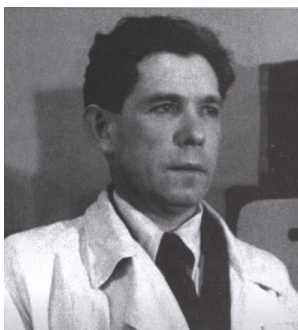


Тромболитические
препараты.

Приоритет отечественных
ученых,
роль Е.И. Чазова.



Кудряшов Б.А.



Андреев Г.В.



Березин И.В.



Мясников А.Л.



Чазов Е.И.



Department of medical history

Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga

Eugene Braunwald

Myocardial reperfusion

For more than three decades in the middle of this century, clinicians and pathologists debated vigorously the role of coronary thrombosis in the cause of most cases of myocardial infarction.¹⁸ However, long before the debate was settled (at least for infarcts presenting with ST-segment elevation), Fletcher et al¹⁹ and Verstraete²⁰ pioneered the use of thrombolytic therapy of AMI in the 1950s and 1960s. In the late 1970s, Chazov and Rentrop and their colleagues^{21,22} ushered in the modern era of management of AMI when they showed with coronary arteriography the successful lysis of coronary thrombi with infusion of streptokinase directly into the occluded coronary artery, thereby limiting infarct size. Shortly thereafter, this therapeutic approach received two enormous boosts. In 1980, DeWood et al²³ showed with coronary angiography that nearly 90% of patients with AMI who presented with ST-segment elevation on the

... В 70-х годах Чазов и Rentrop и соавт. открыли современную эру лечения инфаркта миокарда, когда с помощью коронарной ангиографии показали успешный лизис коронарного тромба фибринолизинем и стрептокиназой соответственно, в окклюзированной коронарной артерии, что привело к уменьшению зоны инфаркта миокарда.



THE LANCET • Vol 352 • November 28, 1998

А.Л. Мясников: «... Е.И. Чазов первый в СССР в клинике применил фибринолитические препараты для лечения эмболий у больных с тромбозами...»

**Мясников
А.Л.**

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Отечественные препараты в
тромболитической терапии острого
коронарного синдрома и ишемического
инсульта

Герасимец Е.А



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
лекарственного препарата для медицинского применения

Номер регистрационного удостоверения:	ЛП-001941
Дата регистрации:	18.12.2012
Дата переоформления регистрационного удостоверения:	24.11.2014
Регистрационное удостоверение выдано:	со сроком действия 5 лет
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:	ООО "СупраГен", Россия 119270, г. Москва, Лужнецкая набережная, д. 6, стр. 1
Торговое наименование лекарственного препарата:	Фортелизин®
Международное непатентованное наименование или химическое (группировочное) наименование лекарственного препарата:	Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы
Лекарственная форма, дозировка (-и):	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг (745 000 ME)
Состав лекарственного средства (качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ):	
Фортеллазе® 5 мг, вспомогательные вещества (L-аргинин 15.0 мг, L-гистидин 2.0 мг, глицин 30.00 мг, повидон 17 20.0 мг, полисорбат 20 0.4 мг)	
Формы выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность):	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг (745 000 ME) (флакон) 5 мг (745 000 ME) x 1 + растворитель - натрия хлорид, 0.9 % (ампула) 5 мл x 1] x 1 (пачка картонная)
Условия отпуска:	По рецепту
Реквизиты нормативной документации:	ЛП 001941-181212

005656



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 30 декабря 2014 г. № 2782-р
МОСКВА

1. Утвердить:

перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год согласно приложению № 1;

перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, согласно приложению № 2;

перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, согласно приложению № 3;

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к распоряжению Правительства
Российской Федерации
от 30 декабря 2014 г. № 2782-р

ПЕРЕЧЕНЬ

жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год

Код АТХ	Анатомо-терапевтическохимическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
B01AD	ферментные препараты	алтеплаза	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		проурокиназа	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАЗРЕШЕНИЕ № 261
на проведение клинических исследований
от 16 мая 2014 г.

Настоящим разрешается проведение клинических исследований
Фортелизин®
(наименование лекарственного средства)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: разработчик лекарственного препарата: ООО «СупраГен», Россия, 119270, г. Москва, Лужнецкая набережная, д. 6, стр. 1.

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг.

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: № ФРИДОМ1 «Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения препарата Фортелизин® (производства ООО «СупраГен») и препарата Метализе® (производства «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ») у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: оценка эффективности и безопасности препарата Фортелизин® при его однократном болюсном введении у пациентов с острым инфарктом миокарда в сравнении с однократным болюсным введением препарата Метализе®.

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: с 16.05.2014 по 01.12.2016 г.

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: 382 пациента.

Перечень медицинских организаций, в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения: согласно приложению №1 на одном листе.

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения клинических исследований.

002034

ClinicalTrials.gov:
Single Bolus Recombinant
Nonimmunogenic Staphylokinase
(FORtelyzin) Versus Single Bolus
Tenecteplase (Metalyse) in STEMI
(FORMAT-1) NCT02301910

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ФРИДОМ 1

Количество больных –	382 человека, по 191 человеку в группах Фортелизин® или Метализе®
Рандомизация –	метод конвертов
Лечение –	АСК, клопидогрел, НФГ (НМГ), Фортелизин® или Метализе®, проведение ЧКВ спасительное или плановое в течение 3-24 ч)
Наблюдение –	30 дней

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Наименование показателя	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	P
Пол, м/ж (%)	146/45 (76/24)	158/33 (83/17)	0,16
Возраст (лет) (M ± SD) min-max	59 ± 10 34-87	60 ± 11 32-92	0,55
Вес (кг) (M ± SD)	84 ± 15	85 ± 15	0,63
Рост (см) (M ± SD)	172 ± 7	171 ± 8	0,79
ИМТ (M ± SD)	29 ± 5	29 ± 5	0,45

ДАННЫЕ АНАМНЕЗА

Наименование показателя	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	P
Инфаркт миокарда, n (%)	23 (12%)	22 (11,5%)	>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 (0,5%)	>0,99

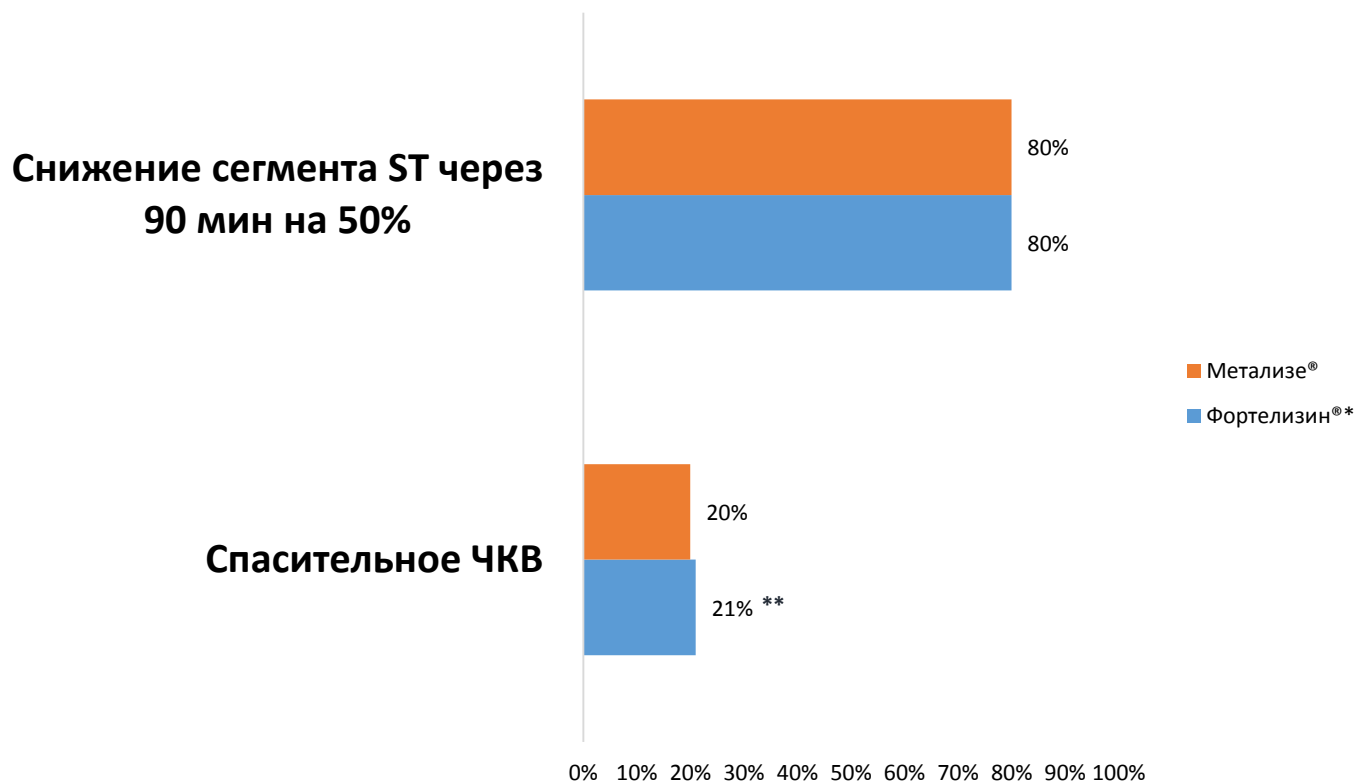
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Наименование показателя		Фортелизин® (n = 190)	Метализе® (n = 191)	P
Локализация ИМ, n (%)				
	передний	81 (42,6%)	87 (45%)	0,68
	нижний	107 (56,3%)	101 (53%)	0,61
	другая	2 (1,1%)	3 (2%)	0,89
СН, n (%)	Killip I	166 (87%)	165 (86%)	>0,99
	Killip II	16 (8,4%)	18 (9,4%)	>0,99
	Killip III	5 (2,6%)	5 (2,6%)	>0,99
	Killip IV	3 (2%)	3 (2%)	>0,99
Шкала Grace, отн. ед. (M ± SD)		138 ± 28	138 ± 29	0,81

ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

Наименование показателя	Фортелизин® (n = 191)	Метализе® (n = 191)	Р
Время «боль-игла», мин (M ± SD) min-max	206 ± 105 40-630	204 ± 90 50-533	0,49
Время от введения препарата до КАГ, ч (M ± SD)	7 ± 2,5	6 ± 3,1	0,12

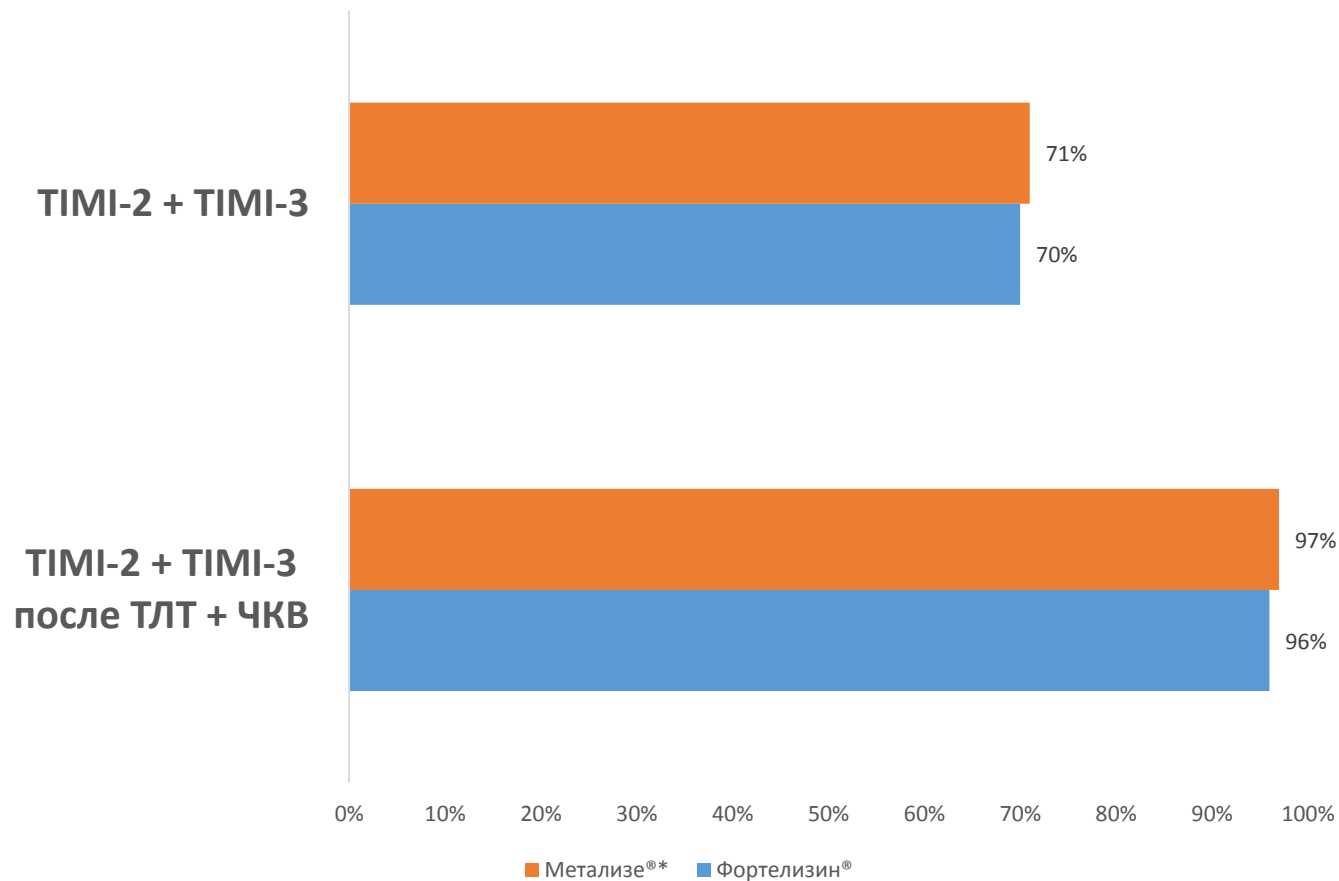
Критерии эффективности по ЭКГ



* У 1 пациента в группе Фортелизина® инфаркт миокарда не сопровождался подъемом сегмента ST

** У 2-х больных с положительной динамикой ЭКГ сохранялся болевой синдром

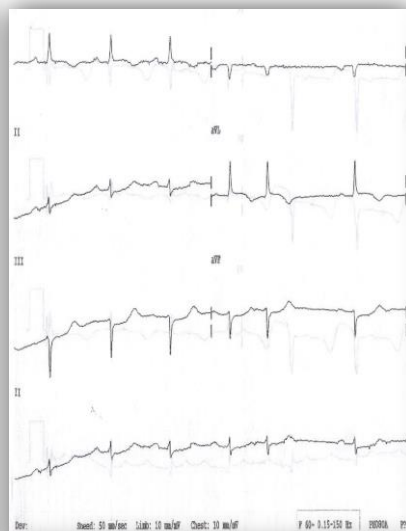
Критерии эффективности по КАГ



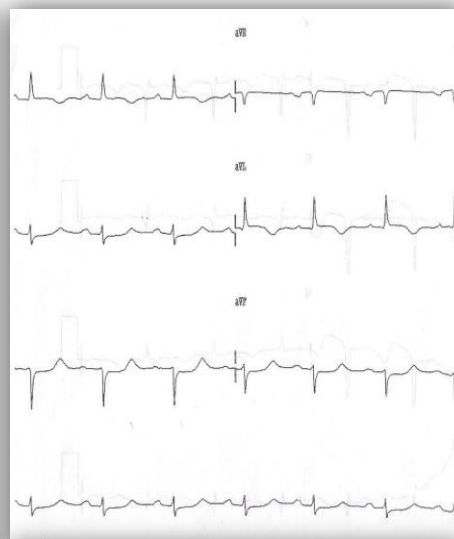
Эффективный тромболизис препаратом Фортелизин® Больной А



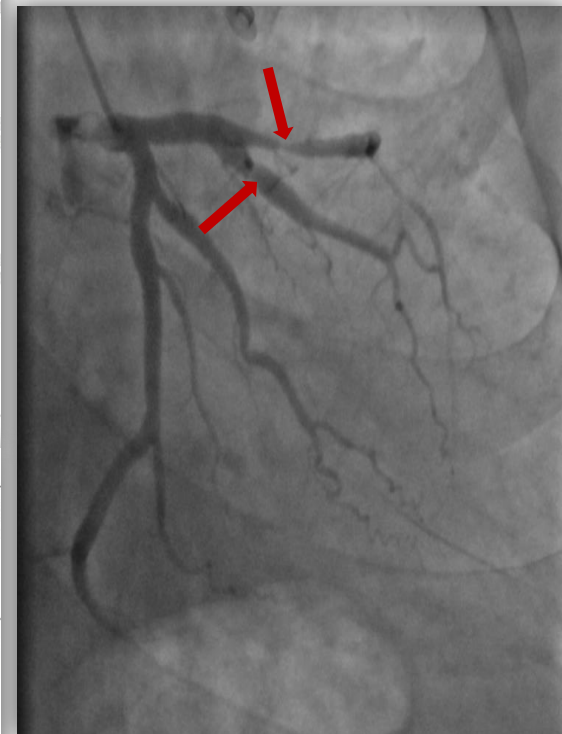
При поступлении



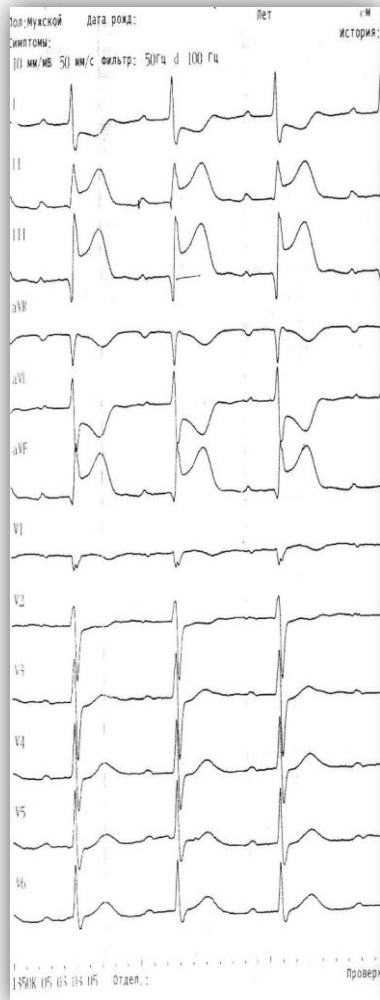
90 мин



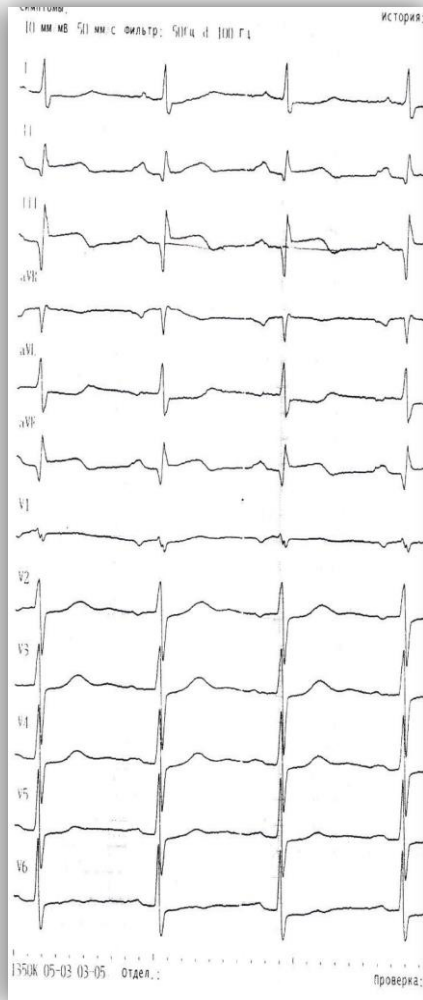
180 мин



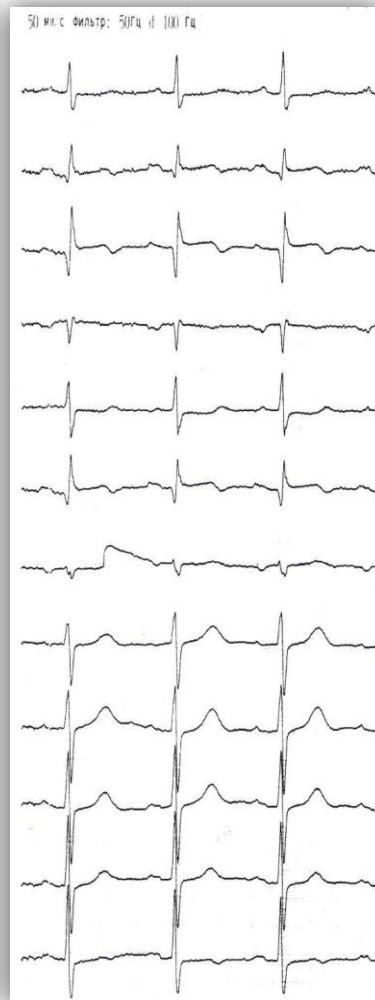
Эффективный тромболизис препаратом Фортелизин® Больной Р



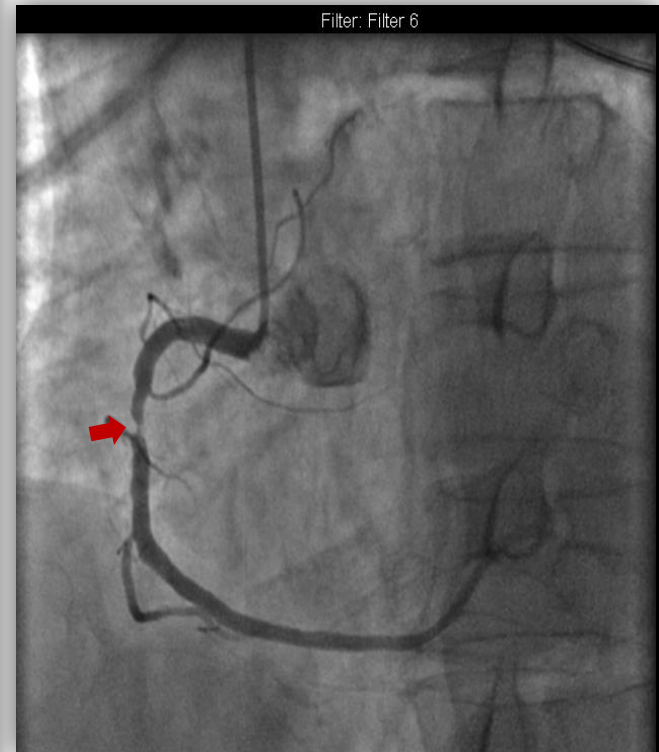
При поступлении



90 минута



180 минут



ВТОРИЧНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Наименование критерия	Фортелизин [®] N = 191	Метализе [®] N = 191	P
Смерть от всех причин, 30 дней, n (%)	7 (3,8%)	7 (3,8%)	>0,99
Смерть от ССЗ 30 дней, n (%)	7 (3,8%)	7 (3,8%)	>0,99
Кардиогенный шок, 30 дней, n (%)	9 (4,7%)	10 (5,3%)	>0,99
Реинфаркт, 30 дней, n (%)	8 (4,2%)	7 (3,8%)	0,79
СН, 30 дней, n (%)	15 (7,9%)	18 (9,4%)	0,71
Повторная реваскуляризация ИСКА, 30 дней, n (%)	2 (1%)	2 (1%)	>0,99
Повторная госпитализация, обусловленная ССЗ в течение 30 дней, n (%)	0	1 (0,5%)	>0,99
Смерть от ССЗ + реинфаркт + шок, %	24 (12,63%)	24 (12,56)	>0,99

Инструкция по медицинскому применению препарата Фортелизин®

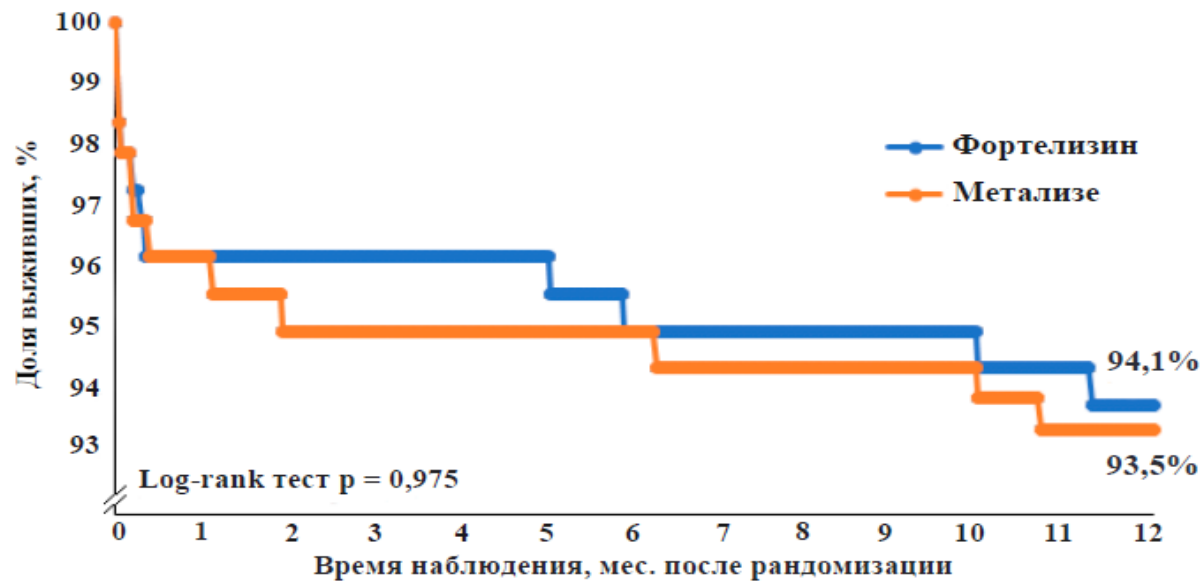
Раздел	Обновление в ИМП
Способ применения и дозы	Однократный болюс , рекомендуемый для применения на догоспитальном этапе.
Показания к применению	Острый инфаркт миокарда в первые 12 часов
Противопоказания	Исключен показатель «Кардиогенный шок»

Однолетние результаты наблюдательного исследования ФРИДОМ 1

Наименование критерия	ФРИДОМ1 Фортелизин® (n = 191) n (%)	ФРИДОМ1 Метализе® (n = 191) n (%)
Однолетний статус пациента	186 (97,4)	185 (96,9)
Статус не известен	5 (2,6)	6 (3,1)
Однолетняя смертность от любой причины	11 (5,9)	12 (6,5)
Однолетняя смертность от ССЗ	10 (5,4)	12 (6,5)
Смертность от любой причины в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)
Смертность от ССЗ в течение 30 дней	7 (3,7)	7 (3,7)
Смертность от любой причины между 30 днем и 1 годом, в том числе:	4 (2,2)	5 (2,7)
- от ССЗ	3 (1,6)	5 (2,7)
- от других причин	1 (0,6)	0 (0)
Однолетняя выживаемость	175 (94,1)	173 (93,5)

*при $p > 0,99$

Однолетняя выживаемость



Количество пациентов на момент наблюдения													
Фортелизин	191	184	184	184	184	183	182	182	182	182	180	177	175
Метализе	191	184	182	182	182	182	181	181	181	181	180	179	173

Вывод

Исследования ФРИДОМ 1 показало

Однолетние результаты показали, что препарат Фортелизин, при его однократном болюсном введении в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела в сочетании с ЧКВ, показали низкую смертность и сравнимую выживаемость в сравнении с препаратом Метализе



Н.К. Боголепов



Е.И. Чазов

В 50-е годы 20-го века Е.И. Чазов совместно с выдающимся отечественным неврологом Н.К. Боголеповым первым в мире применил отечественный фибринолизин (плазмин) у больного с ишемическим инсультом.

ClinicalTrials.gov

Single Bolus Recombinant
Nonimmunogenic Staphylokinase
(Fortelyzin) and Bolus Infusion
Alteplase in Patients With
Ischemic Stroke

FRIDA Stroke

NCT 03151993



РАЗРЕШЕНИЕ № 498

на проведение клинических исследований
от 15 июля 2016 г.

Настоящим разрешается проведение клинических исследований
Фортелизин®
(наименование лекарственного препарата)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

разработчик лекарственного препарата ООО «СупраГен», Россия, 119270, г. Москва, Лужнецкая набережная, д. 6, стр. 1.

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг.

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: «Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения препарата Фортелизин® (производства ООО «СупраГен») и болюсно-инфузионного введения препарата Актилизе® (производства «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ») у пациентов с ишемическим инсультом».

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: оценка эффективности и безопасности препарата Фортелизин® у пациентов с ишемическим инсультом в сравнении с препаратом Актилизе®.

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: с 15.07.2016 по 31.12.2019 г.

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: 336 пациентов.

Перечень медицинских организаций, в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения: согласно приложению №1 на 1 л.

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения
клинических исследований.

004630

Клинического исследования по Протоколу:

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности **однократного болюсного введения** препарата Фортелизин® (производства ООО «СупраГен») и **болюсно-инфузионного введения** препарата Актилизе® (производства «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ») у пациентов с ишемическим инсультом.
FRIDA Stroke.

Исследование

Дизайн	Не меньшей эффективности, по намерению лечить (non-inferiority study,intention to treat)
Количество больных	336 человека, по 168 человек в группах Фортелизин® или Актилизе®
Рандомизация	метод конвертов
Наблюдение	90 дней
Окончание КИ	до 31.12.2019 года

Спасибо за внимание!