
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФИБРИНСЕЛЕКТИВНОГО ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ФОРТЕЛИЗИН® (III ФАЗА)

С.С. Маркин

ООО «СупраГен»

Лужнецкая набережная, 6, стр. 1, Москва, Россия, 119270

А.М. Семенов

ООО «СупраГен»

Лужнецкая набережная, 6, стр. 1, Москва, Россия, 119270

Кафедра экономики предприятия и предпринимательской деятельности

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198

В.А. Марков

Отделение неотложной кардиологии

Учреждение Российской Академии медицинских наук

НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН

ул. Киевская, 111а, Томск, Россия, 634012

А.А. Низов

Терапевтическое отделение

ГУЗ «Рязанская областная клиническая больница»

ул. Интернациональная, 3а, Рязань, Россия, 390039

Э.А. Пономарев

МУЗ городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25

ул. Землячки, 74, Волгограда, Россия, 400138

П.А. Лебедев

Отделение кардиологии

ГУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина»

Ташкентская ул., 159, Самара, Россия, 443095

Проведенное исследование лекарственного препарата Фортелизин®, вводимого болюсно и болюсно-инфузионно у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, показало сравнимую с Актилизе® эффективность и безопасность исследуемого препарата и позволило рекомендовать его для медицинского применения.

Ключевые слова: фибринселективный тромболитик, Фортелизин®, Актилизе®, эффективность, безопасность, больные с инфарктом миокарда.

В настоящее время инфаркт миокарда продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем отечественного здравоохранения.

В последние годы (1995—2009 гг.) смертность от инфаркта миокарда увеличилась с почти 56 000 больных до 66 000 и составляет не менее 35% от всех случаев инфаркта миокарда.

Одной из основных причин такого состояния высокой смертности от инфаркта миокарда в РФ (в 3—4 раза превышающей аналогичные показатели в развитых странах мира) является минимальное количество операций первичного чрезкожного коронарного вмешательства (ПЧКВ), проводимых в первые 2 часа от обращения больного за медицинской помощью, и незначительное количество случаев тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном и раннем госпитальном этапе.

В соответствии со стандартами Европейского общества кардиологов (2008 г.), если в течение 2 часов не удастся провести ПЧКВ, то тромболитическая терапия остается методом выбора лечения больных инфарктом миокарда.

В связи с этим разработка современных тромболитиков является важной научно-технической задачей.

Фортелизин® — это инновационный отечественный фибринселективный тромболитический лекарственный препарат, разработанный фармацевтической компанией «СупраГен» для лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (субстанция «Фортеплазе», производитель ООО «СупраГен») [1].

Фортелизин® — это рекомбинантный белок, полученный по генно-инженерной технологии *E. coli* и содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы.

В отличие от нативной стафилокиназы в молекуле Фортелизина® были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к отсутствию нейтрализующих антистафилокиназных антител при однократном введении и минимальному их образованию при повторном введении на 45-е сутки наблюдения (титры антител: 100 — Фортелизин®, 12 000 — стафилокиназа).

Фортелизин® не является ферментом и активирует плазминоген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1 : 1.

Ключевую роль во взаимодействии Фортелизина® и плазминогена играют лизин 11 N-терминального участка плазминогена и глутамин-46, лизин-50, глутамин-65, аспарагин-69 C-терминального участка препарата.

Наряду с этим N-конец молекулы препарата Фортелизин® действует как «подвижная рука», захватывающая молекулу плазмينا, и в итоге образуется тройственный комплекс, состоящий из плазминогена—Фортелизина®—плазмина. Проведенные аминокислотные замены в молекуле Фортелизина® привели также и к тому, что скорость образования комплекса плазминоген—Фортелизин® стала в 1,7 быстрее, чем у комплекса плазминоген—стафилокиназа [2].

В зависимости от различных условий плазминоген может принимать 3 различные конформации: α , β и γ .

Установлено, что плазминоген в кровотоке имеет закрытую α -конформацию; плазминоген, связанный с интактным фибрином, — полузакрытую β -конформацию; плазминоген, связанный с частично деградированным фибрином, — полностью открытую γ -конформацию.

Для превращения плазминогена в плазмин с помощью активаторов плазминогена необходима открытая γ -конформация. Фортелизин® реагирует только с плазминогеном, находящимся в γ -конформации, и не связывается с плазминогеном в α -конформации, т.е. тем, который находится в кровотоке. Эта уникальная способность Фортелизина® связываться только с плазминогеном в открытой γ -конформации, который находится на тромбе, и обуславливает его фибринселективность.

Второй механизм фибринселективности Фортелизина® обусловлен различием скоростей ингибирования комплекса плазмин—Фортелизин® в кровотоке и на поверхности фибрина, т.е. на тромбе. Этот комплекс нейтрализуется α_2 -антиплазмином в плазме крови в 100 раз быстрее, чем на поверхности фибрина.

Для внедрения препарата Фортелизин® в широкую отечественную клиническую практику необходимо было провести его доклиническое изучение и клинические исследования I—II и III фазы в соответствии с действующим законодательством РФ.

По результатам доклинического (токсикологического) изучения препарата Фортелизин®, проведенного в ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗСР РФ, он был рекомендован для проведения клинических исследований (I—II фазы) в качестве фибринолитического средства — активатора плазминогена (Фармакотерапевтическая группа Государственного Реестра ЛС).

Результаты клинического исследования препарата Фортелизин® (I—II фаза), проведенного в ГКБ № 23 им. Медсантруд г. Москвы и ГКБ № 81 г. Москвы, показали, что его применение в дозе 10 мг (1 490 000 МЕ), вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, сравнимо с применением Актилизе® у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по критериям эффективности, переносимости и безопасности.

При проведении I—II фазы клинического исследования препарата Фортелизин® исследователями было рекомендовано увеличение его дозы с 10 до 15 мг (2 235 000 МЕ).

Исследование было проведено в соответствии с разрешением Росздравнадзора № 196 от 28.04.2010 г. в 6 клинических центрах по протоколу: «Открытое проспективное исследование переносимости и эффективности препарата Фортелизин vs Актилизе у больных с острым инфарктом миокарда (III фаза)».

Целью настоящего исследования явилось изучение переносимости и эффективности Фортелизин® vs Актилизе® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (в соответствии с Рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2007 г.).

В него было включено 54 больных с острым инфарктом миокарда: 41 — в группе Фортелизина® и 13 — в группе Актилизе®.

Препарат вводился по двум схемам.

Первая схема: Фортелизин® вводился двумя болюсами — 10 мг (1 490 000 МЕ) одномоментно и через 30 минут оставшиеся 5 мг (745 000 МЕ).

Вторая схема: 10 мг (1 490 000 МЕ) Фортелизина® вводились болюсно, оставшиеся 5 мг (745 000 МЕ) вводились внутривенно инфузионно в течение 30 мин.

В группе Фортелизина® 21 больному препарат вводился болюсно + инфузионно, 20 больным — двойным болюсом.

В наблюдаемых группах больных не было отмечено кровотечений (даже из мест пункций), геморрагического инсульта, падения гемоглобина и числа эритроцитов, снижения гематокрита, падения артериального давления, учащения пульса и ЧСС, аллергических реакций, тошноты, рвоты, показатели коагулограммы (АЧТВ, МНО, протромбин) были сопоставимы, и разница между ними была статистически недостоверна.

Высокая фибринселективность Фортелизина как при болюсно-инфузионном, так и при болюсном введении подтверждается минимальным снижением фибриногена крови (8%) в течение первых суток после введения препарата.

Разница в значениях фибриногена крови была достоверной, после введения препаратов Фортелизин® или Актилизе®, начиная с 6-го по 24-й час. Максимальное падение фибриногена крови в первые сутки после введения Актилизе® составило 38%, а после введения Фортелизина® — 7% (рис. 1).

На рис. 1. представлен график изменения содержания фибриногена в зависимости от времени (каждые 2 ч в первые сутки и в течение 2—5 визитов в группах Фортелизина® и Актилизе®). Как видно из графика, не было отмечено статистически достоверных различий в концентрации фибриногена как при болюсно-инфузионном, так (что и особенно важно) при болюсном введении Фортелизина®. Приведенные результаты динамики фибриногена крови при различных схемах введения Фортелизина® полностью подтверждают результаты экспериментальных исследований фибринселективности препарата и обосновывают его безопасность и минимальный риск геморрагий.

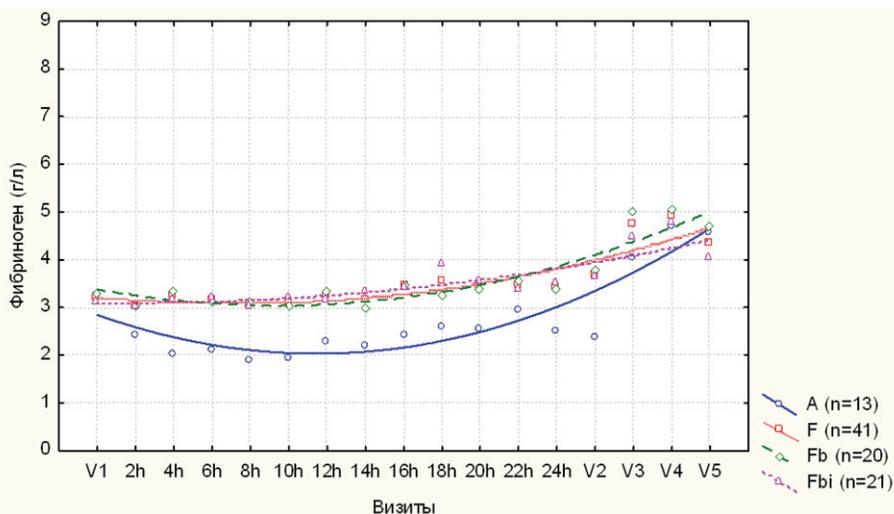


Рис. 1. Содержание фибриногена крови в группах Фортелизина® и Актилизе®.

Актилизе® — Fg min = 2,0 г/л (38%); Фортелизин® — Fg min = 2,9 г/л (7%)

Таким образом, проведенное клиническое исследование болюсного и болюсно-инфузионного введения препарата Фортелизин® показало их сравнимую переносимость с препаратом Актилизе® у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Для оценки состояния кровотока по коронарным артериям применялись прямые и косвенные методы.

В качестве прямого метода выполнялась коронарная ангиография (через 180 минут после введения Фортелизина® или Актилизе®), которая была проведена у всех 54 больных. Оценка степени коронарного кровотока осуществлялась по критериям TIMI и TIMI frame count (TFC), так называемый скорректированный по кадровый подсчет.

В качестве косвенного метода в исследовании применялся контроль динамики комплекса QRST электрокардиограммы. При восстановлении коронарного кровотока наблюдалось быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T.

На первом визите оценивалось наличие снижения сегмента ST > 50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 часа после введения препаратов; степень снижения сегмента ST от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 90 и 180 минут после введения препаратов в % (на 30%, 50% и 70% от исходного), а также состояние кровотока по коронарным артериям по результатам КАГ (шкала TIMI и TFC).

При анализе результатов эффективности, у 36 больных (88%) в группе Фортелизина® отмечена клиническая эффективность препарата, выразившаяся в отсутствии признаков стенокардии. У 35 из них — 85% — отмечены ЭКГ-признаки реперфузии. В группе Актилизе® у 11 из 13 больных (85%) также отмечены клинические и ЭКГ-признаки реперфузии.

Ангиографическая оценка эффективности препаратов Фортелизин® и Актилизе® показала, что при болюсном введении Фортелизина® отмечается полное восстановление кровотока (TIMI 3) у 10 больных (50%), неполное восстановление кровотока (TIMI 2) — у 6 больных (30%), всего — у 16 больных (80%).

При болюсно-инфузионном введении Фортелизина® восстановление кровотока по критериям TIMI 3 отмечено у 12 больных (57%); по критериям TIMI 2 — у 6 больных (29%); всего у 18 больных (86%). Кровоток не восстановился у 4 больных (20%) при болюсном введении Фортелизина® и у 3 больных (14%) при болюсно-инфузионном введении препарата.

Итого в группе Фортелизина® ($n = 41$) кровотоки восстановлены у 34 больных (83%), в группе Актилизе® — у 10 больных (77%). Необходимо отметить более высокую степень восстановления кровотока по критериям TIMI 3 в группе Фортелизина® (54%) по сравнению с группой Актилизе® (31%).

Покадровый подсчет TFC в группе Фортелизина® при TIMI 3 равен 35 кадрам, а в группе Актилизе® — 28 кадров ($P = 0,16$; разница статистически недостоверна). Это связано с тем, что процент стеноза в инфаркт-связанной артерии (ИСА) в группе Актилизе® (66%, $p = 0,02$) был достоверно меньше, чем процент стеноза (84%) в группе Фортелизина®.

TFC в группе Фортелизина® при TIMI 2 равен 68 кадрам, а в группе Актилизе® — 57 ($P = 0,04$; разница статистически достоверна). Это коррелирует с процентом стеноза ИСА — 94 и 87% соответственно ($P = 0,07$; разница статистически недостоверна).

TFC и процент стеноза ИСА в группах Фортелизина® и Актилизе® при TIMI 0 был равен 200 кадрам и 100% стеноза.

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности препарата Фортелизин® в сравнении с препаратом Актилизе® показывают их сравнимую эффективность как при болюсном, так и при болюсно-инфузионном введении.

Заключение. Применение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг (2 235 000 МЕ), вводимых болюсно и болюсно + инфузионно в сравнении с применением Актилизе® у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показали сопоставимую эффективность и переносимость исследуемого препарата.

Препарат Фортелизин® был рекомендован исследователями для медицинского применения у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в первые 6 часов от момента возникновения клинической симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркин С.С., Вилькин Я.Ф., Семенов А.М. Рекомбинантная плазмидная ДНК, содержащая последовательность зрелой стафилокиназы *Staphylococcus aureus* с заменами кодонов K74, E75 и R77 на триплеты, кодирующие Ala, штамм *Escherichia coli* MZ09 и способ получения рекомбинантного белка, содержащего последовательность гена зрелой стафилокиназы с заменами кодонов K74, E75 и R77 на триплеты, кодирующие Ala // Заявка № 2010111449/15 (016146) от 26.03.2010 г. Решение о выдаче патента на изобретение от 16.12.2010 г.
- [2] Gulin D.A., Mukhametova L.I., Markin S.S. et al. New thrombolytic agent Fortelysin: kinetics of plasminogen activation and fibrinolysis // VI Moscow International Congress «Biotechnology: State of the Art and Prospects of Development», Moscow, 2011. — P. 28.

CLINICAL TRIAL OF FIBRINSELECTIVE THROMBOLYTIC PHARMACEUTICAL AGENT «FORTELYZIN®» (III PHASE)

S.S. Markin

«SuperGene» LLC

Lujneckaya wh., 6-1, Moscow, Russia, 119270

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trubetskaya str., 8-2, Moscow, Russia, 119991

A.M. Semenov

«SuperGene» LLC

Lujneckaya wh., 6-1, Moscow, Russia, 119270

Peoples' Friendship University of Russia

Mickluho-Maklaya str., 6, Moscow, Russia, 117198

V.A. Markov

Scientific-Research Institute of Cardiology, Siberian Branch

Russian Academy of Medical Sciences

Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012

A.A. Nizov

Ryazan Regional Clinical Hospital

Internacionalnaya str., 3a Ryazan, Russia, 390039

E.A. Ponomarev

City Clinical Hospital of Emergency Care № 25

Zemlyachki str., 74, Volgograd, Russia, 400138

P.A. Lebedev

M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital

Tashkentskaya str., 159, Samara, Russia, 443095

The clinical trial of fibrinselective thrombolytic agent “FORTELYZIN®” (III phase) showed the comparative efficacy and safety with “ACTILYSE®” in patients with acute myocardial infarction and obtained data permitted to recommend it for clinical usage.

Key words: fibrinselective thrombolytic agent, “FORTELYZIN®”, “ACTILYSE®”, efficacy, safety, patients with acute myocardial infarction.