



Использование болюсного тромболитика в терапии ишемического инсульта. Результаты исследования ФРИДА и опыт Ленинградской области

Доклад заведующей неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», главного внештатного невролога Комитета по здравоохранению Ленинградской области, к.м.н. Натальи Владимировны ЖУКОВСКОЙ был посвящен результатам рандомизированного клинического исследования ФРИДА, в котором оценивали эффективность и безопасность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом.

Поиск эффективного и безопасного тромболитика идет давно. Еще в 1933 г. W.S. Tillet впервые обнаружил свойство бета-гемолитического стрептококка продуцировать некую «фибринолитическую» субстанцию и лизировать кровяной сгусток (стрептококковый фибринолизин). В ходе дальнейших исследований из культуры гемолитических стрептококков был получен фермент стрептокиназа. В 1955 г. ученые изучали влияние стрептокиназы на систему гемостаза при внутривенном введении. В 1976 г. академик Е.И. Чазов продемонстрировал возможность растворения тромба при остром инфаркте миокарда при внутрикоронарном введении фибринолизина, что ознаменовало начало нового периода в лечении данного заболевания. Позже в мире активно продолжились исследования тромболитических свойств полученных ферментов и поиск эффективных методов лечения нарушения мозгового кровообращения.

Российскими учеными создан препарат Фортелизин – рекомбинантный белок, полученный с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*

и содержащий аминокислотную последовательность (138 аминокислот) неиммунной стафилокиназы. На сегодняшний день Фортелизин имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Большой объем данных получен в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ФРИДА, в котором изучали свойства тромболитиков Актилизе и Фортелизина. В исследовании приняли участие 336 пациентов и 137 врачей из 18 российских городов. Длительность наблюдения составила два года

(с марта 2017 г. по март 2019 г.). Пациенты были рандомизированы на равнозначные группы Актилизе и Фортелизина методом «конвертов» (блочная рандомизация). При этом исследователи не имели доступа к рандомизационной последовательности и выбирали «конверт» исходя из последовательности включения пациента в исследование от наименьшего.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз ишемического инсульта с давностью развития симптоматики не более четырех с половиной часов до начала тромболитической терапии.

Фортелизин демонстрирует высокую эффективность и безопасность у больных с ишемическим инсультом. Как показывает опыт, применение препарата у таких пациентов ассоциируется с отсутствием серьезных нежелательных эффектов при его болюсном введении, геморрагической трансформации ишемического инсульта, а также с уменьшением частоты летальности. Удобство применения и уникальные свойства препарата Фортелизин открывают большие возможности для его широкого применения в условиях клинической практики

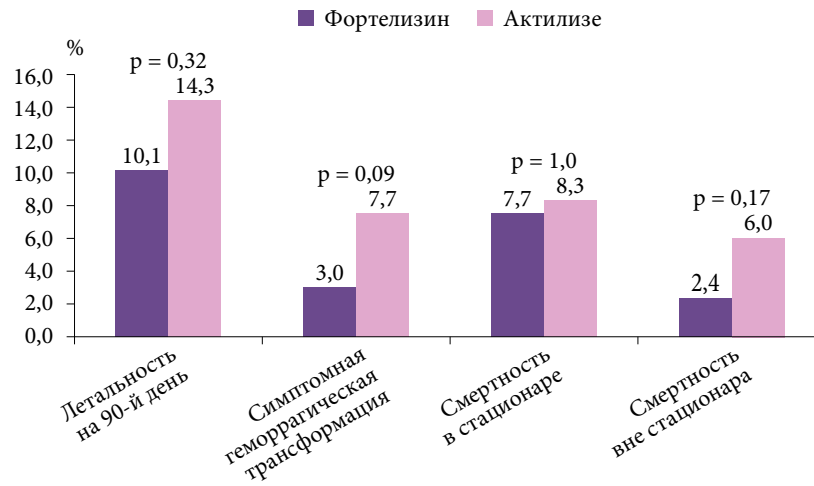


Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XX Северная школа)

Первичная конечная точка эффективности исследования – хорошее функциональное восстановление на 90-й день после развития острого нарушения мозгового кровообращения (оценка по шкале Рэнкина 0–1 балл). Вторичная комбинированная конечная точка эффективности на 90-й день кроме оценки по шкале Рэнкина 0–1 балл включала индекс по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 0–1 балл и индекс Бартел 95 баллов и выше. Дополнительным критерием эффективности служил балл NIHSS через 24 часа и 90 дней от начала развития симптоматики.

Несмотря на то что препараты Актилизе и Фортелизин обладают тромболитическим действием, они имеют различия. Фортелизин – рекомбинантный белок, состоящий из 138 аминокислот. В состав молекулы Актилизе входит 527 аминокислот. Фортелизин не взаимодействует с альфа-плазминогеном, циркулирующим в системном кровотоке, не влияет на общий гемостаз организма, что позволяет вводить препарат в стандартной дозе 10 мг независимо от массы тела пациента¹.

Фортелизин вводили внутривенно струйно в виде однократного болюса в дозе 10 мг независимо от массы тела пациента. Доза Актилизе рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 90 мг. Введение 10% дозы Актилизе осуществляли струйно в течение минуты, затем 90% дозы – внутривенно инфузионно в течение 60 минут с помощью шприцевого дозатора/инфузомата. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность Фортелизина. Через 90 дней терапии



Критерии безопасности в исследовании ФРИДА

Фортелизином хорошая функциональная активность наблюдалась у 68,5% пациентов (по шкале Рэнкина 0–2 балла). Кроме того, Фортелизин продемонстрировал хороший профиль безопасности. На фоне лечения Фортелизином зарегистрированы низкий риск развития симптомной геморрагической трансформации (3%), более низкая летальность по сравнению с группой Актилизе – 10,1 против 14,3% соответственно (рисунок)².

Итак, Фортелизин имеет следующие преимущества перед Актилизе:

- ✓ низкий риск кровотечений, тромбэкстракцию можно начинать сразу после введения болюса;
- ✓ быстрое болюсное введение в течение 10 с и доза, не зависящая от массы тела, минимизируют риск ошибки;
- ✓ повторное введение при необходимости.

Данные исследования ФРИДА позволили расширить показания к применению препарата Фортелизин. Теперь показанием к его назначению является не только острый инфаркт миокарда

(в первые шесть часов), но и ишемический инсульт в первые четыре с половиной часа после возникновения симптомов заболевания.

По словам Н.В. Жуковской, данные не только клинических исследований, но и реальной практики демонстрируют преимущества болюсного введения препаратов с фиксированной дозой при ишемическом инсульте. Она отметила высокую эффективность и безопасность препарата Фортелизин для лечения больных с ишемическим инсультом в реальной практике. Опыт применения Фортелизина в терапии ишемического инсульта свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных эффектов при его болюсном введении, геморрагической трансформации ишемического инсульта, уменьшении частоты летальности.

«Безусловно, удобство применения и уникальные свойства препарата Фортелизин открывают большие возможности для его широкого применения в условиях клинической практики», – констатировала Н.В. Жуковская. *

¹ Mican J., Toul M., Bednar D., Damborsky J. Structural biology and protein engineering of thrombolytics. Comput. Struct. Biotechnol. J. 2019; 17: 917–938.

² Gusev E.I., Martynov M.Y., Nikonov A.A., et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021; 20 (9): 721–728.