе Фортелизина.

Обсуждение

Согласно данным, полученным в ходе нашего иссле-

дования, однократный болюс 15 мг Фортелизина сравним с Тенектеплазой по частоте реперфузии коронарных артерий.

Учитывая, что в исследование не включались пациенты с кардиогенным шоком и заболеваниями, препятствующими проведению ТЛТ, летальных случаев в группах отмечено не было. Улучшению исхода заболевания способствовало и проведение всем пациентам реканализации ИСКА.

При сравнении безопасности Фортелизина и Тенектеплазы достоверных различий не получено. Геморрагические осложнения в основном были представлены минимальными кровотечениями, проявляющимися микрогематурией.

При сравнении значений общего фибриногена в группе Фортелизина достоверно значимого снижения показателей не происходило в сравнении с исходным значением. Напротив, в группе Тенектеплазы снижение фибриногена было более выражено. В обеих группах средняя концентрация общего фибриногена не снижалась ниже нижней границы нормы в 2 г/л. Аналогичные результаты были показаны в исследовании Фортелизин vs Актилизе, где при сравнении двух препаратов стафилокиназа меньше снижала уровень фибриногена [1]. Полученные данные подтверждают уникальное свойство Фортелизина – фибринселективность [1, 8]. Утверждение “Время – это миокард” доказывает несомненную роль догоспитального тромболизиса. Современный тромболитик должен обладать следующими наиболее важными характеристиками: эффективность, безопасность, удобство в применении, а также экономичность. Учитывая

вышеперечисленное, Фортелизин может стать альтернативой в применении Тенектеплазы.

Выводы

Отечественный тромболитик Фортелизин 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела и может быть использован на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда.

Литература

1. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 1. – С. 27–32.
2. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(6). – С. 640–649.
3. Gulin D.A., Mukhametova L.I., Markin S.S. et al. New thrombolytic agent Fortelysin: kinetics of plasminogen activation and fibrinolysis // VI Moscow International Congress "Biotechnology: State of the Art and Prospects of Development". – 2011. – P. 28.
4. Kunadian V., Gibson C.M. Thrombolytics and myocardial infarction // Cadiovasc. Therapeutics. – 2012. – No. 30(2). – P. e81–e88.
5. Liu F., Guo Q., Xie G. et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis //

6. Sinnavee P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H. et al. ST-Segment elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 1139–1145.
7. Tanswell P., ModiAffiliated with Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., ModiAffiliated with Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction // Clinical Pharmacokinetics. – 2002. – Vol. 41. – P. 1229–1245.
8. Vanderschueren S., Stockx L., Wilms G. et al. Thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusion with recombinant staphylokinase // Circulation. – 1995. – Vol. 92(8). – P. 2050–2057.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Алексеева Яна Валерьевна, ординатор отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Вышлов Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Марков Валентин Алексеевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616-005.8

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПАРАОКСОНАЗЫ-1 С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Т.А. Хомякова, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово
E-mail: sharapovata@rambler.ru

THE ROLE OF PON 1 IN DETERMINING THE LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

T.A. Khomyakova, S.A. Berns, E.A. Shmidt

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

Цель: изучить взаимосвязь уровня парооксоназы 1 (PON1) с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в течение года наблюдения. В исследование было включено 75 пациентов с ОКСбпST. Средний возраст больных в выборке составил $61,1 \pm 9,5$ года. Среди обследованных пациентов были 31 (41,3%) мужчины и 44 (58,6%) женщины. Всем пациентам на 10-й день госпитализации производилось определение PON1 в сыворотке крови. Пациенты были разделены на 2 группы: с благоприятным (n=55) и неблагоприятным (n=20) исходом – смерть от сердечно-сосудистой причины, нестабильная