

Фортелизин® в практике лечения ишемического инсульта. Клинический случай

С.Т. Убушиева¹, Д.Н. Казаков¹, А.Ю. Лебедева^{✉1,2}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка”» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Учитывая масштабы встречаемости и тяжести лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, в современном мире большое внимание уделяется развитию методик и технологий терапии и, соответственно, лекарственным средствам и препаратам, используемым в лечении. Доля пациентов, подвергающихся различным методикам реперфузии, растет, и также растет потребность медицинского сообщества в современных и эффективных средствах, обладающих высокой эффективностью и низкой частотой осложнений.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Фортелизин, реперфузия

Для цитирования: Убушиева С.Т., Казаков Д.Н., Лебедева А.Ю. Фортелизин® в практике лечения ишемического инсульта. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(11):777–782. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202025

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Fortelyzin® in the treatment of ischemic stroke. Case report

Sarbinaz T. Ubushieva¹, Dmitry N. Kazakov¹, Anastasiya Yu. Lebedeva^{✉1,2}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Given the current high incidence of cerebral circulatory disorders and the challenging treatment of such patients, developing therapies and medications for these conditions is urgent. The proportion of patients undergoing various reperfusion techniques is increasing, and so is the medical community's need for novel agents with high efficacy and low complication rate.

Keywords: ischemic stroke, Fortelyzin, reperfusion

For citation: Ubushieva ST, Kazakov DN, Lebedeva AYU. Fortelyzin® in the treatment of ischemic stroke. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(11):777–782. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202025

Введение

Ишемический инсульт – одна из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире. В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения объявила инсульт глобальной эпидемией. Ежегодная смертность от инсульта в России – одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают примерно 1/2 заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта, 31% перенесших инсульт больных нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных могут вернуться к прежней работе. Инсульт накладывает особые обязательства на членов

семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал [1]. Международный опыт показывает, что снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения о факторах риска сосудистых заболеваний и их профилактике, внедрение эффективных профилактических программ и совершенствование системы медицинской помощи при инсульте (рекомендации). Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лебедева Анастасия Юрьевна** – д-р мед. наук, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», проф. каф. госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Убушиева Сарбиназ Талаповна – врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 (для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения) ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». ORCID: 0000-0001-8529-3903

Казаков Дмитрий Николаевич – зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии №2 (для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения) ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». ORCID: 0000-0003-0263-6670

✉ **Anastasiya Yu. Lebedeva** – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Sarbinaz T. Ubushieva – neurologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0000-0001-8529-3903

Dmitry N. Kazakov – Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0000-0003-0263-6670

предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

Системная тромболитическая терапия (СТЛТ) – наиболее эффективный и безопасный метод реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики.

В 1933 г. W. Tillet – профессор медицины в Школе медицины Нью-Йоркского университета впервые обнаружил свойство бета-гемолитического стрептококка продуцировать некую «фибринолитическую» субстанцию и лизировать кровяной сгусток (стрептококковый фибринолизин). В ходе дальнейших исследований из культуры гемолитических стрептококков получен фермент стрептокиназа. С 1955 г. ученые изучали влияние стрептокиназы на систему гемостаза при внутривенном введении*.

В настоящее время выделяют следующие группы тромболитических препаратов:

- I. Препараты, оказывающие прямое протеолитическое действие на фибрин: активированный человеческий плазмин (фибринолизин) и его модифицированные формы: миниплазмин, микроплазмин, дельта-плазмин и др. [2].
- II. Препараты, активирующие образование плазмينا из плазминогена: внутренние и внешние активаторы плазминогена.
- III. Препараты, включающие комбинации плазмينا с активаторами плазминогена [3].

Алтеплаза – это препарат, относящийся к семейству сериновых протеаз (тканевый активатор фибриногена), являющийся фибринолитиком непрямого механизма действия II поколения. Алтеплаза стимулирует переход связанного с фибрином плазминогена в активный плазмин, действует непосредственно на фибриновый сгусток и способствует его растворению. Препарат доказал свою эффективность при незначительном риске развития осложнений. Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS), а также регистров SITS-MOST и SITS-ISTR.

В настоящее время проведение тромболитической терапии при ишемическом инсульте является методом дифференцированного лечения в стационаре, имеющем в своей структуре блок интенсивной терапии и реанимации для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), при условии обязательного наличия служб нейровизуализации (компьютерной томографии – КТ или высокопольной магнитно-резонансной томографии) и лабораторной диагностики, функционирующих ежедневно круглосуточно (24/7/365). Тромболитизис может проводиться лишь после исключения геморрагического характера поражения мозга. Кроме этого, необходимо наличие возможности проведения неотложной консультации врача-нейрохирурга (рекомендации). Задачи нейровизуализации перед проведением тромболизиса: определить объем, характер и остроту ишемических изменений: признаки обширного инфаркта мозга (гиподенсивный очаг – или гиперинтенсивный при магнитно-резонансной томографии в DWI-режиме – $\geq 1/3$ бассейна средней мозговой артерии), выявить противопоказания к проведению системного тромболизиса (внутричерепное кровоизлияние в подбололочные, межбололочные пространства, в паренхиму мозга и в желудочковую систему головного мозга).

Перед проведением СТЛТ не требуется наличие доказанной ишемии методом КТ, так как идентификация области поражения может быть затруднена при выполнении КТ в сроки до 24–72 ч. Некоторые клинические признаки имеют приоритет над данными КТ – менингеальные симптомы при отсутствии данных о субарахноидальном кровоизлиянии по результатам КТ служат основанием к отказу от проведения СТЛТ. При выявлении признаков ишемического повреждения для оценки объема ишемического очага по результатам КТ в рутинной практике рекомендуется использование шкалы ASPECTS [3].

В ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» за период с 30.05.2022 по 25.11.2022 (менее 6 мес) проведено 111 процедур тромболитической терапии, что в процентном соотношении соответствует 19,3%. По итогам 2021 г. в Российской Федерации процент тромболизиса при ишемическом инсульте составлял 5,2%. Таким образом, мы имеем достаточный опыт в использовании тромболитиков и пришли к выводу, что препарат, используемый для ТЛТ, должен быть не только эффективным, безопасным, но и простым в применении. Подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые минуты и часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита. Увеличение времени «дверь–игла» (“door-to-drug”) напрямую связано с увеличением летальности. Болюсный способ введения препарата имеет несколько потенциальных преимуществ. Простота введения препарата ведет к более быстрому началу лечения, что улучшает выживаемость пациентов. Время, отведенное на принятие решения и начало ТЛТ, может быть уменьшено, если имеется в наличии болюсный фибринолитический препарат, применение которого возможно в кабинете КТ.

В 1976 г. академик Е.И. Чазов продемонстрировал возможность растворения тромба при остром инфаркте миокарда при внутрикоронарном введении фибринолизина, что ознаменовало начало нового периода в лечении данного заболевания. Позже в мире активно продолжались исследования тромболитических свойств полученных ферментов и поиск эффективных методов лечения нарушения мозгового кровообращения. Российскими учеными создан препарат Фортелизин® – рекомбинантный белок, полученный с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli* и содержащий аминокислотную последовательность (138 аминокислот) неиммуногенной стафилокиназы [4].

Механизм фибринолитического действия препарата Фортелизин® обусловлен первоначальным связыванием с плазмином, находящимся на фибриновом сгустке с последующей активацией плазминогена. Фортелизин® – это единственный тромболитик, образующий тройной комплекс: плазмин-плазминоген-активатор плазминогена, по сравнению с классическим активатором плазминогена Актилизе. Второй механизм фибринселективности препарата Фортелизин® обусловлен различием скоростей ингибирования комплекса плазмин-Фортелизин® в кровотоке и на поверхности фибрина, т.е. на тромбе. Этот комплекс нейтрализуется 2-антиплазмином в плазме крови в 100 раз быстрее, чем на поверхности фибрина.

Фибринселективность препарата Фортелизин® повышает терапевтическую эффективность, не допуская активации циркулирующего плазминогена, и может повысить

*1999-01-10. Институт молекулярной генетики РАН. Способ лечения ишемического инсульта. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2670203C1/ru>. Ссылка активна на 10.11.2022.

безопасность ТЛТ путем минимального воздействия на циркулирующий фибриноген крови. После внутривенного введения препарата Фортелизин® отмечается незначительное снижение фибриногена крови менее чем на 10% в течение первых суток после его введения. Фортелизин® обладает коротким периодом полувыведения. Основной орган, обеспечивающий выведение препарата Фортелизин®, – печень, при прохождении через которую удаляется 75% препарата. За 6 мин из кровотока выводится около 90% циркулирующего препарата, а оставшиеся 10% выводятся в течение 30 мин.

На сегодняшний день Фортелизин® имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом [5–8]. Как отмечает в своем докладе заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», главный внештатный невролог Комитета по здравоохранению Ленинградской области кандидат медицинских наук Наталья Владимировна Жуковская: «Фортелизин® демонстрирует высокую эффективность и безопасность у больных с ишемическим инсультом. Как показывает опыт, применение препарата у пациентов 18 лет и старше, с верифицированным диагнозом ишемического инсульта с давностью развития симптоматики не более 4,5 ч до начала тромболитической терапии, ассоциируется с отсутствием серьезных нежелательных эффектов при его болюсном введении, геморрагической трансформации ишемического инсульта, а также с уменьшением частоты летальности. Удобство применения и уникальные свойства препарата Фортелизин® открывают большие возможности для его широкого применения в условиях клинической практики» [9].

Опыт работы с препаратом Фортелизин® в ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ограничен (на настоящий момент) использованием у 10 пациентов с ишемическим инсультом, поступивших в терапевтическом окне для СТЛТ (4,5 ч от начала заболевания). Препарат вводился в соответствии с инструкцией – 10 мг болюсно в течение 10 с, вне зависимости от массы тела. Указанный способ лечения применим у больных от 18 лет и старше без максимального ограничения возраста.

Первичная конечная точка эффективности – хорошее функциональное восстановление на 90-й день после развития ОНМК (оценка по шкале Рэнкин 0–1 балл). Вторичная комбинированная конечная точка эффективности на 90-й день кроме оценки по шкале Рэнкина 0–1 балл включала индекс по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).

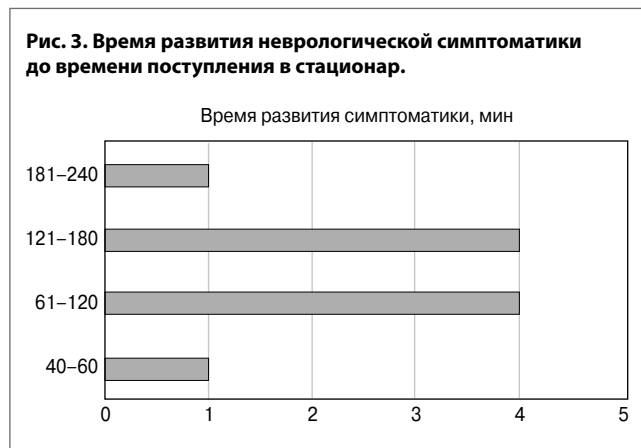
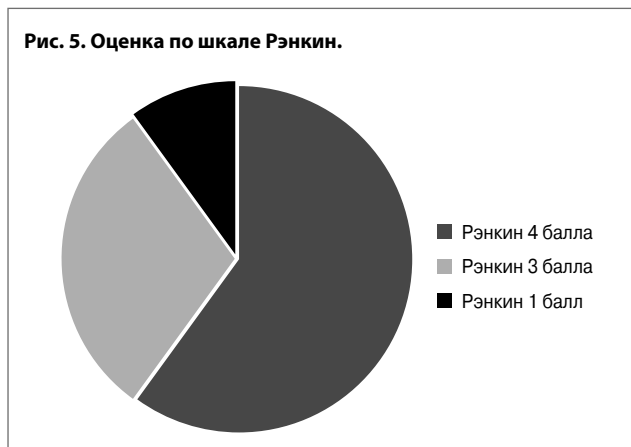
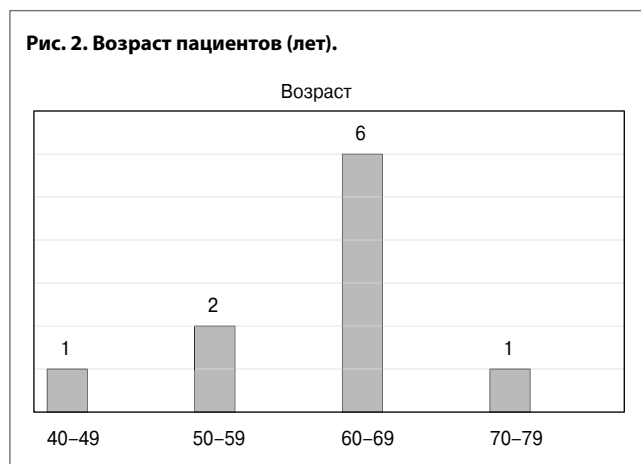
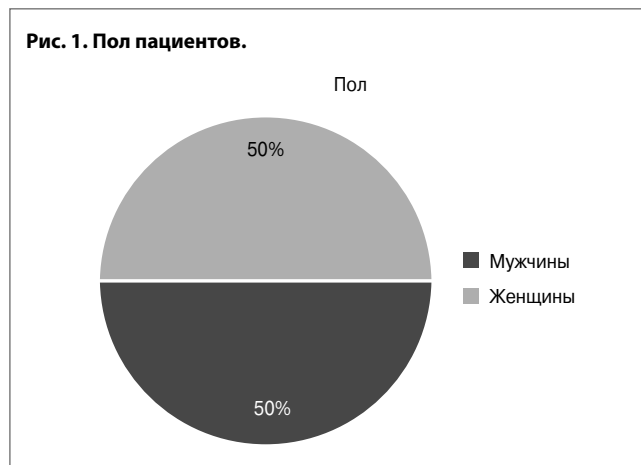
Лечение проведено 5 женщинам и 5 мужчинам (рис. 1). Возраст пациентов варьировал от 46 до 74 лет (рис. 2). Средний возраст у женщин 63,2 года, у мужчин – 58,2 года. Время развития неврологической симптоматики до времени поступления в стационар максимально составило 3 ч 35 мин, минимум 40 мин (рис. 3). Минимальное время, потребовавшееся после поступления пациента в стационар для введения препарата Фортелизин®, составило 10 мин, максимум 40 мин (в среднем – 20,2 мин). Исходно по шкале NIHSS регресс неврологической симптоматики до 0 баллов у 3 пациентов; NIHSS 1 балл – у 4 пациентов; NIHSS 2 балла – у 2 пациентов (рис. 4). Восстановление по шкале Рэнкин: до 1-й степени – у 4 пациентов; 0-й степени – у 1 пациента; 2-й степени – у 3 пациентов (рис. 5).

При поступлении оценка по шкале NIHSS варьировала в пределах от 4 до 23 баллов.

К концу первых суток среднее значение по шкале NIHSS – 2,3 балла.

Шкала Рэнкин

Оценка по шкале Рэнкин в день поступления: 6 пациентов – Рэнкин 4 балла; 3 пациента – Рэнкин 3 балла;



1 пациент – Рэнкин 2 балла; «средняя» оценка Рэнкин при поступлении – 3,5 балла; «средняя» оценка Рэнкин в исходе – 1,5 балла (см. рис. 5).

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 60 лет, доставлена в стационар по экстренным показаниям через 65 мин от начала заболевания. Настоящее ухудшение состояния проявлялось в виде угнетения сознания, перекоса лица. В неврологическом статусе оценка по шкалам: NIHSS (баллы): 9; шкала комы Глазго (ШКГ): 14; FOUR 15; Индекс активности Ривермид (баллы): 1; Шкала Рэнкин: 4; частота дыхательных движений: 17 в минуту; FIO₂: 21 %; SPO₂: 97%; артериальное давление (АД) 155/90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений: 108 уд/мин; ритм синусовый.

КТ: данных в пользу острых очаговых изменений в головном мозге не получено. Данные лабораторного контроля в границах референсных значений (рис. 6).

Через 20 мин от поступления проведен консилиум и принято решение о назначении СТЛТ препаратом Фортелизин® в соответствии с инструкцией (10 мг, растворенные в 10 мл физраствора, внутривенно струйно в течение 10 с).

При оценке состояния через 60 мин – состояние с положительной динамикой.

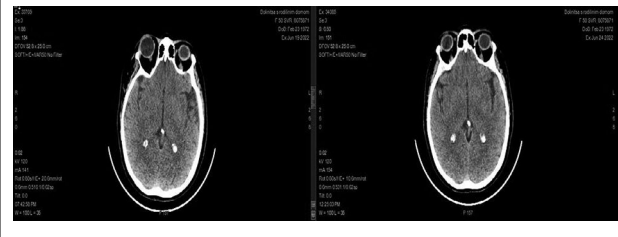
Сознание: ясное. Гемодинамика стабильная. Без дыхательных нарушений.

В неврологическом статусе оценка по шкалам: NIHSS (баллы): 1; ШКГ: 15; FOUR 16; Индекс активности Ривермид (баллы): 3; Шкала Рэнкин: 3 балла. При КТ-контроле через сутки данных в пользу острых очаговых изменений, объемных образований и геморрагического содержимого в головном мозге не получено.

При выписке оценка неврологического статуса по шкалам: NIHSS (баллы): 0; Индекс активности Ривермид (баллы): 12; Шкала Рэнкин: 1 балл.

Пациентка П., 50 лет, доставлена в стационар через 3 ч 35 мин от начала заболевания. Развитие заболевания начи-

Рис. 7. КТ головного мозга пациентки П.



налось с появления слабости в левых конечностях, нарушения речи, асимметрии лица на фоне повышения АД до 180/90. Из хронических заболеваний у больной отмечалось наличие мочекаменной болезни с нефролитиазом левой почки и правого мочеточника. Острый обструктивный пиелонефрит справа. Чрескожная пункционная нефростомия справа под контролем ультразвукового исследования от 02.05.2022; хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести; гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Ревматоидный артрит. Ожирение 1-й степени (индекс массы тела 33,66). Инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии от 1998 г. Постоянно принимает: гидроксихлорохин, клопидогрел, пропранолол, лозартан.

Уровень сознания: ясное. NIHSS (баллы): 7; ШКТ: 15; Индекс активности Ривермид (баллы): 7; Шкала Рэнкин: 3 балла; частота дыхательных движений: 20 в минуту; SpO_2 : 97%; АД 145/80 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений: 60 уд/мин; лабораторные показатели в границах референсных значений.

По данным КТ головного мозга: КТ-картина очагов лейкоареоза сосудистого генеза в белом веществе головного мозга. Церебральный атеросклероз. Заместительная наружная гидроцефалия. Неполная аномалия Киммерли слева. Через 20 мин от поступления проведен консилиум и принято решение о назначении СТЛТ препаратом Фортелизин® в соответствии с инструкцией (10 мг, растворенные в 10 мл физраствора, внутривенно струйно в течение 10 с). При оценке через час отмечается регресс неврологического дефицита с 7 баллов до 3 баллов по шкале NIHSS.

При КТ-контроле головного мозга через сутки в веществе мозга не отмечается появление новых патологических очагов/участков гипо- и гиперденсивных. Срединные структуры не смещены. Дифференцировка вещества мозга сохранена. КТ-картина без отрицательной динамики (рис. 7).

При выписке оценка неврологического статуса по шкалам: NIHSS (баллы): 1; Индекс активности Ривермид (баллы): 8; Шкала Рэнкин: 2 балла.

Заключение

Единственным патогенетическим методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, является восстановление кровотока в церебральной артерии (внутривенный тромболитизис и тромбоэкстракция). Наиболее важным предиктором успеха методов реканализации является время от развития инсульта до начала лечения. Таким образом, данные не только клинических исследований, но и реальной практики демонстрируют действенность использования препарата Фортелизин® и преимущества быстрого введения препаратов с фиксированной дозой при ишемическом инсульте у пациентов с любой массой тела. Отмечается высокая эффективность и безопасность препарата Фортелизин® для лечения больных с ишемическим инсультом в реальной практике. Полученный опыт свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных эффектов (геморрагической трансформации ишемического инсульта) и удобстве применения препарата.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А., и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Kadomtsev DV, Pasechnikova EA, Zanin SA, et al. Thrombolytic therapy in ischemic stroke. The current state of the problem. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
2. Хорьяков Г.И. Фибринолизин в комплексном лечении мозгового ишемического инсульта в условиях специализированной скорой помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1971 [Khor'akov GI. Fibrinolizin v kompleksnom lechenii mozgovogo ishemicheskogo insul'ta v usloviakh spetsializirovannoi skoroi pomoshchi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 1971 (in Russian)].
3. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» от 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2. Ссылка активна на 10.11.2022 [Clinical guidelines "Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults" from 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
4. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;1:105-10 [Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Klinicheskoie issledovanie otechestvennogo fibrinselektivnogo tromboliticheskogo preparata Fortelizin® (III faza). *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2012;1:105-10 (in Russian)].
5. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, 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):721-8. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00210-6
6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., и др. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65 [Gusev EI, Martynov MY, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2022;122(7):56 65 (in Russian)].
7. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178 [Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelizin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5178

8. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):3-14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2018/12/downloads/ru/1199772982018122004>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Gusev EI, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. SS Korsakova*. 2018;12(2):3-14. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2018/12/downloads/ru/1199772982018122004>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
9. Использование болюсного тромболитика в терапии ишемического инсульта. Результаты исследования ФРИДА и опыт Ленинградской области. Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_bolyusnogo_trombolitika_v_terapii_ishemicheskogo_insulta_rezultaty_issledovaniya_frida_.html. Ссылка активна на 10.11.2022 [The use of bolus thrombolytics in the treatment of ischemic stroke. The results of the FRID research and the experience of the Leningrad region. Interregional Scientific and Practical Conference of Neurologists of St. Petersburg and the North-Western Federal District of the Russian Federation. Available at: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_bolyusnogo_trombolitika_v_terapii_ishemicheskogo_insulta_rezultaty_issledovaniya_frida_.html. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU