



## Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике

Марков В. А.<sup>1,2</sup>, Дупляков Д. В.<sup>3</sup>, Константинов С. Л.<sup>4</sup>, Клейн Г. В.<sup>5</sup>, Аксентьев С. Б.<sup>6</sup>, Платонов Д. Ю.<sup>7</sup>, Вышлов Е. В.<sup>1</sup>, Пономарев Э. А.<sup>8</sup>, Рабинович Р. М.<sup>7</sup>, Макаров Е. Л.<sup>9</sup>, Кулибаба Е. В.<sup>10</sup>, Юневич Д. С.<sup>6</sup>, Крицкая О. В.<sup>11</sup>, Баранов Е. А.<sup>12</sup>, Талибов О. Б.<sup>13</sup>, Куценко В. А.<sup>14</sup>, Орловский А. А.<sup>14,15</sup>, Вязова Н. Л.<sup>16</sup>, Колединский А. Г.<sup>16</sup>, Семенов А. М.<sup>16,17</sup>, Семенов М. П.<sup>17</sup>, Яровая Е. Б.<sup>14</sup>, Ускач Т. М.<sup>15,18</sup>, Шахнович Р. М.<sup>15</sup>, Терещенко С. Н.<sup>15,18</sup>, Маркин С. С.<sup>17,19</sup>

**Цель.** Изучить эффективность препарата Фортелизин® в подгруппах с различной массой тела у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в исследовании ФРИДОМ1 и в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Фортелизин® вводился однократно болюсно в единой дозе 15 мг в течение 10 сек вне зависимости от массы тела пациентов. Препарат Метализе® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела.

Однолетние результаты исследования ФРИДОМ1 оценивались клиническими центрами путем телефонного контакта.

Мониторинг применения препарата Фортелизин® осуществлялся врачами ЛПУ, врачами и фельдшерами скорой медицинской помощи (СМП) путем заполнения листа мониторинга в период с июня 2013 по декабрь 2021гг у 19243 пациентов с ОИМпST.

**Результаты.** В исследовании ФРИДОМ1 распределение пациентов в зависимости от массы тела в группах препаратов Фортелизин® (n=190) и Метализе® (n=191) составило: до 60 кг — по 4 человека (p=1,00); от 60 до 70 кг — 21 и 23 (p=0,87); от 70 до 80 кг — 39 и 43 (p=0,71), от 80 до 90 кг — 63 и 47 (p=0,07); от 90 до 100 кг — 30 и 41 (p=0,19); свыше 100 кг — по 33 человека (p=1,00) в каждой из групп.

Эффективность тромболитика по данным электрокардиографии в группах Фортелизина® и Метализе® составила: до 60 кг — по 75% (p=1,00); от 60 до 70 кг — 76% vs 83% (p=0,72); от 70 до 80 кг — 82% vs 86% (p=0,76); от 80 до 90 кг — 81% vs 77% (p=0,64); от 90 до 100 кг — 80% vs 81% (p=1,00); свыше 100 кг — 79% vs 76% (p=1,00); всего 80% vs 80% (p=0,87).

Эффективность тромболитика по данным коронарной ангиографии (КАГ) (TIMI 2-3) в группах Фортелизина® и Метализе® составила: до 60 кг — 100% vs 50% (p=0,43); от 60 до 70 кг — 81% vs 67% (p=0,48); от 70 до 80 кг — 74% vs 84% (p=0,41); от 80 до 90 кг — 70% vs 72% (p=1,00); от 90 до 100 кг — 67% vs 66% (p=1,00); свыше 100 кг — 58% vs 64% (p=0,80); всего — 70% vs 71% (p=0,76). Однолетняя выживаемость в исследовании ФРИДОМ1 в группах Фортелизина® и Метализе® составила 94% (p=0,91). По данным мониторинга при введении Фортелизина® у пациентов с ОИМпST восстановление кровотока по данным электрокардиографии отмечено у 14624 из 19243 пациентов (76%), по данным КАГ (TIMI 2-3) — у 3422 из 4805 пациентов (71%). Госпитальная летальность составила 5% (962 из 19243 пациентов), внутричерепное кровоизлияние развилось у 0,5% (92 из 19243 пациентов).

**Заключение.** Применение препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике в виде однократного быстрого (10 сек) болюса в единой дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST с любой массой тела показало свою высокую эффективность и безопасность, в т.ч. и на догоспитальном этапе в условиях СМП.

**Ключевые слова:** тромболитик, Фортелизин®, ОИМпST, однократный болюс, ФРИДОМ1.

**Отношения и деятельность.** 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, НИИЦ 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 Астра-

Зенека, 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, Колединский А. Г. получал лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Терещенко С. Н. получал гранты от Пфайзер, Новартис, Сервье, спонсорские гонорары за исследования от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, Берингер Ингельхайм, Евросервис, Аспен, СупраГен. Шахнович Р. М. получал лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Пфайзер, Байер, Берингер Ингельхайм, Новартис, Санофи, Сервье, Берлин Хеми, КРКА, Аспен, Эбботт, СупраГен. Ускач Т. М. получала лекторские вознаграждения от Акрихин, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, Новартис, Пфайзер, Сервье, СупраГен. Яровая Е. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л. — конфликт интересов не заявляется.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; <sup>3</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>4</sup>ГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; <sup>5</sup>ГБУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина, Мурманск; <sup>6</sup>ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань; <sup>7</sup>ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; <sup>8</sup>ГУЗ Волгоградской области Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; <sup>9</sup>ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; <sup>10</sup>ГБУЗ Владимирской области Городская Больница № 4 г. Владимира, Владимир; <sup>11</sup>ГУЗ Забайкальского края Краевая клиническая больница, Чита; <sup>12</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медикостоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; <sup>14</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, Механико-математический факультет, Москва; <sup>15</sup>ФГБУ Национальный медицинский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>16</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; <sup>17</sup>"СупраГен", Москва; <sup>18</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; <sup>19</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, 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, зам. 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, зам. 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., зам. 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. — зам. главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-9334-5678, Баранов Е. А. — зав. отделением ОПИТ ОКС, 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, Куценко В. А. — аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Орловский А. А. — аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0002-0794-4683, Вязова Н. Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Колединский А. Г. — д.м.н., зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Семенов А. М.\* — сотрудник, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Яровая Е. Б. — д.ф.м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Шахнович Р. М. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Терещенко С. Н. — д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, сотрудник, г.н.с. научно-производственного отдела, ORCID: 0000-0002-0242-0282.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gendirector@supergene.ru

ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КАГ — коронарная ангиография, ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction — тромболитическая терапия инфаркта миокарда.

Рукопись получена 22.07.2022  
Рецензия получена 01.08.2022  
Принята к публикации 15.08.2022



**Для цитирования:** Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышлов Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л., Колединский А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Яровая Е. Б., Ускач Т. М., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Маркин С. С. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178. EDN ACEJCO

## Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice

Markov V. A.<sup>1,2</sup>, Duplyakov D. V.<sup>3</sup>, Konstantinov S. L.<sup>4</sup>, Klein G. V.<sup>5</sup>, Aksentiev S. B.<sup>6</sup>, Platonov D. Yu.<sup>7</sup>, Vyshlov E. V.<sup>1</sup>, Ponomarev E. A.<sup>8</sup>, Rabinovich R. M.<sup>7</sup>, Makarov E. L.<sup>9</sup>, Kulibaba E. V.<sup>10</sup>, Yunevich D. S.<sup>6</sup>, Kritskaya O. V.<sup>11</sup>, Baranov E. A.<sup>12</sup>, Talibov O. B.<sup>13</sup>, Kutsenko V. A.<sup>14</sup>, Orlovsky A. A.<sup>14,15</sup>, Vyazova N. L.<sup>16</sup>, Koledinsky A. G.<sup>16</sup>, Semenov A. M.<sup>16,17</sup>, Semenov M. P.<sup>17</sup>, Yarovaya E. B.<sup>14</sup>, Uskach T. M.<sup>15,18</sup>, Shakhnovich R. M.<sup>15</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>15,18</sup>, Markin S. S.<sup>17,19</sup>

**Aim.** To study the effectiveness of Fortelyzin® in subgroups with different body weights in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) in the FRIDOM1 study and real clinical practice.

**Material and methods.** Fortelyzin® was administered in a single-bolus dose of 15 mg over 10 seconds, regardless of the body weight of patients. Metalyse® was administered in a single-bolus dose of 30-50 mg over 10 seconds, depending on body weight.

The one-year results of the FRIDOM1 study were evaluated by the clinical centers using telephone contact.

Monitoring of Fortelyzin® use was carried out by inpatient physicians, emergency doctors and paramedics by filling out a monitoring sheet in the period from June 2013 to December 2021 in 19243 patients with STEMI.

**Results.** In the FRIDOM1 study, the distribution of patients depending on body weight in the Fortelyzin® (n=190) and Metalyse® (n=191) drug groups was as follows: up to 60 kg — 4 people each (p=1,00); from 60 to 70 kg — 21 and 23 (p=0,87); from 70 to 80 kg — 39 and 43 (p=0,71), from 80 to 90 kg — 63 and 47 (p=0,07); from 90 to 100 kg — 30 and 41 (p=0,19); over 100 kg — 33 people (p=1,00) in each group. The effectiveness of thrombolysis according to electrocardiographic (ECG) data in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was as follows: up to 60 kg — 75% each (p=1,00); from 60 to 70 kg — 76% vs 83% (p=0,72); from 70 to 80 kg — 82% vs 86% (p=0,76); from 80 to 90 kg — 81% vs 77% (p=0,64); from 90 to 100 kg — 80% vs 81% (p=1,00); over 100 kg — 79% vs 76% (p=1,00); in total — 80% vs 80% (p=0,87). The effectiveness of thrombolysis according to coronary angiography (CAG) (TIMI 2-3) in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was as follows: up to 60 kg — 100% vs 50% (p=0,43); from 60 to 70 kg — 81% vs 67% (p=0,48); from 70 to 80 kg — 74% vs 84% (p=0,41); from 80 to 90 kg — 70% vs 72% (p=1,00); from 90 to 100 kg — 67% vs 66% (p=1,00); over 100 kg — 58% vs 64% (p=0,80); in total — 70% vs 71% (p=0,76).

The one-year survival rate in the FRIDOM1 study in the Fortelyzin® and Metalyse® groups was 94% (p=0,91). The administration of Fortelyzin® in patients with STEMI caused blood flow restoration according to ECG data in 14624 of 19243 patients

(76%), while according to CAG (TIMI 2-3) — in 3422 of 4805 patients (71%). In-hospital mortality was 5% (n=962), while intracranial hemorrhage developed in 0,5% (n=92).

**Conclusion.** The use of Fortelyzin® in the FRIDOM1 study and in real clinical practice in a single-bolus (10 sec) dose of 15 mg in patients with STEMI with any body weight showed its high efficacy and safety, including at the prehospital stage.

**Keywords:** thrombolysis, Fortelyzin®, STEMI, single bolus, FRIDOM1.

**Relationships and Activities.** Markov V. A., Vyshlov E. V., Makarov E. L., Klein G. V. received sponsorship fees from Boehringer Ingelheim, SuperGene and lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SuperGene. Aksentiev S. B. received sponsorship fees from Sanofi, National Medical Research Center of Cardiology, SuperGene and lecture fees from AstraZeneca, Bayer, SuperGene. Duplyakov D. V., Platonov D. Yu., Rabinovich R. M. received sponsorship fees from Pfizer, SuperGene and lecture fees from Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, SuperGene. Konstantinov S. L., Kulibaba E. V. received lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, SuperGene. Baranov E. A., Kritskaya O. V., Ponomarev E. A., Yunevich D. S. received sponsorship fees from SuperGene. Talibov O. B. received fees for consultations on design and statistical processing of results from Boehringer Ingelheim, SuperGene, Koledinsky A. G. received lecture fees from AstraZeneca, Bayer, SuperGene. Tereshchenko S. N. received grants from Pfizer, Novartis, Servier, sponsorship fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Servier, Sanofi, Vifor, Pfizer, Takeda, Berlin Chemie, lecture fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Servier, Sanofi, Vifor, Pfizer, Takeda, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Euroservice, Aspen, SuperGene. Shakhnovich R. M. received lecture fees from Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi, Servier, Berlin Chemie, Krka, Aspen, Abbott, SuperGene. Uskach T. M. received lecture fees from Akrikhin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gedeon Richter, Novartis, Pfizer, Servier, SuperGene. Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Orlovsky A. A., Vyazova N. L. declared no conflicts of interest.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>3</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; <sup>4</sup>St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; <sup>5</sup>P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; <sup>6</sup>Ryazan Region Regional Clinical Hospital, Ryazan; <sup>7</sup>Tver Region Regional Clinical Hospital, Tver; <sup>8</sup>Volgograd City Clinical Emergency Hospital № 25, Volgograd; <sup>9</sup>Nizhny Novgorod Emergency Medical Setting, Nizhny Novgorod; <sup>10</sup>City Hospital № 4, Vladimir; <sup>11</sup>Territory Regional Clinical Hospital, Chita; <sup>12</sup>City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod; <sup>13</sup>Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; <sup>14</sup>Lomonosov State University, Faculty of Mechanics and Mathematics, Moscow; <sup>15</sup>E.I. Chazova National Medical Center of Cardiology, Moscow; <sup>16</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>17</sup>SuperGene, Moscow; <sup>18</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; <sup>19</sup>V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, 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, Aksentiev 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, Kritskaya O. V. ORCID: 0000-0002-9334-5678, Baranov E. A. ORCID: 0000-0002-9127-6365, Talibov O. B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Orlovsky A. A. ORCID: 0000-0002-0794-4683, Vyazova N. L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Koledinsky A. G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Semenov A. M.\* ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M. P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Markin S. S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

\*Corresponding author: gendirector@supergene.ru

Received: 22.07.2022 Revision Received: 01.08.2022 Accepted: 15.08.2022

**For citation:** Markov V. A., Duplyakov D. V., Konstantinov S. L., Klein G. V., Aksentiev S. B., Platonov D. Yu., Vyshlov E. V., Ponomarev E. A., Rabinovich R. M., Makarov E. L., Kulibaba E. V., Yunevich D. S., Kritskaya O. V., Baranov E. A., Talibov O. B., Kutsenko V. A., Orlovsky A. A., Vyazova N. L., Koledinsky A. G., Semenov A. M., Semenov M. P., Yarovaya E. B., Uskach T. M., Shakhnovich R. M., Tereshchenko S. N., Markin S. S. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178. EDN ACEJCO

### Ключевые моменты

- В исследовании ФРИДОМ1 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST препарат Фортелизин® в сравнении с препаратом Метализе® показал сопоставимую эффективность и безопасность, в т.ч. на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи.
- Однолетние результаты смертности и выживаемости исследования ФРИДОМ1 в группах препарата Фортелизин® и препарата Метализе® показали сопоставимость результатов.
- Применение препарата Фортелизин® в реальной клинической практике показало высокую эффективность и безопасность.
- Отсутствие необходимости расчета дозы препарата в зависимости от веса пациента и однократное болюсное введение делают оригинальный отечественный препарат Фортелизин® препаратом выбора для догоспитального тромболитического лечения у пациентов с инфарктом миокарда.

В 2017-2020 гг. были опубликованы Рекомендации Европейского общества кардиологов, Евразийские клинические рекомендации и Клинические рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) электрокардиограммы [1-3].

В них подтверждены предыдущие рекомендации, что при невозможности выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в установ-

### Key messages

- In the FRIDOM1 study in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, Fortelyzin® compared with Metalyse® showed comparable efficacy and safety, including at the pre-hospital stage of care.
- The one-year mortality and survival rate in the FRIDOM1 study in the Fortelyzin® and Metalyse® drug groups showed comparability of results.
- The use of Fortelyzin® in real clinical practice has shown high efficiency and safety.
- No need to calculate the dose depending on the patient's weight and a single bolus administration make the original domestic drug Fortelyzin® preferable for prehospital thrombolysis in patients with myocardial infarction.

ленные сроки, единственным альтернативным методом реперфузии миокарда у пациентов ОИМпСТ продолжает оставаться тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим плановым или спасительным ЧКВ, так называемая фармакоинвазивная стратегия [1-3].

Указывается, что догоспитальный тромболитический существенно улучшает результаты лечения, а именно сокращение времени начала ТЛТ на 1 ч приводит к снижению смертности от всех причин на 17% [4].

Рекомендуется как можно раньше начать ТЛТ с применением фибринолитических препаратов: алтеплазы, тенектеплазы, проурокиназы, стафилокиназы [2, 3].

Определенное преимущество имеют фибринолитики, которые вводятся в виде однократного болюса (тенектеплаза, стафилокиназа).

Стафилокиназа, а также ее модификация — неиммуногенная стафилокиназа (лекарственный препарат Фортелизин®), являются единственными тромболитиками, которые имеют уникальный механизм фибринолитической активности, что определяет их эффективность при единой минимальной дозе, не зависящей от массы тела пациента [5, 6].

Ранее стафилокиназа была применена в 5 пилотных исследованиях у 202 пациентов с ОИМпСТ, вводилась болюсно и болюсно-инфузионно в дозах от 10 до 45 мг вне зависимости от массы тела. Был отмечен высокий уровень восстановления коронарного кровотока, не менее чем в 75% случаев по критерию Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2-3, а риск геморрагических осложнений был минимальный [7].

Вместе с тем применение стафилокиназы у пациентов с ОИМпСТ приводило к появлению нейтрализующих антистафилокиназных антител, и, возможно, по этой причине ее дальнейшие исследования были остановлены.

Фортелизин® — отечественный лекарственный препарат неиммуногенной стафилокиназы с низким уровнем иммуногенности, высоким уровнем фибрин-селективности и тромболитической активности, зарегистрированный в Российской Федерации в 2012г для лечения пациентов с ОИМпСТ с международным непатентованным наименованием/химическим наименованием — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы [8].

В многоцентровом клиническом исследовании ФРИДОМ1 изучалось применение препарата Фортелизин® vs Метализе® у пациентов с ОИМпСТ. Это исследование показало сравнимые результаты восстановления коронарного кровотока по данным электрокардиографии (ЭКГ) и TIMI критериям [9].

Вместе с тем эти результаты эффективности в исследовании ФРИДОМ1 были получены при применении препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела, которая была в 2-3,3 раза меньше, чем доза препарата Метализе®, применявшаяся в зависимости от массы тела пациента.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение результатов эффективности препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг в подгруппах с различной массой тела у пациентов с ОИМпСТ в исследовании ФРИДОМ1 и в реальной клинической практике.

### Материал 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 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®. Все включенные в исследование ФРИДОМ1 пациенты получали лечение на догоспитальном и раннем госпитальном этапах, которое включало прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в стандартных дозировках, Фортелизин® или Метализе®. Спасительное ЧКВ проводилось в случае неэффективного тромболитизиса и плановое ЧКВ — через 3-24 ч после его проведения, сопровождающегося положительной ЭКГ-динамикой. При наличии показаний проводилось ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии.

Фортелизин® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела пациентов. Препарат Метализе® вводился однократно болюсно в течение 10 сек в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела: 30 мг при массе <60 кг, 35 мг — при массе от 60 до 70 кг, 40 мг — при массе от 70 до 80 кг, 45 мг — при массе от 80 до 90 кг и 50 мг — при массе >90 кг.

Материал, методы и статистический анализ были подробно обозначены ранее [10]. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного критерия Фишера. Доверительные интервалы (ДИ) для частот построены методом Клоппера-Пирсона.

Наблюдательное исследование однолетних результатов ФРИДОМ1 проводилось с целью изучения и клинических исходов в группах препаратов Фортелизин® и Метализе®. Сбор и анализ данных осуществлялся клиническими центрами при содействии НИИ Кардиологии Сибирского отделения РАН (г. Томск) путем телефонного контакта. Оценивался однолетний статус пациента: однолетняя смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однолетняя выживаемость [10].

Мониторинг применения препарата Фортелизин® осуществлялся добровольно врачами, фельдшерами скорой медицинской помощи (СМП) и врачами лечебных учреждений путем заполнения листа мониторинга в период с июня 2013 по декабрь 2021гг.

### Результаты

Ключевые характеристики и временные интервалы пациентов приведены в таблице 1 и позволяют говорить о том, что в исследование ФРИДОМ1 были включены сопоставимые пациенты.

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)	59,0±10,0	60,0±11,3	0,55
min-max	34-87	32-92	
ИМТ	28,5±4,5	28,9±4,6	0,45
min-max	19,4-40,7	20,2-46,3	
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (12)	22 (12)	>0,99
АГ, n (%)	144 (75)	146 (76)	>0,99
СД, n (%)	27 (14)	27 (14)	>0,99
ГЛП II типа, n (%)	165 (86)	173 (91)	0,26
Курение, n (%)	75 (39)	71 (37)	0,75
ЧКВ, n (%)	8 (4)	9 (5)	>0,99
АКШ, n (%)	2 (1)	1 (1)	>0,99
Передняя локализация ИМ, n (%)	81 (43)	87 (46)	0,61
Killip III	5 (3)	5 (3)	>0,99
Killip IV	3 (2)	2 (1)	>0,99
Шкала Грассе, отн. ед.	138,2±28,0	138,7±29,5	0,81
Время "боль-игла", мин	205,8±104,7	203,7±89,9	0,50
min-max	40-630	50-533	
Время от ТЛТ до КАГ, ч	7,0±2,4	5,8±2,6	0,70
min-max	1,3-23,1	0,8-23,8	

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГЛП — гиперлиппротеинемия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

**Распределение пациентов в группах Фортелизина® и Метализе® в зависимости от массы тела пациентов**

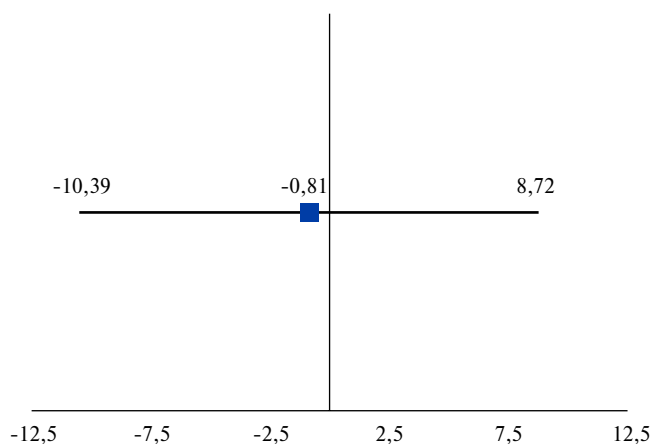
Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=191)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	4 (2)	0,6-5,3	4 (2)	0,6-5,3	1,00
Вес (кг)	54,3±3,3	49,0-59,5	53,8±4,4	46,8-60,7	1,00
Пациенты весом ≥60 — <70 кг	21 (11)	7,0-16,4	23 (12)	7,8-17,5	0,87
Вес (кг)	64,6±3,3	63,1-66,1	65,7±2,8	64,5-67,0	0,21
Пациенты весом от ≥70 — <80 кг	39 (21)	15,0-27,0	43 (23)	16,8-29,1	0,71
Вес (кг)	73,1±2,8	72,2-74,0	74,3±3,1	73,4-75,3	0,07
Пациенты весом от ≥80 — <90 кг	63 (33)	26,5-40,34	47 (25)	18,7-31,4	0,07
Вес (кг)	82,9±2,7	82,2-83,6	83,1±2,8	82,3-83,9	0,80
Пациенты весом ≥90 — <100 кг	30 (16)	10,9-21,8	41 (22)	15,9-28,0	0,19
Вес (кг)	92,5±2,9	91,5-93,6	92,1±2,6	91,3-92,9	0,80
Пациенты весом ≥100 кг	33 (17)	12,3-23,5	33 (17)	12,2-23,4	1,00
Вес (кг)	107,2±6,5	104,9-109,5	109,4±11,1	105,4-113,3	0,82

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

В таблице 2 дано распределение пациентов в группах Фортелизина® и Метализе® в зависимости от массы тела пациентов. Один пациент в группе Фортелизина® был исключен из исследования эффективностью независимым экспертом по мониторингу данных ввиду отсутствия у пациента с ОИМпСТ.

Распределение пациентов в зависимости от массы тела в группах препаратов Фортелизин® и Метализе®

было в целом равномерное: до 60 кг по 4 пациента, от 60 до 70 кг — 21 и 23, соответственно, от 70 до 80 кг — 39 и 43 пациента с преобладанием в группе Метализе®, от 80 до 90 кг пациентов было больше в группе Фортелизина®, чем в группе Метализе® — 63 и 47 человек, соответственно, в группе пациентов от 90 до 100 кг картина была обратная — преобладание было в группе Метализе® —



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

41 пациент vs 30 в группе Фортелизина®. В подгруппе свыше 100 кг отмечено одинаковое число пациентов в обеих группах — по 33 человека.

Во всех подгруппах пациентов с различной массой тела разница между препаратами Фортелизин® и Метализе® была статистически недостоверной. Средняя масса тела во всех подгруппах с различной массой была сравнима в группах Фортелизина® и Метализе®. Разница между показателями была статистически недостоверна.

Результаты первичных и вторичных критериев эффективности в исследовании ФРИДОМ1 подробно описаны ранее [9].

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

Разница в достижении восстановления кровотока по данным коронарной ангиографии (КАГ) ТИМІ 2 + ТИМІ 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”, т.к. левый 95% ДИ разницы абсолютных рисков не выходил за пределы границы, равной 12,5% (рис. 1) ( $p_{\text{не меньшей эффективности}} < 0,0069$ ).

В таблице 3 представлены результаты эффективности препаратов Фортелизин® и Метализе® по динамике ЭКГ к 90 мин после тромболизиса. В группе Фортелизина® в подгруппе до 60 кг эффективность по ЭКГ составила 75%, от 60 до 70 кг — 76%, от 70 до 80 кг — 82%, от 80 до 90 кг — 81%, от 90 до 100 кг — 81%, свыше 100 кг — 79%.

В группе Метализе® в подгруппах с различной массой тела были получены аналогичные результаты эффективности по данным ЭКГ: в подгруппе до 60 кг — 75%, от 60 до 70 кг — 83%, от 70 до 80 кг — 86%, от 80 до 90 кг — 77%, от 90 до 100 — 81%, >100 кг — 76%. Разница между всеми подгруппами

**Таблица 3**

**Эффективность препаратов Фортелизин® vs Метализе® в подгруппах с различной массой тела по данным ЭКГ (90 мин)**

Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=191)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	n=4 3 (75)	19,4-99,4	n=4 3 (75)	19,4-99,4	1,00
Пациенты весом ≥60 — <70 кг	n=21 16 (76)	52,8-91,8	n=23 19 (83)	61,2-95,1	0,72
Пациенты весом от ≥70 — <80 кг	n=39 32 (82)	66,5-92,5	n=43 37 (86)	72,1-94,7	0,76
Пациенты весом от ≥80 — <90 кг	n=63 51 (81)	69,1-89,8	n=47 36 (77)	62,0-87,7	0,64
Пациенты весом ≥90 — <100 кг	n=30 24 (80)	61,4-92,3	n=41 33 (81)	65,1-91,2	1,00
Пациенты весом ≥100 кг	n=33 26 (79)	61,1-91,0	n=33 25 (76)	57,7-88,9	1,00
Всего	152 (80)	73,6-85,4	153 (80)	73,7-85,5	0,87

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 4**

**Эффективность препаратов Фортелизин® vs Метализе® в подгруппах с различной массой тела по данным КАГ (ТИМІ 2-3)**

Наименования показателя	Фортелизин® (n=190)		Метализе® (n=185)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Пациенты весом <60 кг	n=4 4 (100)	39,8-100,0	n=4 2 (50)	6,8-93,2	0,43
Пациенты весом ≥60 — <70 кг	n=21 17 (81)	58,1-94,6	n=21 14 (67)	43,0-85,4	0,48
Пациенты весом от ≥70 — <80 кг	n=39 29 (74)	57,9-87,0	n=43 36 (84)	69,3-93,2	0,41
Пациенты весом от ≥80 — <90 кг	n=63 44 (70)	57,0-80,8	n=46 33 (72)	56,5-84,0	1,00
Пациенты весом ≥90 — <100 кг	n=30 20 (67)	47,2-82,7	n=38 25 (66)	48,7-80,4	1,00
Пациенты весом ≥100 кг	n=33 19 (58)	39,2-74,5	n=33 21 (64)	45,1-79,6	0,80
Всего	133 (70)	62,9-76,4	131 (71)	63,7-77,2	0,76

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

была статистически недостоверной ( $p_1=1,00$ ;  $p_2=0,72$ ;  $p_3=0,76$ ;  $p_4=0,64$ ;  $p_5=1,00$ ;  $p_6=1,00$ ).

В таблице 4 представлены результаты эффективности препаратов Фортелизин® и Метализе® по данным КАГ (ТИМІ 2-3). В группе Фортелизина® в подгруппе пациентов до 60 кг кровотоков в инфаркт-связанной коронарной артерии восстановился у всех 4 пациентов (100%), в подгруппе пациентов от 60 до 70 кг коронарный кровоток восстановился в 81% случаев, в подгруппе от 70 до 80 кг — у 74%, в подгруппе пациентов от 80 до 90 кг — у 70%, в подгруппе от 90 до 100 кг — в 67% случаев, в подгруппе >100 кг — в 58%.

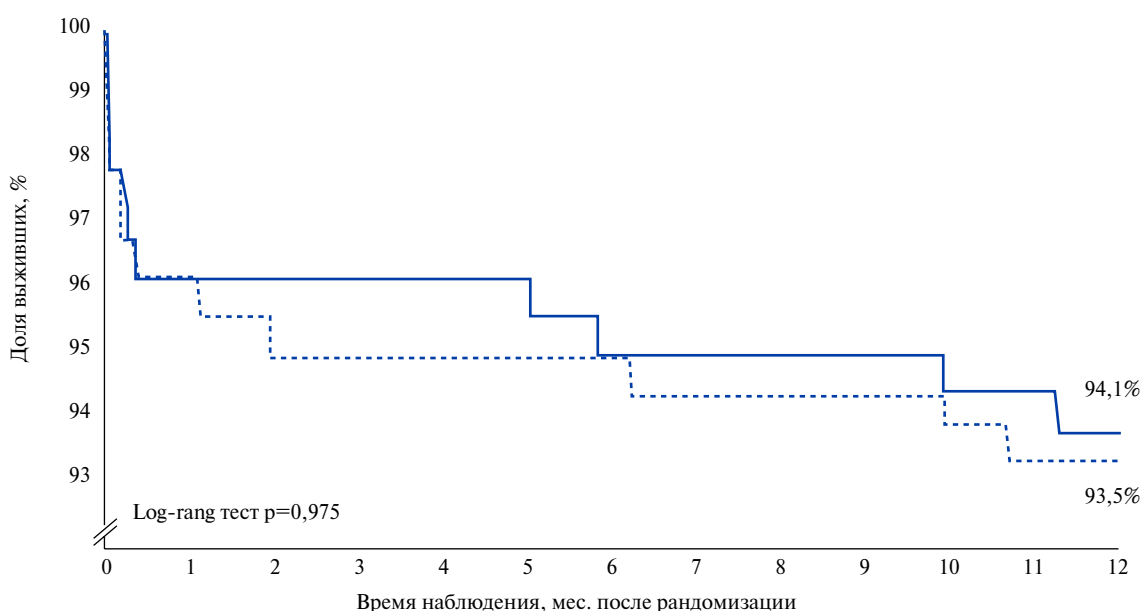
В группе Метализе® в подгруппах с различной массой тела были получены сравнимые результаты

Таблица 5

Однолетние результаты и клинические исходы исследования ФРИДОМ1

Наименование критерия	Фортелизин® (n=191), n (%)	Метализе® (n=191), n (%)	p
Однолетний статус пациента	186 (97)	185 (97)	>0,99
Статус не известен	5 (3)	6 (3)	>0,99
Однолетняя смертность от любой причины	11 (6)	12 (7)	0,83
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5)	12 (7)	0,67
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (4)	7 (4)	>0,99
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (4)	7 (4)	>0,99
Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом, в т.ч.:	4 (2)	5 (3)	0,77
— от ССЗ	3 (2)	5 (3)	0,84
— от других причин	1 (1)	0 (0)	0,75
Однолетняя выживаемость	175 (94)	173 (94)	0,91

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.



Количество пациентов на момент наблюдения

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
— 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

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

по данным КАГ: в подгруппе до 60 кг — 50%, от 60 до 70 кг — 67%, от 70 до 80 кг — 84%, от 80 до 90 кг — 70%, от 90 до 100 кг — 66%, >100 кг — 64%. Разница между всеми подгруппами Фортелизина® и Метализе® по данным эффективности по КАГ была статистически недостоверной ( $p_1=0,43$ ;  $p_2=0,48$ ;  $p_3=0,41$ ;  $p_4=1,00$ ;  $p_5=1,00$ ;  $p_6=0,80$ ).

Таким образом, применение препарата Фортелизин® в единой дозе 15 мг во всех подгруппах с массой тела <60 кг и >100 кг показывает сравнимую эффективность с препаратом Метализе®, вводимом в дозах: 1) 30 мг при массе тела <60 кг, 2) 35 мг — при

массе тела от 60 до 70 кг, 3) 40 мг — при массе тела от 70 до 80 кг, 4) 45 мг — при массе тела от 80 до 90 кг, 5) 50 мг — при массе тела >90 кг.

В таблице 5 представлены однолетние результаты и клинические исходы применения препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1.

Однолетний статус пациента был определен у 186 из 191 (97%) в группе Фортелизина® и у 185 из 191 (97%) пациента в группе Метализе®. Однолетняя смертность от любой причины составила 6% и 7% в группах Фортелизина® и Метализе®, соответственно ( $p=0,83$ ).

**Таблица 6**  
**Основные характеристики пациентов, участвующих в мониторинге эффективности и безопасности применения препарата Фортелизин®**

Количество пациентов	19243	%
Пол (М/Ж)	13374/5869	70/30
Возраст, медиана, Min-max (лет)	66 19-98	
Количество пациентов >75 лет	2583	13
Локализация инфаркта		
Передний	9234	48
Нижний	8551	44
Другая	1458	8
Время боль-игла, медиана, Min-max (мин)	182 20-720	
Признаки реперфузии (снижение подъема ST на 50%) на 90 мин	14624	76
TIMI (n=4805)		
3	1779	37
2	1643	34
3+2	3422	71
Госпитальная летальность	962	5
Большие кровотечения	250	1,3
В том числе: внутричерепное кровоизлияние	92	0,5
Малые кровотечения	461	2,4

Однолетняя смертность от ССЗ в группе Фортелизина® составила — 5%, в группе Метализе® — 7% (p=0,67).

Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом в группе Фортелизина® отмечена у 4 пациентов (2%), у 3 из них от ССЗ (2%), в группе Метализе® — у всех 5 пациентов (3%) от ССЗ. Разница была статистически недостоверна (p=0,77).

Однолетняя выживаемость была высокой и составила 94% в обеих группах (рис. 2).

Начиная с 2013г по настоящее время клиническое применение препарата Фортелизин®, вводимого в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела, насчитывает >50 тыс. пролеченных пациентов.

Мониторинг эффективности и безопасности препарата Фортелизин® осуществляется постоянно с июня 2013г по декабрь 2021г. В этот период он охватил 19243 пациентов с ОИМпСТ. Средний возраст пациентов, которым вводился препарат Фортелизин®, составил 66 лет, старше 75 лет было 2583 человека (13%), мужчины составили 70% от общего числа пациентов. По локализации патологии преобладал передний инфаркт миокарда (табл. 6). Медиана времени от начала симптомов инфаркта миокарда до введения препарата Фортелизин® составила 182 мин. Признаки реперфузии миокарда, по данным ЭКГ, к 90 мин отмечались у 14624 пациентов, что составило 76%. По данным КАГ восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 3 наблюдалось у 1779 из 4805 пациентов (37%), по критерию

TIMI 2 — у 1643 пациентов (34%), всего по сумме TIMI 2 + 3 — у 3422 пациентов (71%).

Госпитальная летальность составила 5%, большие кровотечения наблюдались у 250 пациентов (1,3%), из которых у 92 развилось внутричерепное кровоизлияние (0,5%), малые кровотечения, как правило из мест пункций, отмечались в 2,4% случаев.

### Обсуждение

Приведенные выше результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования ФРИДОМ1, его однолетние клинические исходы показывают высокую выживаемость пациентов, которым применялся препарат Фортелизин® в рамках фармакоинвазивной стратегии. Широкий опыт применения препарата Фортелизин® в реальной клинической практике, начиная с 2013г, у более чем 50 тыс. пациентов, как на раннем госпитальном, так и, прежде всего, на догоспитальном этапах оказания медицинской помощи в Российской Федерации, говорит о высокой эффективности и безопасности препарата, а его однократное болюсное введение в течение 10-15 сек в единой дозе 15 мг при любой массе тела пациента делает удобным в применении в условиях СМП.

Вместе с тем необходимость определения дозы препарата Метализе® в зависимости от массы тела пациента может увеличивать вероятность ошибки медицинского персонала при определении (уточнении) достоверного веса пациента, что создает определенное неудобство при проведении догоспитального тромболизиса препаратом Метализе® в условиях СМП.

В литературе широко представлен опыт применения препарата Фортелизин® в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела как на догоспитальном, так и госпитальном этапах в реальной клинической практике [11-25].

Под эгидой Общества специалистов по неотложной кардиологии результаты применения препарата Фортелизин® в единой дозе в 15 мг неоднократно обсуждались на Российских конгрессах кардиологов, Конгрессах неотложной кардиологии, СМП, представлялись на международных форумах. С 2015г по настоящее время препарат Фортелизин® входит в обновленный перечень “Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов”, а курсовая стоимость тромболизиса препаратом Фортелизин® на 20% меньше, чем препаратом Метализе®.

В 2019г препарат Фортелизин® был включен в Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ).

С 2020г препарат Фортелизин® представлен в Клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по “Острому инфаркту миокарда



с подъемом сегмента ST электрокардиограммы”, одобренных научно-практическим советом Минздрава России.

Приказом Минздрава России № 1165н от 28.10.2020 препарат Фортелизин® входит в обновленные требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания СМП.

Приказом Минздрава России № 612н от 10.06.2021г препарат Фортелизин® включен в “Стандарт медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)”, что в полной мере сняло существовавшие ранее административные барьеры для его широкого применения [26].

Препарат Фортелизин® является единственным отечественным тромболитическим препаратом для однократного болюсного введения и включен во все нормативные и регламентные документы Минздрава России, определяющие порядки и стандарты оказания медицинской помощи пациентам ОИМпST, и может применяться на любом ее этапе, включая догоспитальный, а также при осуществлении фармакоинвазивной стратегии лечения острого инфаркта миокарда.

В сентябре 2021г в Lancet Neurology были опубликованы результаты исследования ФРИДА — “Неиммунная рекомбинантная стафилокиназа в сравнении с альтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) не позднее 4,5 ч от начала симптомов” [27], основанием проведения которого послужили приведенные выше результаты высокой эффективности и безопасности препарата Фортелизин® у пациентов с ОИМпST.

Исследование ФРИДА показало, что неиммунная стафилокиназа (препарат Фортелизин®, “СупраГен”, Москва, Россия) является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ИИ в первые 4,5 ч от начала симптомов. Быстрый и легкий способ введения препарата Фортелизин в виде однократного болюса в единой дозе 10 мг у всех пациентов без необходимости их взвешивания упрощает и расширяет возможности его клинического применения.

Таким образом, препарат Фортелизин® является единственным в мире разрешенным тромболитическим препаратом, применяемым однократно болюсно как при ОИМпST, так и при ИИ, в единой дозе вне зависимости от массы тела пациента.

## Заключение

Применение препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике в виде однократного быстрого (10 сек) болюса в единой дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST с любой массой тела показало свою высокую эффективность и безопасность, в т.ч. и на догоспитальном этапе в условиях СМП.

**Отношения и деятельность.** Марков В. А., Вышков 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, Колединский А. Г. получал лекторские вознаграждения от АстраЗенека, Байер, СупраГен. Терещенко С. Н. получал гранты от Пфайзер, Новартис, Сервье, спонсорские гонорары за исследования от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Байер, Сервье, Санофи, Вифор, Пфайзер, Такеда, Берлин Хеми, Берингер Ингельхайм, Евросервис, Аспен, СупраГен. Шахнович Р. М. получал лекторские вознаграждения от Амджен, АстраЗенека, Пфайзер, Байер, Берингер Ингельхайм, Новартис, Санофи, Сервье, Берлин Хеми, КРКА, Аспен, Эбботт, СупраГен. Ускач Т. М. получала лекторские вознаграждения от Акрихин, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Геден Рихтер, Новартис, Пфайзер, Сервье, СупраГен. Яровая Е. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л. — конфликт интересов не заявляется.

## Литература/References

1. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(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.
2. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYU, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). Eurasian heart journal. 2020;(1):4-77. (In Russ.) Староверов И. И., Шахнович Р. М., Гиляров М. Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКС/СТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(1):4-77. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.

3. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
4. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA. 2000;283:2686-892.
5. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. Nat Med. 1998;4:279-84. doi:10.1038/nm0398-279.
6. Markin SS, Semenov AM, Arzamashev EV, et al. Fortelizin in patients with acute myocardial infarction. Medical Academic Journal. 2012;12(1):80-6. (In Russ.) Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасев Е.В. и др. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин®. Медицинский академический журнал. 2012;12(1):80-6.
7. Vanderschueren S, Dens J, Kerdsinchai P, et al. Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. Am Heart J. 1997;134:213-9.
8. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent FORTELYZIN (III Phase). Rudn J Med. 2012;(1):105-10. (In Russ.) 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.
9. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelizin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. Kardiologicheskij Vestnik. 2017;12(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;12(3):52-9.
10. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelizin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):110-6. (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: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
11. Vatuin NT, Kostogryz VB, Kostogryz AI, et al. Effectiveness of thrombolysis by non-immunogenic staphylokinase in patient with ST-elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2016;(10):105-6. (In Russ.) Ватуин Н.Т., Костогрыз В.Б., Костогрыз А.И. и др. Эффективность тромболитической терапии с применением неиммуногенной стафилокиназы у больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(10):105-6.
12. Vatuin NT, Kostogryz VB, Stolika OI. Efficacy of the thrombolytic drug Fortelizin® in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. In the collection: Donetsk readings 2016. Education, science and modern challenges. Materials of the I International Scientific Conference. 2016. pp. 292-293. (In Russ.) Ватуин Н.Т., Костогрыз В.Б., Столика О.И. Эффективность тромболитического препарата Фортелизин® у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В сборнике: Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности. Материалы I Международной научной конференции. 2016. сс. 292-293.
13. Kireev KA, Krasnoperev AV. Our experience of hospital thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in a regional vascular center. Siberian Scientific Medical Journal. 2016;36(2):74-8. (In Russ.) Киреев К.А., Красноперев А.В. Наш опыт госпитальной тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в региональном сосудистом центре. Сибирский научный медицинский журнал. 2016;36(2):74-8.
14. Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Markov VA. Recombinant nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of patients with acute myocardial infarction. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;31(2):51-4. (In Russ.) Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016;31(2):51-4.
15. Khripun AV, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV, Kastanayan AA. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST elevation. Rus J Cardiol. 2016;(3):99-104. (In Russ.) Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанаян А.А. Госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;(3):99-104.
16. 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.) Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):51-4.
17. Rebrov BA, Bludova NG, Volkov ES, Rebrova OA. Experience of application of thrombolytic preparation fortelisin in the treatment of acute myocardial infarction. University Clinic scientific practical journal. 2017;(4-1):164-7. (In Russ.) Ребров Б.А., Блудова Н.Г., Волков Е.С., Реброва О.А. Опыт применения тромболитического препарата Фортелизин в лечении острого инфаркта миокарда. Университетская Клиника. 2017;(4-1):164-7.
18. Sudakova OA, Malygin AS, Maksimenko SA, Varpetyan EE. Pharmacoeconomical analysis of the use of Fortelizin in acute myocardial infarction. Tver Medical Journal. 2017;(1):48-50. (In Russ.) Судакова О.А., Малыгин А.С., Максименко С.А., Варпетян Э.Э. Фармакоэкономический анализ применения Фортелизина при остром инфаркте миокарда. Тверской медицинский журнал. 2017;(1):48-50.
19. Vishlov EV, Alekseeva YaV, Gerasimets EA, Markov VA. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelizin®. 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;2:57-61.
20. 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.
21. Mazur ES, Rabinovich RM, Mazur VV, et al. Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real 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 неиммуногенной 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.
22. Khripun AV, Kastanayan AA, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV. The short-term outcomes of pharmaco-invasive reperfusion strategy in STEMI depending on the choice of thrombolytic drug. Emergency Cardiology. 2018;(3):12-22. (In Russ.) Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Неотложная кардиология 2018;(3):12-22. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.94.3.002.
23. Yunevich DS, Aksentiev SB. To the question of efficacy and safety of Fortelizin® therapy on acute coronary syndrome: two clinical cases. Eurasian heart journal. 2018;(1):82-9. (In Russ.) Юневич Д.С., Аксентьев С.Б. К вопросу эффективности и безопасности Фортелизина® при остром коронарном синдроме: два клинических случая. Евразийский кардиологический журнал. 2018;(1):82-9.
24. Klein GV, Chukseev SE, Nikolaev MA, Timofeev AA. Prolonged Successful Cardiopulmonary Resuscitation with Thrombolysis in a Patient with Acute Coronary Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):864-9. (In Russ.) Клейн Г.В., Чуксеев С.Е., Николаев М.А., Тимофеев А.А. Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболитика у пациента с острым коронарным синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):864-9.
25. Khripun AV, Kastanayan AA, Malevanny MV, Kulikovskikh YaV. Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(2):180-90. (In Russ.) Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(2):180-90. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190.
26. Gorbacheva SM, Antipina LG, Gorbachev VI. Some legal issues of thrombolytics Fortelizin® in the Russian Federation in acute coronary syndromes. "Emergency Doctor". 2017;(4). (In Russ.) Горбачева С.М., Антипина Л.Г., Горбачев В.И. Некоторые нормативные вопросы применения тромболитика ФОРТЕЛИЗИН® в Российской Федерации при остром коронарном синдроме. Врач скорой помощи. 2017;(4).
27. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. the FRIDA Study Group. 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. The Lancet Neurology. 2021;20(9):721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.