

Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: одноплетные результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1

Марков В. А.^{1,2}, Дупляков Д. В.³, Константинов С. Л.⁴, Клейн Г. В.⁵, Аксентьев С. Б.⁶, Платонов Д. Ю.⁷, Вышлов Е. В.¹, Пономарев Э. А.⁸, Рабинович Р. М.⁷, Макаров Е. Л.⁹, Кулибаба Е. В.¹⁰, Юневич Д. С.⁶, Крицкая О. В.¹¹, Баранов Е. А.¹², Талибов О. Б.¹³, Герасимец Е. А.¹⁴

Цель. Оценить одноплетные результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1.

Материал и методы. Исследование ФРИДОМ1 проходило в 11 клинических центрах РФ в период 2014–2016 гг. В исследование было включено 382 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ОИМпST), которые путем рандомизации “методом конвертов” были поровну распределены в группы Фортелизина® и Метализе®. Тромболитическое лечение сопровождалось антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Путем телефонного контакта оценивался одноплетный статус пациентов, смертность от любых причин, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), госпитализации и одноплетная выживаемость.

Результаты. Одноплетный статус пациента был определен у 186 из 191 (97,4%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 (96,9%) пациентов в группе Метализе®. Одноплетная смертность от любой причины составила 5,9% и 6,5% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно, ($p=0,83$; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42–1,98). Одноплетная смертность от ССЗ в группе Фортелизина® — 5,4%, в группе Метализе® — 6,5% ($p=0,67$; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37–1,83). Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом в группе Фортелизина® была у 2,2%, у 1,6% от ССЗ, в группе Метализе® — у 2,7%, у всех — от ССЗ. Одноплетная выживаемость была высокой и составила 94,1% и 93,5% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно.

Заключение. Одноплетные результаты исследования ФРИДОМ1 показали эффективность и безопасность однократного болюсного введения препарата Фортелизин® в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпST, а также сравнимые с Метализе® клинические исходы, включая высокую выживаемость и низкую смертность от ССЗ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):110–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Фортелизин®, Метализе®, фармакоинвазивная стратегия, одноплетные результаты.

Конфликт интересов. Марков В. А., Вышлов Е. В., Макаров Е. Л., Клейн Г. В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С. Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен, и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д. В., Платонов Д. Ю., Рабинович Р. М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С. Л., Кулибаба Е. В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен. Баранов Е. А., Крицкая О. В., Пономарев Э. А., Юневич Д. С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О. Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен. Герасимец Е. А. медицинский советник СупраГен.

¹НИИ Кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицин-

ский университет, Томск; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ⁴ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁵ГБУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина, Мурманск; ⁶ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань; ⁷ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ⁸ГУЗ Волгоградской области Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; ⁹ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ¹⁰ГБУЗ Владимирской области Городская Больница № 4 г. Владимира, Владимир; ¹¹ГУЗ Забайкальского края Краевая клиническая больница № 5, Нижний Новгород; ¹²ГБУЗ Нижегородской области Городская больница № 5, Нижний Новгород; ¹³ФКБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ¹⁴ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Марков В. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-5959-2771, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Клейн Г. В. — зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0002-9042-7969, Аксентьев С. Б. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0507-520X, Платонов Д. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-0635-3571, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807, Пономарев Э. А. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Макаров Е. Л. — к.м.н., заместитель главного врача, ORCID: 0000-0002-7435-2653, Кулибаба Е. В. — к.м.н., доцент, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-9094-8716, Юневич Д. С. — к.м.н., сотрудник отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4306-1925, Крицкая О. В. — заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-9334-5678, Баранов Е. А. — зав. отделением ОПИТ ОК, ORCID: 0000-0002-9127-6365, Талибов О. Б. — к.м.н., доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6381-2450, Герасимец Е. А.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-2409-0472.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
j.hydro@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронарная ангиография, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, STREAM — Strategic Reperfusion Early after Myocardial infarction, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction — Тромболитическая терапия инфаркта миокарда.

Рукопись получена 22.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018

Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1

Markov V. A.^{1,2}, Duplyakov D. V.³, Konstantinov S. L.⁴, Klein G. V.⁵, Aksentev S. B.⁶, Platonov D. Yu.⁷, Vyshlov E. V.¹, Ponomarev E. A.⁸, Rabinovich R. M.⁷, Makarov E. L.⁹, Kulibaba E. V.¹⁰, Yunevich D. S.⁶, Kritskaia O. V.¹¹, Baranov E. A.¹², Talibov O. B.¹³, Gerasimets E. A.¹⁴

Aim. Evaluate the one-year results and clinical outcomes of a multi-center randomized clinical trial FRIDOM1.

Material and methods. The study FRIDOM1 was conducted in 11 clinical centers of the Russian Federation in the period 2014-2016. The study included 382 patients with acute ST-elevated myocardial infarction (STEMI), who were randomly divided into the Fortelyzin® and Metalyse®. Thrombolysis was accompanied by anticoagulant and dual antiplatelet therapy followed by percutaneous coronary intervention (PCI). One-year patient status, all-cause mortality, including cardiovascular diseases (CVD), hospitalization, and one-year survival were assessed by telephone contact.

Results. The one-year patient status was determined in 186 out of 191 (97,4%) in the Fortelyzin® group and in 185 out of 191 (96,9%) patients in the Metalyse® group. One-year all-cause mortality was 5,9% and 6,5% in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively ($p=0,83$; OR 0,91; 95% CI — 0,42-1,98). One-year mortality from CVD in the Fortelyzin® group is 5,4%, in the Metalyse® group — 6,5% ($p=0,67$; OR 0,83; 95% CI — 0,37-1,83). All-cause mortality between 30 days and 1 year in the Fortelyzin® group was in 2,2% of patients, CVD — in 1,6%, in the group of Metalyse® mortality was in 2,7% of patients (all — CVD). One-year survival was 94,1% and 93,5% in the Fortelyzin® and Metalyse® groups, respectively.

Conclusion. The one-year results of the FRIDOM1 study showed the efficacy and safety of a single bolus administration of Fortelyzin® as part of a pharmaco-invasive strategy for treating patients with STEMI, as well as clinical outcomes that are comparable with Metalyse®, including high survival rates and low CVD mortality.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):110–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>

Key words: ST-elevated myocardial infarction, Fortelyzin®, Metalyse®, pharmaco-invasive strategy, one-year results.

Conflicts of interest: Markov V. A., Vyshlov E. V., Makarov E. L., Klein G. V. received sponsorship fees for research from Beringer Ingelheim, SupraGen and lecturer fees from AstraZeneca, Beringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SupraGen. Aksentev S. B. Received sponsorship research fees from Sanofi, Cardiology Research Center,

SupraGen, and lecturer fees from AstraZeneca, Bayer, SupraGen. Duplyakov D. V., Platonov D. Yu., Rabinovich R. M. received sponsorship fees for research from Pfizer, SupraGen and lecturer fees from Beringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SupraGen. Konstantinov S. L., Kulibaba E. V. received lecturer fees from AstraZeneca, Beringer Ingelheim, SupraGen. Baranov E. A., Kritskaya O. V., Ponomarev E. A., Yunevich D. S. received sponsorship fees for research from SupraGen. Talibov O. B. received fees for consulting on the design and statistical processing of research results from Beringer Ingelheim, SupraGen. Gerasimets E. A. is a medical advisor of SupraGen.

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk; ³Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁴Sant loasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁵P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; ⁶Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan; ⁷Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ⁸Volgograd City Emergency Clinical Hospital № 25, Volgograd; ⁹Nizhny Novgorod Emergency Care Station, Nizhny Novgorod; ¹⁰Vladimir City Hospital № 4, Vladimir; ¹¹Zabaikalsky Regional Clinical Hospital, Chita; ¹²Nizhny Novgorod City Hospital № 5, Nizhny Novgorod; ¹³Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow; ¹⁴The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Markov V. A. ORCID: 0000-0002-5959-2771, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Klein G. V. ORCID: 0000-0002-9042-7969, Aksentev S. B. ORCID: 0000-0002-0507-520X, Platonov D. Yu. ORCID: 0000-0003-0635-3571, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Ponomarev E. A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Makarov E. L. ORCID: 0000-0002-7435-2653, Kulibaba E. V. ORCID: 0000-0001-9094-8716, Yunevich D. S. ORCID: 0000-0002-4306-1925, Kritskaia O. V. ORCID: 0000-0002-9334-5678, Baranov E. A. ORCID: 0000-0002-9127-6365, Talibov O. B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Gerasimets E. A. ORCID: 0000-0002-2409-0472.

Received: 22.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Фармакоинвазивная стратегия (ФИС) — тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), в соответствии с международными и Российскими клиническими рекомендациями, является второй после первичного ЧКВ (ПЧКВ) высокоэффективной стратегией реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1, 2].

В исследовании ФРИДОМ1, в рамках ФИС, изучали применение тромболитических препаратов Фортелизин® и Метализе® у больных ОИМпST в первые 12 ч от начала заболевания. Результаты исследования были опубликованы ранее [3].

Первичная комбинированная конечная точка в исследовании ФРИДОМ1 через 30 дней после рандомизации составляла сумму смертей от любых причин + повторного инфаркта миокарда + кардиогенного шока. Через 30 дней первичная комбинированная конечная точка оказалась одинаковой в группах

Фортелизина® и Метализе® и составила — 12,63% и 12,56%, соответственно, и была сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM — 12,47% [4].

В исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней после рандомизации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умер 31 пациент (3,3%), в течение 1 года — 38 пациентов (4,0%) [5]. Смерть от любой причины в исследовании STREAM в группе Метализе® в первые 30 дней составила 43 пациента (4,6%), в течение 1 года — 63 пациента (6,7%). Таким образом, в исследовании STREAM основное число смертельных исходов как от любой причины, так и, особенно, от ССЗ приходилось на первые 30 дней после рандомизации.

Целью настоящей работы было изучение однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе® в исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпST.

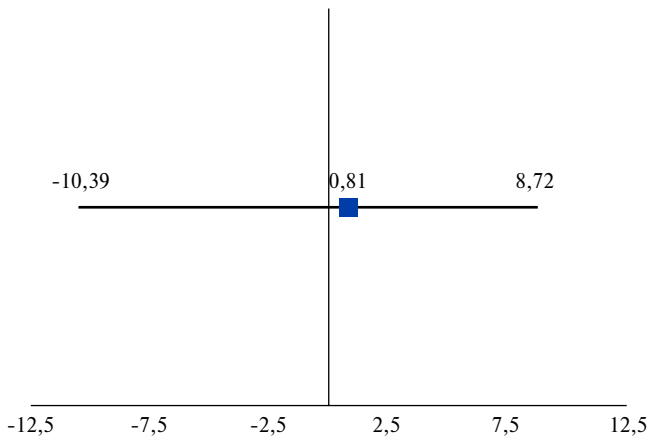


Рис. 1. Проверка гипотезы “не меньшей эффективности” препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95% ДИ).

Материал и методы

Протокол клинического исследования ФРИДОМ1 (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромбозиса в сравнении с Метализе®) (NCT02301910 Format 1) был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров и полностью соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

Перед включением в исследование все пациенты подписали форму Информированного согласия на участие в Исследовании.

В исследовании ФРИДОМ1 приняло участие 382 пациента, с учетом возможности 10% выбывания, в 11 клинических центрах — по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Первый пациент был включен 27.10.2014, последний — 24.07.2016. 361 пациент получил тромболитическую терапию на раннем госпитальном этапе, 21 — на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи (СМП).

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование “не меньшей эффективности” (non-inferiority study), с оценкой основных результатов по “намерению лечить” (intention to treat).

Все 382 рандомизированных пациента имели классический ангинозный приступ, начавшийся не более чем за 12 часов до введения тромболитиков. У 381 пациента (190 — в группе Фортелизина® и 191 — в группе Метализе®) отмечен подъем сегмента ST более 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или более 2 мм в грудных отведениях, у 1 пациента инфаркт миокарда (ИМ) не сопровождался подъемом сегмента ST (данный пациент был исключен из дальнейшего анализа эффективности).

Все включенные в исследование пациенты получали лечение на догоспитальном и госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в стандартных дозировках, Фортелизин® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболитического лечения, плановое ЧКВ — через 3–24 ч после проведения тромболитического лечения, сопровождающегося положительной ЭКГ-динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

Фортелизин® вводился в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10–15 сек, Метализе® болюсно — в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

Первичные критерии эффективности и безопасности подробно описаны ранее [3].

В исследовании ФРИДОМ1 оценка “не меньшей эффективности” проводилась по разнице достижения реперфузии по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группах Фортелизина® и Метализе®.

Разница в достижении восстановления кровотока по данным КАГ TIMI 2 + TIMI 3 с 95% ДИ в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) составила 0,81%, 95% ДИ от — 10,39% до 8,72%, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу “не меньшей эффективности”, так как левый 95% ДИ разницы абсолютных рисков не выходил за пределы границы, равной 12,5% (рис. 1).

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах; по одному большому кровотечению в каждой из групп, потребовавшему переливания крови. Малых кровотечений было достоверно меньше в группе Фортелизина® — 3,7% по сравнению с группой Метализе® — 10,5% (p<0,02).

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование ФРИДОМ1 показало, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг является не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата Метализе® в дозе 30–50 мг в рамках фармакоинвазивной стратегии лечения больных ОИМпСТ не позднее 12 ч от начала заболевания.

Минздрав России провел экспертизу результатов исследования и своим Решением № 20-3-4041742/ИД/ИЗМ от 24.07.2017 утвердил обновленную инструкцию по медицинскому применению препарата Фортелизин® [6].

Дополнения в инструкции по медицинскому применению препарата Фортелизин® коснулись следующих разделов:

1. Раздел “Способ применения и дозы” дополнен новым способом введения — “Однократный болюс”,

“рекомендуемым к использованию на догоспитальном этапе”. Таким образом, Фортелизин® является единственным российским препаратом, и вторым в мире, с возможностью однократного болюсного введения.

2. В разделе “Показания к применению” увеличен временной интервал “Острый инфаркт миокарда (в первые 12 часов)”.

3. В раздел “Фармакокинетика” включены результаты исследования ФРИДОМ1, которые показали, что период полувыведения препарата Фортелизин® составляет 5,77 мин (согласно инструкции по медицинскому применению, период полувыведения препарата Метализе® — 24 мин). Данные результаты свидетельствуют о коротком периоде циркуляции препарата Фортелизин® в крови, что приводит к меньшему числу кровотечений, в отличие от Метализе®, у которого, соответственно, вероятность кровотечений больше. Одновременно с этим, короткий период полувыведе-

ния не влияет на эффективность препарата, благодаря тройному комплексу Фортелизин®-плазмин-плазминоген. Данный комплекс запускает процесс по превращению плазминогена в плазмин, который растворяет фибриновые сгустки в тромбе.

4. Из раздела “Противопоказания” исключен показатель “Кардиогенный шок (IV класс по Киллипу)”.

5. Раздел “Особые указания” дополнен данными по иммуногенности препарата Фортелизин®, полученными в рамках исследования ФРИДОМ1, которые говорят о возможности его повторного введения.

6. В раздел “Особые указания” включена информация по эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин® у пациентов с кардиогенным шоком (IV класс по Киллипу), пациентов с планируемым чрескожным коронарным вмешательством (не влияет на срок проведения ЧКВ), и пациентов старше 75 лет.

Наблюдательное исследование ФРИДОМ1 проводилось с целью изучения однолетних результатов и клинических исходов в группах Фортелизина® и Метализе®. Сбор и анализ данных осуществлялся клиническими центрами при содействии НИИ Кардиологии (г. Томск) путем телефонного контакта. Оценивался однолетний статус пациента: смертность, выживаемость, наличие госпитализации.

Однолетняя смертность и выживаемость оценивались с применением метода Каплан-Майера и относительных шансов (ОШ) (Risk Ratio) с 95% доверительным интервалом.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета GraphPad Prism v 7.0 для Mac, GraphPad Software, La Jolla, California, USA.

Результаты

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов приведены в таблице 1 и позволяют

Таблица 1

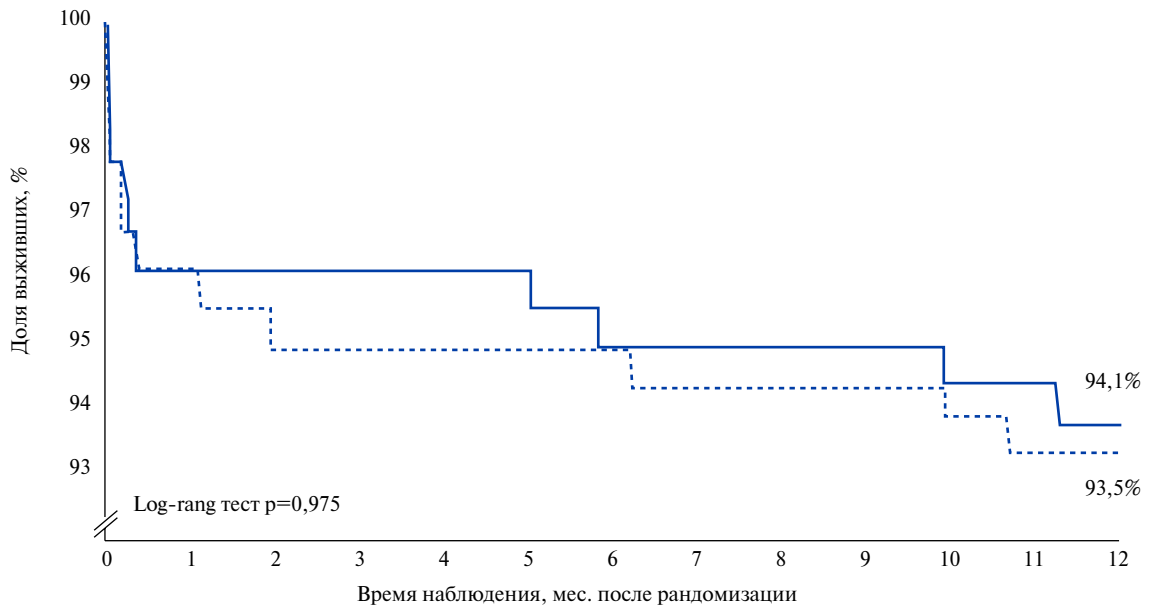
Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®

Характеристики	Фортелизин® (n=191)	Метализе® (n=191)	P
Пол, м/ж	146/45	158/33	0,16
Возраст (лет) min-max	58,99±9,96 34-87	60,01±11,25 32-92	0,55
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (12,0)	22 (11,5)	>0,99
Передняя локализация ИМ, n (%)	81 (42,6)	87 (45,6)	0,61
Killip III, n (%)	5 (2,6)	5 (2,6)	>0,99
Killip IV, n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	>0,99
Шкала Grase, отн. ед.	138,2±27,98	138,7±29,49	0,81
Время “боль-игла”, мин min-max	205,8±104,7 40-630	203,7±89,9 50-533	0,50
Время от ТЛТ до КАГ, ч, min-max	7,03±2,4 1,3-23,1	5,84±2,6 0,78-23,8	0,70

Таблица 2

Однолетние результаты и клинические исходы исследований ФРИДОМ1 и STREAM

Наименование критерия	ФРИДОМ1 Фортелизин® (n=191) n (%)	ФРИДОМ1 Метализе® (n=191) n (%)	STREAM (группа Метализе®) (n=944) n (%)
Однолетний статус пациента	186 (97,4)	185 (96,9)	936 (99,2)
Статус не известен	5 (2,6)	6 (3,1)	8 (0,08)
Однолетняя смертность от любой причины	11 (5,9)	12 (6,5)	63 (6,7)
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5,4)	12 (6,5)	38 (4,0)
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	43 (4,6)
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)	31 (3,3)
Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом, в том числе:	4 (2,2)	5 (2,7)	20 (2,1)
– от ССЗ	3 (1,6)	5 (2,7)	7 (0,07)
– от других причин	1 (0,6)	0 (0)	13 (0,14)
Однолетняя выживаемость	175 (94,1)	173 (93,5)	873 (93,3)



Количество пациентов на момент наблюдения

Фортелизин	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Метализе	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

— Фортелизин
 - - - - - Метализе

Рис. 2. Кривые Каплан-Майера по однолетней выживаемости пациентов в группах Фортелизин® и Метализе®.

говорить о том, что в исследование ФРИДОМ1 были включены сопоставимые пациенты.

Однолетний статус пациента был изучен у 186 из 191 пациента (97,4%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 пациента (96,9%) в группе Метализе®. Неизвестный статус пациентов был у 5 (2,6%) и 6 (3,1%) пациентов, соответственно, в группах Фортелизина® и Метализе®.

Результаты однолетних клинических исходов исследований ФРИДОМ1 и STREAM представлены в таблице 2.

Однолетняя смертность от любой причины в группе Фортелизина® составила 5,9% (11 пациентов) и 6,5% (12 пациентов) в группе Метализе® (p=0,83; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,42-1,98). Однолетняя смертность от ССЗ составила 5,4% (10 пациентов) в группе Фортелизина® и 6,5% (12 пациентов) в группе Метализе® (p=0,67; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,37-1,83).

Смерть от ССЗ в течение 30 дней после рандомизации была одинаковой в обеих группах и составила 3,7% (p>0,99), других летальных исходов в течение 30 дней не наблюдалось.

Смертность от любой причины между 30-м днем и 1 годом составила 4 пациента (2,2%) в группе Фортелизина® и 5 пациентов (2,7%) в группе Метализе®. В группе Метализе® все летальные исходы в период 30 дней — 1 год были обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями, в группе Фортелизина® смерть

от ССЗ была зафиксирована у 3 пациентов из 4, 1 пациент умер от другой причины (острая кишечная непроходимость).

Однолетняя выживаемость в группе Фортелизина® составила 175 пациентов из 186 (94,1%); в группе Метализе® — 173 из 185 (93,5%).

На рисунке 2 представлены кривые Каплан-Майера по выживаемости.

В группе Фортелизина® между 30 днем и 1 годом было госпитализировано 13 человек (7,3%), из которых при причине ССЗ — 12 пациентов (6,7%).

В группе Метализе® в этот же период было госпитализировано 19 человек (10,7%), из которых 18 человек (10,1%) от ССЗ.

Обсуждение

Однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1 показали, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в рамках ФИС является не менее эффективным, чем применение препарата Метализе® — “золотого стандарта” догоспитального тромболизиса.

Однолетняя выживаемость в исследовании ФРИДОМ1 была высокой и сравнимой в обеих группах Фортелизин® и Метализе® — 94,1% и 93,5%, соответственно.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 показали низкую смертность от любой причины

в период 30 дней — 1 год в обеих группах Фортелизина® и Метализе®, которая составила 2,2% и 2,7%, соответственно. В этот период в группе Фортелизина® 3 из 4 пациентов умерли от ССЗ, в группе Метализе® от ССЗ умерли все 5 пациентов.

Сравнивая однолетние результаты клинических исходов исследования ФРИДОМ1 и STREAM, отмечается схожесть полученных данных.

Однолетняя смертность от любых причин была одинаковой в обоих исследованиях: Фортелизин® — 5,9%, Метализе® — 6,5% (ФРИДОМ1) и Метализе® — 6,7% (STREAM). Однолетняя смертность от ССЗ в исследованиях ФРИДОМ1 и STREAM также была сравнимой: Фортелизин® — 5,4%, Метализе® — 6,5% и Метализе® (STREAM) — 4,0%.

Смертность от любых причин между 30 днем и 1 годом в исследовании STREAM в группе Метализе® составила 2,1%, в исследовании ФРИДОМ1 в группе Метализе® — 2,7%, а в группе Фортелизина® — 2,2%.

Однолетняя выживаемость в группе Метализе® исследования STREAM была также высокой — 93,3%, и сопоставимой с данными исследования ФРИДОМ1, представленными выше.

Отмечались незначительные отличия результатов исследования ФРИДОМ1 и STREAM, которые не повлияли на конечные точки, а именно: в исследовании STREAM однолетний статус пациентов был определен в 99,2% (у 936 из 944 пациентов), в исследовании ФРИДОМ1 несколько меньше — в группе Фортелизина® в 97,4% (у 186 из 191 пациента), в группе Метализе® — в 96,9% (у 185 из 191 пациента).

Смертность от ССЗ в период от 30 дней до 1 года в группе Метализе® исследования STREAM была наиболее низкой — 0,07% (7 пациентов), по сравнению с группой Фортелизина® — 1,6% (3 пациента) и группой Метализе® (ФРИДОМ1) — 2,7% (5 пациентов) при одинаковой смертности от любых причин в этот период.

Начиная с 2013г клиническое применение лекарственного препарата Фортелизин® насчитывает более 20 тыс. пролеченных пациентов. С 2015г лекарственный препарат Фортелизин® включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (распоряжение Правительства Российской Федерации № 2782-р от 30.12.2014).

В части регионов Российской Федерации препарат Фортелизин® включен в укладку скорой медицинской помощи на региональном уровне, в том числе, в Белгородской, Владимирской, Иркутской, Нижегородской, Оренбургской, Псковской областях и др.

В рецензируемых журналах широко представлен успешный опыт применения препарата Фортелизин® как на догоспитальном, так и госпитальном этапах в реальной клинической практике [7-12].

Учитывая доказанную клиническую сопоставимость препаратов Фортелизин® и Метализе® и существенно более доступную цену по сравнению с зарубежным аналогом, также можно утверждать о фармакоэкономическом преимуществе препарата Фортелизин® по сравнению с препаратом Метализе®.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 подтвердили положительный опыт применения препарата Фортелизин®, в том числе, при его однократном болюсном введении в условиях скорой медицинской помощи.

Приведенные выше однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1 были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 от имени главных исследователей профессором В.А. Марковым — координатором исследования ФРИДОМ1.

Заключение

Однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1 показали, что применение препарата Фортелизин® в рамках ФИС лечения пациентов ОИМпСТ обеспечивает безопасность, высокую однолетнюю выживаемость и низкую смертность от любых причин, включая ССЗ.

Конфликт интересов. Марков В.А., Вышлов Е.В., Макаров Е.Л., Клейн Г.В. получали спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, СупраГен и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Аксентьев С.Б. получал спонсорские гонорары за исследования от Санофи, НМИЦ Кардиологии, СупраГен, и лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Дупляков Д.В., Платонов Д.Ю., Рабинович Р.М. получали спонсорские гонорары за исследования от Пфайзер, СупраГен и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Байер, Санофи, СупраГен. Константинов С.Л., Кулибаба Е.В. получали лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, СупраГен.

Баранов Е.А., Крицкая О.В., Пономарев Э.А., Юневич Д.С. получали спонсорские гонорары за исследования от СупраГен. Талибов О.Б. получал гонорары за консультации по разработке дизайна и статистическую обработку результатов исследований от Берингер Ингельхайм, СупраГен. Герасимец Е.А. медицинский советник СупраГен.

Литература/References

1. Clinical guidelines Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;4:5-60. (In Russ.) Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014;4:5-60.
2. Work group ESC. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rus J Cardiol*. 2017;23(5):103-58. (In Russ.) Рабочая группа ЕОК. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
3. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM1. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017;14(3):52-9. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Кардиологический вестник. 2017;14(3):52-9.
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi: 10.1056/NEJMoa1301092
5. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmacologic Invasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention. Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-Year Mortality Follow-Up. *Circulation*. 2014;130:1139-45.
6. Instructions for medical use of the drug Fortelyzin®. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Фортелизин®.
7. Markov VA, Vyshlov EV, Karpov RS. Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. *Rus J Cardiol*. 2015;20(1):53-8. (In Russ.) Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. Российский кардиологический журнал. 2015;20(1):53-8. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-53-58
8. Fedorov AV, Belova LP. The principles of organization of aid and pre-hospital thrombolysis patients with acute coronary syndrome in the Chuvash Republic. *Emergency medical care*. 2017;18(3):39-43. (In Russ.) Федоров А.В., Белова Л.П. Принципы оказания скорой медицинской помощи и роль тромболитической терапии при ОКС с подъемом сегмента ST в Чувашской Республике. Скорая медицинская помощь. 2017;18(3):39-43.
9. Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):463-8. (In Russ.) Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., и др. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммунотропной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):463-8. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468.
10. Vishlov EV, Alekseeva YaV, Gerasimets EA, Markov VA. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. *Kardiologija*. 2017;2:57-61. (In Russ.) Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина® "Кардиология. Новости. Мнения. Обучение". 2017;2(13):57-61.
11. Khripun AV, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV, Kastanyan AA. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation. *Rus J Cardiol*. 2016;21(3):101-6. (In Russ.) Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанян А.А. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):101-6. doi: 10.15829/1560-4071-2016-3-101-106
12. Kostogryz VB. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):51-4. (In Russ.) Костокрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммунотропной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):51-4. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54