

ФОРТЕЛИЗИН® В СРАВНЕНИИ С МЕТАЛИЗЕ® ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФРИДОМ1

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

¹НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

³ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

⁴ОГБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»

⁵ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»

⁶ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»

⁷ГБУЗ Волгоградской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»

⁸ГБУЗ Нижегородской области «Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода»

⁹ГБУЗ Владимирской Области «Городская Больница № 4 г. Владимира»

¹⁰ГБУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница»

¹¹ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5»

¹²ФКБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

¹³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

FORTELYZIN® VERSUS METALYSE® IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL FRIDOM 1

Markov V.A.¹, Duplyakov D.V.², Konstantinov S.L.³, Klein H.V.⁴, Aksentiev S.B.⁵, Platonov D. Ju.⁶, Vyashlov Eu.V.¹, Ponomarev Ed.A.⁷, Rabinovich R.M.⁶, Makarov Eu.L.⁸, Kulibaba E.V.⁹, Krickaya O.V.¹⁰, Baranov Eu.A.¹¹, Talibov O.B.¹², Gerasimetc E.A.¹³

¹Research Institute for Cardiology "Tomsk National Research Medical Centre Russian Academy of Science, Russia

²Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia

³Sant Ioasafa Belgorod Regional Clinical Hospital, Russia

⁴P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Russia

⁵Ryasan Regional Clinical Hospital, Russia

⁶Tver Regional Clinical Hospital, Russia

⁷Volgograd City Emergency Clinical Hospital № 25, Russia

⁸Nizny Novgorod Emergency Care Station, Russia

⁹Vladimir City Hospital № 4, Russia

¹⁰Zabaikalsky Regional Clinical Hospital, Russia

¹¹Nizny Novgorod City Hospital № 5, Russia

¹²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

¹³Peoples' Friendship University of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность однократного болюсного введения препарата Фортелизин® в сравнении с однократным болюсным введением препарата Метализе® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) в первые 12 часов от начала заболевания.

Материалы и методы: исследование ФРИДОМ1, проходившее с 2014 по 2016 гг. в 11 клинических центрах России, было запланировано как исследование по оценке «не меньшей эффективности» (non-inferiority study). В исследование было включено 382 пациента с ОИМнСТ, которые путем рандомизации методом «конвертов» были распределены поровну в группы Фортелизина® и Метализе®.

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.

Тромболитическая терапия сопровождалась антикоагулянтной (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин), двойной антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) терапией в стандартных дозировках с последующим плановым в течение 3-24 часов или спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в случае неэффективного тромболитического лечения. Наблюдение проводилось в течение 30 дней с момента рандомизации.

Результаты: исследование показало, что применение Фортелизина® позволяет достигнуть 80 % реперфузии по данным ЭКГ к 90 мин после тромболитического лечения и 70 % реперфузии по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3). Эти результаты оказались сравнимы с применением препарата Метализе®.

Оценка «не меньшей эффективности», проводимая по разнице критерия КАГ (TIMI 2 + TIMI 3) в группах Фортелизина® и Метализе®, оказалась равной 0,81 % и не выходила за предел клинической значимости 12,5 %, что подтвердило проверяемую в исследовании гипотезу «не меньшей эффективности» Фортелизина® перед Метализе®.

Первичная конечная комбинированная точка в исследовании ФРИДОМ1, определяемая как сумма смертей от любых причин + повторный инфаркт миокарда + кардиогенный шок, оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® – 12,63 % и 12,56 % ($p > 0,99$) соответственно, и сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM – 12,4 %.

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах. Наблюдалось по одному пациенту в каждой из групп с большим кровотечением, потребовавшим переливания крови. Малых кровотечений наблюдалось значительно меньше в группе Фортелизина® – 3,7 %, по сравнению с группой Метализе® – 10,5 % ($p = 0,02$).

Заключение: исследование показало, что однократное болюсное введение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг в сочетании с антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим ЧКВ является не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата Метализе®, вводимого однократным болюсом в дозе 30-50 мг в сочетании с аналогичным лечением, у больных ОИМнСТ не позднее 12 часов от начала заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическое лечение, фармакоинвазивная стратегия, Фортелизин®, Метализе®

SUMMARY

Aim: To assess the efficacy and safety of the single bolus of Fortelyzin® agent in comparison with the single bolus of Metalyse® agent in ST-segment elevation myocardial infarction patients with 12 hours after symptoms onset.

Methods: The FRIDOM1 trial was planned as “non-inferiority study” and was performed in 11 Russian clinical centers since 2014 till 2016.

382 STEMI patients were equally randomized in Fortelyzin® and Metalyse® groups.

Fortelyzin® was introduced in the dosage of 15 mg by single bolus during 10-15 sec without body mass limitations; Metalyse® – also by single bolus in the dosage of 30-50 mg in accordance of body mass.

Thrombolytic therapy was coupled with anticoagulant (nonfractionated or low molecular weight heparin) and double antiagregant (acetylsalicylic acid and clopidogrel) treatment in standard dosages and followed by percutaneous coronary intervention (PCI). Emergency PCI was performed if thrombolysis failed; otherwise PCI was performed in 3-24 hours after thrombolysis. The FRIDOM1 study was performed up to 30 days after randomization.

Results: The trial showed that after Fortelyzin® treatment the reperfusion according to 90 min ECG data occurred in 80 % and according to coronary angiographic data (CAG) in – 70 %. These results were similar in comparison with Metalyse® group.

The assessment “of non-inferiority study” was performed by the difference in CAG criteria (TIMI 2 + TIMI 3) in Fortelyzin® and Metalyse® groups. This criteria was equal 0,81 % and didn't come out of the corridor of 12,5 % of clinical evidence. Such proved the “non-inferiority” hypothesis of Fortelyzin® versus Metalyse®.

The primary combined end point in FRIDOM1 trial was a composite of death of any case, reinfarction and cardiogenic shock up.

This primary combined end point in FRIDOM1 trial occurred in 12,63 % in Fortelyzin® and 12,56 % ($p > 0,99$) in Metalyse® groups and was similar with STREAM primary end point data – 12,4 %.

In FRIDOM1 trial there was no intracranial hemorrhage in both groups. Major bleeding was in 1 patient in each group and they required the blood transfusion. Minor bleeding were statistically less in Fortelyzin® group – 3,7 %, than in Metalyse® group – 10,5 % ($p = 0,02$).

Conclusion: the trial showed that single bolus of Fortelyzin® in the dosage of 15 mg together with anticoagulant and double antiagregant therapy coupled with timely PCI is not less effective and safe than the single bolus of Metalyse® in the dosage of 30-50 mg together with the for named treatment in STEMI patients within 12 hours after symptoms onset.

Keywords: STEMI, thrombolysis, pharmaco-invasive strategy, Fortelyzin®, Metalyse®

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марков Валентин Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, исследователь-координатор, 8 (3822) 55-36-89, markov@cardio.tsu.ru
Дупляков Дмитрий Викторович	доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43, 8 (846) 373-70-82, duplyakov@yahoo.com
Константинов Сергей Леонидович	заведующий отделением неотложной кардиологии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9, 8 (4722) 50-49-84, konstantinov5@yandex.ru
Клейн Гарри Вальтерович	заведующий отделением кардиореанимации ГБУЗ «Мурманской областной клинической больницы им. П.А. Баяндина», 183047, г. Мурманск, ул. Павлова, д. 6, 8 (8152) 25-02-24, gklein@hotmail.ru
Аксентьев Сергей Брониславович	кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, За, 8 (4912) 36-02-34, aksentiev@mail.ru
Платонов Дмитрий Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 105, 8 (4822) 55-58-78, Diplato64@mail.ru
Вышлов Евгений Викторович	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, 8 (3822) 56-52-82, evv@cardio-tomsk.ru
Пономарев Эдуард Алексеевич	доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ГУЗ Волгоградской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 74, 8 (8442) 58-54-13, Ponomarev67@mail.ru
Рабинович Роберт Михайлович	кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением с ПРИТ ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 105, 8 (4822) 77-54-20, r_r_m@yandex.ru
Макаров Евгений Леонтьевич	кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ Нижегородской области «Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода», 603115, г. Нижний Новгород, ул. Чачиной, д. 24, 8 (8314) 34-44-10, makarov2010@yandex.ru
Кулибаба Елена Викторовна	кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ Владимирской области «Городская Больница № 4 г. Владимира», 600020, Владимир, ул. Каманина, д. 6, 8 (4922) 53-50-71, kulibaba@pochta.ru
Крицкая Ольга Викторовна	заместитель главного врача ГУЗ Забайкальского края «Краевая клиническая больница», руководитель регионального сосудистого центра, 672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, д. 7, 8 (3022) 31-43-24, kkb-rsc@yandex.ru
Баранов Евгений Алексеевич	заведующий отделением ОРИТ ОКС ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», 603005, г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34, 8 (8314) 32-70-01, orit@pharmnn.ru
Талибов Олег Букарович	кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФКБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 8 (495) 225-51-94, oleg.talibov@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Герасимец Евгений Алексеевич	аспирант ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 8 (915) 158-40-18, j.hydro@ya.ru

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или, в случае неэффективного тромболитизиса, спасительным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), «фармакоинвазивная стратегия», является второй после первичного ЧКВ стратегией реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ) [1, 2].

В 2012 г. Минздрав России зарегистрировал оригинальный отечественный тромболитический препарат Фортелизин® (ЛП-001941 от 18.12.2012) для лечения пациентов с ОИМнСТ.

Результаты доклинического и регистрационных клинических исследований Фортелизина® были опубликованы ранее [3, 4].

Результаты пострегистрационного применения Фортелизина® на догоспитальном и раннем госпитальном этапах говорят о сравнимых с Актилизе® и Метализе® эффективности и безопасности у пациентов с ОИМнСТ [5, 6, 7, 8].

Опубликованные результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial infarction) показали, что «...сочетание догоспитального (или раннего) тромболитизиса с современной антитромботической терапией и последующей своевременной коронарной ангиографией (КАГ) и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у пациентов с острым ОИМнСТ...» [9].

Актуальность проведения тромболитизиса на догоспитальном или раннем госпитальном этапах в России и результаты исследования STREAM явились одними из оснований для проведения пострегистрационного многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования ФРИДОМ1 с целью оценки эффективности и безопасности препарата Фортелизин® при его однократном болюсном введении у пациентов с ОИМнСТ в сравнении с однократным болюсным введением препарата Метализе® у больных ОИМнСТ в первые 12 часов от начала заболевания.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования **ФРИДОМ1** (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального (или раннего) тромболитизиса 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 Хельсинской декларации и ICH GCP (Разрешение Минздрава России № 261 от 16.05.2014).

В исследовании приняло участие 382 пациента, по 191 пациенту в группах Фортелизина® и Метализе®. Рандомизация осуществлялась методом «конвертов».

В исследовании принимали участие пациенты обоего пола в возрасте 18 лет и старше без ограничений возраста с диагнозом ОИМнСТ, давностью болевого синдрома не более 12 ч и невозможностью выполнения первичного ЧКВ в течение 1 часа от момента первого медицинского контакта.

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

Первый пациент был включен 27 октября 2014 г., последний – 24 июля 2016 г. Исследование было проведено в 11 клинических центрах, 361 пациент получил тромболитическую терапию на госпитальном этапе, 21 – на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи (СМП).

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 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 тромболитизиса и плановое ЧКВ – через 3-24 ч после проведения тромболитизиса, 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.

Критериями эффективности являлись:

1. ЭКГ-признаки реперфузии миокарда: снижение сегмента ST на 50 % от исходного в отведениях, где его подъем был максимальным, через 90 мин после тромболитизиса;

2. КАГ признаки реперфузии миокарда: изменение критериев TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) с 0 степени на 2-3 степень и TFC (TIMI Frame Count), равное 25-40 кадров при TIMI 3 и 41-60 кадров при TIMI 2;

3. Количество смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от любой причины, кардиогенного шока, повторных инфарктов миокарда (ИМ), увеличения сердечной недостаточности (СН), повторной реваскуляризации ИСКА и повторной госпитализации, обусловленной ССЗ в течение 30 дней с момента рандомизации;

4. Первичная комбинированная конечная точка: смерть от любых причин + повторный ИМ + кардиогенный шок.

Критериями безопасности являлись:

1. Частота больших кровотечений;

2. Внутрочерепное кровоизлияние;

3. Переливание крови;

4. Частота малых кровотечений.

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование по оценке «не меньшей эффективности» (non-inferiority study). Оценка основных результатов была проведена в популяции ИТТ по «намерению лечить» (intention to treat). Как известно, общепринятые границы, в рамках которых проверяется гипотеза «не меньшей эффективности» составляют от 15 до 20 % [10].

Границей «не меньшей эффективности» (количество пациентов с достижением TIMI 2 + TIMI 3 по данным КАГ) был выбран показатель равный 12,5 %, таким образом в исследовании ФРИДОМ1 был применен достаточно строгий подход.

Для проверки гипотезы «не меньшей эффективности» необходимо было рассчитать разницу в достижении восстановления кровотока по данным КАГ TIMI 2 + TIMI 3 с 95 % доверительным интервалом (ДИ) в группах Фортелизина® и Метализе® (разница абсолютного риска) и сравнить ее с выбранным пределом клинической значимости в 12,5 %.

Расчет необходимой выборки пациентов проводился с учетом мощности 80 % и планирования исследования не меньшей эффективности в параллельных группах [11]. Нулевая гипотеза (H0) состояла в том, что тромболитическая терапия препаратом Фортелизин® хуже стандартной тромболитической терапией препаратом Метализе®.

Альтернативная гипотеза (H1) состояла в том, что терапия препаратом Фортелизин® не менее эффективна, чем стандартная тромболитическая терапия препаратом Метализе®.

Все данные, внесенные в клиническую базу данных, были представлены в виде листингов по каждому пациенту и отсортированы по группам (Фортелизин® или Метализе®), номеру пациента и визиту.

Показатели (переменные исследования) с интервальным типом шкалы были объединены для каждой группы с использованием следующих описательных статистик: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD), медиана, 25- и 75-перцентили (Q1 и Q3, соответственно), минимум и максимум, стандартная ошибка средней, 95 % ДИ. В рамках общего подхода ДИ построены с использованием асимптотических методов для 95 % доверительной области. Все статистические тесты проведены как двусторонние. Все тесты проведены для номинального уровня ошибки I рода, не превышающего 0,05.

Частота достижения конечных точек была описана с помощью абсолютных и относительных значений, приведены двусторонние 95 % ДИ. Различия частот описаны через абсолютную и относительную разницы рисков с 95 % ДИ для этих показателей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов R 3.0.1 © The R Foundation for Statistical Computing и Graph Pad Prism 7, Graph Pad Software Inc.

Результаты

Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и ключевые временные интервалы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах Фортелизина® и Метализе®

Характеристики	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	p
Пол, м/ж (%)	146/45 (76,4/23,6)	158/33 (82,7/17,3)	0,16
Возраст (лет) min-max	58,99 ± 9,96 34-87	60,01 ± 11,25 32-92	0,55
Старше 75 лет	12 (6,2 %)	24 (12,5 %)	0,03
Вес (кг) min-max	83,82 ± 14,52 47-123	84,89 ± 15,29 50-150	0,63
Рост (см) min-max	171,5 ± 7,09 152-189	171,3 ± 8,47 150-190	0,79
ИМТ min-max	28,47 ± 4,50 19,4-40,7	28,91 ± 4,57 20,2-46,3	0,45
Инфаркт миокарда, n (%)	23 (12,0)	22 (11,5)	>0,99
АГ, n (%)	144 (75,4)	146 (76,4)	>0,99
СД, n (%)	27 (14,1)	27 (14,1)	>0,99
ГЛП II типа, n (%)	165 (86,4)	173 (90,6)	0,26
Курение, n (%)	75 (39,3)	71 (37,2)	0,75
ЧКВ, n (%)	8 (4,2)	9 (4,7)	>0,99
АКШ, n (%)	2 (1,0)	1 (0,5)	>0,99
Подъем сегмента ST (мм) max	3,58 ± 1,96 11	3,44 ± 2,08 10	0,89
ЧСС, уд/мин	75,87 ± 14,68	75,9 ± 14,97	>0,99
САД, мм рт. ст.	118,6 ± 8,15	117,8 ± 11,89	0,82
ДАД, мм рт. ст.	74,69 ± 7,19	74,07 ± 7,21	0,91
**Локализация ИМ, n (%)			
передний	81 (42,6)	87 (45,6)	0,61
нижний	107 (56,0)	101 (52,9)	0,61
другая	2 (1,1)	5* (2,6)	0,45
СН, n (%) Killip I	166 (87,4)	166 (86,9)	>0,99
Killip II	16 (8,4)	18 (9,4)	0,86
Killip III	5 (2,6)	5 (2,6)	>0,99
Killip IV	3 (1,6)	2 (1,1)	>0,99
Шкала Grace, 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

Приведенные данные показывают, что в исследовании ФРИДОМ1 в группы Фортелизина® и Метализе® были включены сопоставимые пациенты.

Кардиогенный шок при поступлении был диагностирован в группе Фортелизина® у 8 пациентов: Killip IV – у 3-х пациентов, Killip III – у 5 пациентов, в группе Метализе® у 7 пациентов: Killip IV – у 2-х пациентов, Killip III – у 5 пациентов.

Среднее значение индекса Grace у пациентов с кардиогенным шоком в группе Фортелизина® (n = 8) было равно 195 баллам, в группе Метализе® (n = 7) – 180 баллам.

В группе Фортелизина® у 16 пациентов тромболизис был проведен после 6 ч от начала заболевания. Среднее время «боль-игла» составило 7,73 ч, максимальное время «боль-игла» было равно 10,5 ч.

Значения представлены в виде средней ± стандартное отклонение (SD), абсолютного количества (n), или доли в круглых скобках (%).

* У 2-х пациентов в группе Метализе® была определена нижняя локализация ИМ, переходящая на правый желудочек.

** У 1 пациента в группе Фортелизина® ИМ не сопровождался подъемом сегмента ST.

АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ГЛП – гиперлипотеинемия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений.

В группе Метализе® у 11 пациентов тромболизис был проведен после 6 ч от начала заболевания. Среднее время «боль-игла» в этой группе составило 7,38 ч. Максимальное время «боль-игла» было равно 8,8 ч.

Разница в количестве пациентов старше 75 лет, принимавших участие в исследовании, в группах Фортелизина® и Метализе® не оказала влияния на показатель среднего значения возраста пациентов ($p = 0,55$).

Оценка эффективности тромболизиса осуществлялась по критериям, приведенным ранее.

Через 90 мин после проведения ТЛТ у 152 пациентов (80,0 %) в группе Фортелизина® ($n=190$) и у 153 пациентов (80,1 %) в группе Метализе® ($n = 191$) было отмечено снижение сегмента ST на 50 % от исходного (табл. 2).

Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3 в группе Фортелизина® наблюдалось у 133 пациентов из 190 (70,0 %); в группе Метализе® – у 131 пациента из 185 (70,8 %).

Спасительное ЧКВ в группе Фортелизина® было проведено у 40 пациентов (21 %), в группе Метализе® – у 38 пациентов (20,5 %). У 2-х пациентов в группе Фортелизина® с положительной ЭКГ-динамикой сохранялся болевой синдром, в связи с чем им было проведено спасительное ЧКВ.

Плановое ЧКВ в группе Фортелизина® было проведено у 150 из 190 пациентов (79,0 %), в группе Метализе® – у 147 из 185 (79,5 %).

Коронарный кровоток TIMI 2 + TIMI 3 после ТЛТ + ЧКВ восстановился у 184 из 190 пациентов (96,3 %) в группе Фортелизина® и у 179 из 185 пациентов (96,8 %) – в группе Метализе®.

По данным КАГ у 5 из 8 пациентов с кардиогенным шоком в группе Фортелизина® наблюдалось восстановление кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3. У 3-х пациентов было проведено спасительное ЧКВ.

В группе Метализе® по данным КАГ восстановление кровотока по критериям TIMI 2 + TIMI 3 наблюдалось у 5 из 7 пациентов с кардиогенным шоком. У 2-х пациентов с кардиогенным шоком в группе Метализе® было проведено спасительное ЧКВ.

Данные по эффективности у пациентов в группе Фортелизина®, которым препарат вводили после 6 ч от начала заболевания, показывают, что восстановление кровотока по данным КАГ наблюдалось в 69 % случаев, что соответствует результатам КАГ, полученным у пациентов, которым Фортелизин® вводили до 6 ч от начала заболевания – 70 %.

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 выходит за пределы указанной границы, равной 12,5 % (рис. 1).

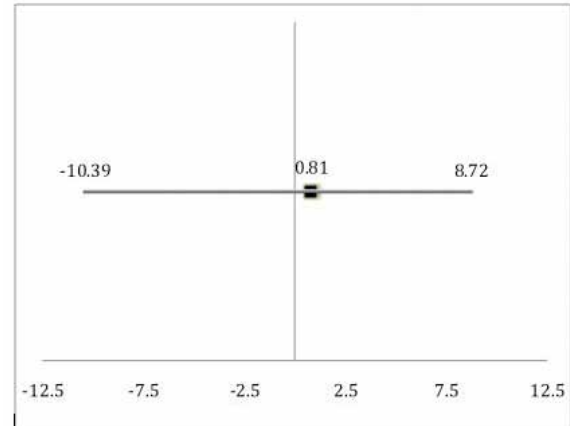


Рисунок 1. Проверка гипотезы «не меньшей эффективности» препарата Фортелизин® (приведены двусторонние 95 % ДИ)

Частота регистрации критериев эффективности, включая первичную комбинированную конечную точку, показала сходные значения, статистически значимые различия отсутствуют (табл. 3).

Большие кровотечения, потребовавшие переливания крови, наблюдались дважды: по одному случаю в группе Фортелизина® и в группе Метализе®. Было отмечено значимо меньшее количество малых кровотечений в группе Фортелизина® по сравнению с Метализе® ($p=0,02$) (табл. 4).

Внутричерепных кровотечений не наблюдалось в обеих группах. Ишемический инсульт был диагностирован у одного пациента в группе Метализе®.

Ни у одного пациента с кардиогенным шоком в группах Фортелизина® и Метализе® не наблюдалось больших кровотечений и геморрагического инсульта.

Таблица 2. Критерии эффективности ТЛТ по ЭКГ и КАГ

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 191)			p
	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ	
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50 %	152	80,0	73,6-85,4	153	80,1	73,7-85,5	0,87
	Фортелизин® (n = 190)			Метализе® (n = 185)*			
TIMI 0	46	24,2	18,3-30,9	33	17,8	12,4-23,8	0,21
TIMI 1	11	5,8	2,9-10,1	21	11,4	7,2-16,8	0,04
TIMI 2	61	32,1	25,5-39,2	58	31,4	24,7-38,6	0,91
TIMI 3	72	37,9	31,0-45,2	73	39,5	32,3-46,9	0,84
TIMI 2 + TIMI 3	133	70,0	62,9-76,4	131	70,8	63,7-77,2	0,76
TFC при TIMI 2	40,7 ± 7,0			40,1 ± 5,0			0,92
TFC при TIMI 3	29,2 ± 4,0			29,9 ± 5,0			0,76

Значения представлены в виде средней ± стандартное отклонение (SD), абсолютного количества (n), или доли в круглых скобках (%).

*У 6-ти пациентов в группе Метализе® КАГ не проводилась.

Таблица 3. Критерии эффективности тромболизиса в течение 30 дней после рандомизации

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 190) n (%)	Метализе® (n = 191) n (%)	p
Смерть от любой причины	7 (3,8)	7 (3,8)	>0,99
Кардиогенный шок	9 (4,7)	10 (5,3)	>0,99
Повторный ИМ	8 (4,2)	7 (3,8)	0,79
Увеличение СН	15 (7,9)	18 (9,4)	0,71
Смерть от ССЗ	7 (3,8)	7 (3,8)	>0,99
Повторная реваскуляризация ИСКА	2 (1)	2 (1)	>0,99
Повторная госпитализация, обусловленная ССЗ	0	1 (0,5)	>0,99
Смерть от любой причины + повторный ИМ + кардиогенный шок	24 (12,63)	24 (12,56)	>0,99

Таблица 4. Частота кровотечений, внутричерепных кровоизлияний и переливаний крови в течение 30 дней после рандомизации

Наименование критерия	Фортелизин® (n = 191) n (%)	Метализе® (n = 191) n (%)	p
Большие кровотечения	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,99
Внутричерепное кровоизлияние	0	0	>0,99
Малые кровотечения	7 (3,7)	20 (10,5)	0,02
Переливание крови	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,99

Обсуждение

Исследование ФРИДОМ1 было запланировано как исследование «не меньшей эффективности» в сравнении с препаратом Метализе®, который является «золотым стандартом» ТЛТ ОИМпСТ, особенно на догоспитальном этапе, а также в рамках проведения фармакоинвазивной стратегии лечения ОИМпСТ.

Исследование показало, что применение Фортелизина® позволяет достигнуть 80 % реперфузии по данным ЭКГ к 90 мин после тромболизиса и 70 % реперфузии по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3). Эти результаты оказались сравнимы с применением препарата Метализе®.

По данным исследования ФРИДОМ1 коронарный кровоток после ТЛТ + ЧКВ восстановился у 96 % пациентов в обеих группах.

В исследовании STREAM после применения Метализе® в сочетании с ЧКВ кровоток восстановился также в 96 % случаев, а восстановление кровотока после ТЛТ по данным КАГ составило 74,1 %.

Незначительная разница реперфузии после ТЛТ, по-видимому, обусловлена более поздним проведением КАГ и планового ЧКВ в исследовании STREAM, которое составило 17 ч по сравнению с исследованием ФРИДОМ1, где этот показатель был равен 8,1 ч в группе Фортелизина® и 6,8 ч в группе Метализе®.

Можно отметить существенное различие в количестве спасительных ЧКВ в исследовании ФРИДОМ1, как в группе Фортелизина®, так и в группе Метализе® по 20 %, в сравнении с 36,3 % в исследовании STREAM при применении Метализе®. Однако, эти различия не повлияли ни на данные по реперфузии, ни на другие показатели эффективности, в частности: в исследовании ФРИДОМ1 смерть от ССЗ в течение 30 дней со дня рандомизации составила 3,8 % как в группе Фортелизина®, так и в группе Метализе®, и соответствовала результатам смертности в исследовании STREAM – 3,3 %.

Результаты исследования показали, что восстановление кровотока по данным КАГ (TIMI 2 + TIMI 3) у пациентов в группе Фортелизина® с 6 по 12 ч от начала заболевания составило 69 %, и 70 % – у пациентов до 6 ч от начала заболевания.

В исследовании ФРИДОМ1 кардиогенный шок в течение 30 дней с момента рандомизации наблюдался в 4,7 % пациентов в группе Фортелизина® и 5,3 % в группе Метализе®, для сравнения – в группе Метализе® в исследовании STREAM этот показатель равен 4,4 %. Было показано, что применение препарата Фортелизин® у пациентов с кардиогенным шоком Killip III и Killip IV по данным КАГ приводит к восстановлению кровотока в 60 % случаев и не сопровождается развитием геморрагического инсульта и большими кровотечениями.

Первичная конечная комбинированная точка в исследовании ФРИДОМ1, определяемая как сумма смертей от любых причин + повторный ИМ + кардиогенный шок, оказалась одинаковой в группах Фортелизина® и Метализе® – 12,63 % и 12,56 % соответственно, сравнима с подобной конечной точкой в исследовании STREAM – 12,4 %.

В исследовании ФРИДОМ1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний в обеих группах. Наблюдалось по одному пациенту в каждой из групп с большим кровотечением, потребовавшим переливания крови.

Малых кровотечений было меньше в группе Фортелизина® – 3,7 %, по сравнению с группой Метализе® – 10,5 %. Это, может быть, связано с большей фибринселективностью Фортелизина® [12, 13].

Результаты исследования ФРИДОМ1 показали, что сроки проведения ЧКВ после тромболизиса не влияют на безопасность проводимой ТЛТ.

Таким образом, проведенное исследование ФРИДОМ1 подтвердило гипотезу «не меньшей эффективности». Полученные результаты критериев эффективности по данным ЭКГ, КАГ и первичной комбинированной конечной точки, а также количество больших и малых кровотечений показывают, что препарат Фортелизин® при его однократном болюсном введении в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела является не менее эффективным, чем препарат Метализе®, вводимый болюсно в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела у пациентов с ОИМпСТ не позднее 12 часов от начала заболевания. Исследуемые препараты продемонстрировали сходный профиль безопасности.

Заключение

Результаты исследования ФРИДОМ1 показали, что однократное болюсное введение в дозе 15 мг препарата Фортелизин® в сочетании с антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией с последующим ЧКВ в сравнении с препаратом Метализе® является безопасным и позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у пациентов с ОИМпСТ, давностью не более 12 часов.

Однолетние отдаленные результаты исследования ФРИДОМ1 будут опубликованы позднее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Кардиологический вестник. 2014, № 4: 5-60. / *Clinical guidelines Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction // Kardiologicheskij Vestnik. 2014, № 4: 5-60.*
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
3. Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасцев Е.В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® // Медицинский академический журнал. 2012, Т. 12, № 1. 80-86. // S.S.Markin, A.M.Semenov, E.V.Arzasmascev, V.A.Markov et al. / *Fortelizyn in patients with acute myocardial infarction. //Medical Academic Journal* 2012 vol 12 № 1: 80-86.
4. 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. 2012, № 1: 27-32. // S.S. Markin, A.M. Semenov, V.A. Markov, E.V. Vyshlov et al. / *The trial of new made in Russia thrombolytic Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction // Siberian Medical Journal.* 2012, №1: 27-32.
5. Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. и др. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. 2016, № 3. 101-106. / *Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V., Kastanyan A.A. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation // Rus J Cardiol* 2016, 3(131): 99-104.
6. Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С. и др. Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2016; 12(2):160-165. / E.S. Mazur, R.M. Rabinovich, V.V. Mazur, N.S. Kuznetsova et al. *The results of use of new native thrombolytic in clinical practice // Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12(2):160-165.
7. 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, № 1(117):53-58. / V.A. Markov, E.V. Vyshlov, R.S. Karpov. *Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. Russ J Cardiol* 2015, № 1 (117): 53-58.
8. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина. // Кардиология, № 2 (13), 2017, 57-61. / Vishlov E.V., Alekseeva Ya.V., Gerasimets E.A., Markov V.A. *Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelyzin®. Kardiologija* 2017; 2:57-61.
9. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *N Engl J Med* 2013; 368:1379-87.
10. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
11. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. "Математическая статистика в клинических исследованиях"; ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2006 / *Sergienko V.I., Bondareva I.B. "Mathematical statistics in clinical trials", Geotar-Media, Moscow, 2006.*
12. Vestræte M. Third-Generation Thrombolytic Drugs // *The American Journal of Medicine.* 2000. Vol. 109. P. 52-58.
13. Kunadian V., Gibson C.M. Trombolytics and Myocardial Infarction // *Cadriovascular Therapeutics.* 2012. Vol. 30. P. 81-88.