

Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА)

© Е.И. ГУСЕВ¹, М.Ю. МАРТЫНОВ^{1, 2}, Н.А. ШАМАЛОВ³, Е.Б. ЯРОВАЯ³, М.П. СЕМЕНОВ⁴, А.М. СЕМЕНОВ^{4, 6}, А.А. ОРЛОВСКИЙ³, В.А. КУЦЕНКО³, А.А. НИКОНОВ¹, С.Б. АКСЕНТЬЕВ⁷, Д.С. ЮНЕВИЧ⁷, А.М. АЛАШЕЕВ⁸, О.В. АНДРОФАГИНА⁹, В.В. БОБКОВ¹⁰, К.В. ХОРОШАВИНА¹⁰, В.И. ГОРБАЧЕВ¹¹, И.В. КОРОБЕЙНИКОВ¹¹, И.В. ГРЕШНОВА¹², А.В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ¹³, У.А. ЕЛЕМАНОВ¹⁴, Н.В. ЖУКОВСКАЯ¹⁵, С.А. ЗАХАРОВ¹⁶, А.Н. ЧИРКОВ¹⁶, Л.Л. КОРСУНСКАЯ¹⁷, В.Н. НЕСТЕРОВА¹⁸, А.А. НИКОНОВА¹, А.А. НИЗОВ¹⁹, А.И. ГИРИВЕНКО¹⁹, Э.А. ПОНОМАРЕВ²⁰, Д.В. ПОПОВ²¹, С.А. ПРИБЫЛОВ²², А.С. СЕМИХИН²³, Л.В. ТИМЧЕНКО²⁴, О.Н. ЖАДАН²⁴, С.А. ФЕДЯНИН²⁵, Ж.Ю. ЧЕФРАНОВА²⁶, Ю.А. ЛЫКОВ²⁶, С.Е. ЧУПРИНА²⁷, А.А. ВОРОБЬЕВ²⁷, А.И. АРЧАКОВ⁵, С.С. МАРКИН^{5, 6}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

³ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия;

⁶ООО «СупраГен», Москва, Россия;

⁷ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия;

⁸ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» Екатеринбург, Россия;

⁹ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» Самара, Россия;

¹⁰ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

¹¹ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия;

¹²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

¹³ООО «Научный центр ЭФИС», Москва, Россия;

¹⁴ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» Калуга, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия;

¹⁷ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», Симферополь, Россия;

¹⁸ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;

¹⁹ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», Рязань, Россия;

²⁰ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград, Россия;

²¹ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

²²БМУ «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

²³ФГБОУ ВО «Московский институт радиозлектроники и автоматики — Российский технологический университет» Москва, Россия;

²⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²⁵КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

²⁶ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия;

²⁷БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы (НС) в сравнении с алтеплазой (А) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в первые 4,5 ч от развития симптомов.

Материал и методы. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании «не меньшей эффективности» в параллельных группах НС и А приняли участие 336 пациентов (по 168 в каждой группе) в первые 4,5 ч ИИ. НС вводилась в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела внутривенно болюсно в течение 10 с, А — болюсно-инфузионно в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в течение 1 ч. Первичной конечной точкой эффективности считался благоприятный исход — 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на 90-й день после введения препаратов. Конечные точки безопасности включали смертность от всех причин на 90-й день, симптомное внутричерепное кровоизлияние и другие серьезные нежелательные явления (СНЯ).

Результаты. К 90-му дню заболевания первичную конечную точку в группе НС достигли 84 (50%) пациента, в группе А — 68 (41%) ($p=0,10$, ОШ=1,47, 95% ДИ=0,93—2,32). Разница между группами НС и А составила 9,5% (95% ДИ= –1,7—20,7), и левая граница 95% ДИ не пересекала границу «не меньшей эффективности» ($p_{\text{не меньшей эффективности}} < 0,0001$). На 90-й день умерли 17 (10%) пациентов в группе НС и 24 (14%) — в группе А ($p=0,32$). Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний была несколько реже в группе НС — 5 (3%) пациентов, в группе А — 13 (8%) ($p=0,087$, ОШ=0,37, 95% ДИ=0,1—1,13). СНЯ в группе НС развились у 22 (13%) пациентов, в группе А — у 37 (22%) ($p=0,044$, ОШ=0,53, 95% ДИ=0,28—0,98).

Заключение. Результаты исследования ФРИДА являются первыми в мире по применению препарата на основе НС у пациентов с ИИ. Показано, что однократное болюсное введение НС в стандартной дозе в 10 мг вне зависимости от массы тела позволяет быстро, эффективно и безопасно проводить тромболитическую терапию у пациентов с ИИ в течение 4,5 ч от начала заболевания. В дальнейших клинических исследованиях НС планируется расширение терапевтического окна в 4,5 ч после появления симптомов у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, неиммуногенная стафилокиназа, алтеплаза.

Информация об авторах:

Гусев Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>
Мартынов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
Шамалов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
Яровая Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>
Семенов М.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>
Семенов А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>
Орловский А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>
Куценко В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>
Никонов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7544-5181>
Аксентьев С.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-0507-520X>
Юневич Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4306-1925>
Алашеев А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>
Андрофагина О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>
Бобков В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9424-2291>
Хорошавина К.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7165-6793>
Горбачев В.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6278-9332>
Коробейников И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>
Грешнова И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>
Добровольский А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9476-0515>
Елеманов У.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7442-5760>
Жуковская Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7434-3044>

Автор, ответственный за переписку: Мартынов М.Ю. — e-mail: m-martin@inbox.ru

Захаров С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0400-196X>
Чирков А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-832X>
Корсунская Л.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Нестерова В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>
Никонова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5221-0478>
Низов А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-4125>
Гиривенко А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6882-7501>
Пономарев Э.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8391-6193>
Попов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-0701>
Прибылов С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2913-493X>
Семихин А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>
Тимченко Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>
Жадан О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6984-5744>
Федянин С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-8465>
Чефранова Ж.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>
Лыков Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4185-5502>
Чуприна С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2103-3771>
Воробьев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8396-9081>
Арчаков А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2290-8090>
Маркин С.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

Как цитировать:

Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Яровая Е.Б., Семенов М.П., Семенов А.М., Орловский А.А., Куценко В.А., Никонов А.А., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С., Алашеев А.М., Андрофагина О.В., Бобков В.В., Хорошавина К.В., Горбачев В.И., Коробейников И.В., Грешнова И.В., Добровольский А.В., Елеманов У.А., Жуковская Н.В., Захаров С.А., Чирков А.Н., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Никонова А.А., Низов А.А., Гиривенко А.И., Пономарев Э.А., Попов Д.В., Прибылов С.А., Семихин А.С., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Федянин С.А., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>

Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results)

© E.I. GUSEV¹, M.YU. MARTYNOV^{1,2}, N.A. SHAMALOV³, E.B. YAROVAYA³, M.P. SEMENOV⁴, A.M. SEMENOV^{4,6}, A.A. ORLOVSKY³, V.A. KUTSENKO³, A.A. NIKONOV¹, S.B. AKSENTIEV⁷, D.S. YUNEVICH⁷, A.M. ALASHEEV⁸, O.V. ANDROFAGINA⁹, V.V. BOBKOV¹⁰, K.V. CHOROSHAVINA¹⁰, V.I. GORBACHEV¹¹, I.V. KORBEINIKOV¹¹, I.V. GRESHNOVA¹², A.V. DOBROVOLSKIY¹³, U.A. ELEMANOV¹⁴, N.V. ZHUKOVSKAYA¹⁵, S.A. ZAKHAROV¹⁶, A.N. CHIRKOV¹⁶, L.L. KORSUNSKAYA¹⁷, V.N. NESTEROVA¹⁸, A.A. NIKONOVA¹, A.A. NIZOV¹⁹, A.I. GIRIVENKO¹⁹, E.A. PONOMAREV²⁰, D.V. POPOV²¹, S.A. PRIBYLOV²², A.S. SEMIKHIN²³, L.V. TIMCHENKO²⁴, O.N. JADAN²⁴, S.A. FEDAYNIN²⁵, ZH.YU. CHEFRANOVA²⁶, YU.A. LYKOV²⁶, S.E. CHUPRINA²⁷, A.A. VOROBEV²⁷, A.I. ARCHAKOV⁵, S.S. MARKIN^{5,6}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁵Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia;

⁶Supergene, LLC, Moscow, Russia;

⁷Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia;

⁸Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia;

⁹Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

¹¹Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

¹²Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

¹³EFIS Research Centre, LLC, Moscow, Russia;

¹⁴Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia;

¹⁵Regional Clinical Hospital of the Leningrad Region, St. Petersburg, Russia;

¹⁶Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia;

¹⁷Simferopol City Clinical Hospital No. 7, Simferopol, Russia;

¹⁸Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁹City Clinical Hospital No. 11, Ryazan, Russia;

²⁰City Clinical Hospital of Emergency No. 25, Volgograd, Russia;

²¹City Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia;

²²Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia;

²³MIREA — Russian Technological University Moscow, Russia;

²⁴Ochapowski Regional Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

²⁵Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

²⁶St. Iosaf's Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia;

²⁷Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

Abstract

Aim of the study. To investigate the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase (NS) compared with alteplase (A) in patients with acute ischemic stroke (AIS) within 4.5 h after symptom onset.

Material and methods. 336 patients with IS within 4.5 h after symptom onset were included in a randomized, open-label, multi-center, parallel-group, non-inferiority comparative trial of NS vs A (168 patients in each group). NS was administered as an intravenous bolus in a dose of 10 mg, regardless of body weight, over 10 s, A was administered as a bolus infusion in a dose of 0.9 mg/kg, maximum 90 mg over 1 hour. The primary efficacy endpoint was a favorable outcome, defined as a modified Rankin scale (mRS) score of 0–1 on day 90. Safety endpoints included all-cause mortality on day 90, symptomatic intracranial haemorrhage, and other serious adverse events (SAEs).

Results. At day 90, 84 (50%) patients reached the primary endpoint (mRS 0-1) in the NS group, 68 (41%) patients — in the A group ($p=0.10$, OR=1.47, 95% CI=0.93–2.32). The difference between groups NS and A was 9.5% (95% CI= –1.7–20.7) and the lower limit of the 95% CI did not cross the margin of non-inferiority ($p_{\text{non-inferiority}} < 0.0001$). There were no significant differences in the frequency of deaths between the groups: on day 90, 17 (10%) patients in the NS group and 24 (14%) in the A group had died ($p=0.32$). There was a trend towards significant differences in the frequency of symptomatic intracranial haemorrhage: NS group — 5 (3%) patients, A group — 13 (8%) patients ($p=0.087$, OR=0.37, 95% CI=0.1–1.13). There were significant differences in the number of patients with SAEs: in the NS group — 22 (13%) patients, in the A group — 37 (22%) patients ($p=0.044$, OR=0.53, 95% CI=0.28–0.98).

Conclusion. The presented results of the FRIDA trial are the first in the world to use a drug based on NS in patients with IS. It has been shown that a single bolus (within 10 s) administration of NS at a standard dose of 10 mg, regardless of body weight, allows to conduct fast, effective and safe thrombolytic therapy in patients with IS within 4.5 h after symptom onset. In further clinical trials of NS, it is planned to expand the therapeutic window beyond 4.5 h after symptom onset in patients with IS.

Keywords: ischemic stroke, thrombolysis, non-immunogenic staphylokinase, alteplase.

Information about the authors:

Gusev E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Martynov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Shamalov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Yarovaya E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Semenov M.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>

Semenov A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>

Orlovsky A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>

Kutsenko V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Nikonov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7544-5181>

Aksentiev S.B. — <https://orcid.org/0000-0002-0507-520X>

Yunevich D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4306-1925>

Alashev A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

Androfagina O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>

Bobkov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9424-2291>

Choroshavina K.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7165-6793>

Gorbachev V.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6278-9332>

Korobeynikov I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Greshnova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>

Dobrovolskiy A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9476-0515>

Elemanov U.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7442-5760>

Zhukovskaya N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7434-3044>

Corresponding author: Martynov M.Yu. — e-mail: m-martin@inbox.ru

Zakharov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0400-196X>

Chirkov A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-832X>

Korsunskaya L.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

Nesterova V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>

Nikonova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5221-0478>

Nizov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-4125>

Girivenko A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6882-7501>

Ponomarev E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8391-6193>

Popov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-0701>

Pribylov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2913-493X>

Semikhin A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0560-5589>

Timchenko L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>

Jadan O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6984-5744>

Fedyanin S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-8465>

Chefranova Zh.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>

Lykov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4185-5502>

Chuprina S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2103-3771>

Vorobev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8396-9081>

Archakov A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2290-8090>

Markin S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

To cite this article:

Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, Yarovaya EB, Semenov MP, Semenov AM, Orlovsky AA, Kutsenko VA, Nikonov AA, Aksentiev SB, Yunevich DS, Alashev AM, Androfagina OV, Bobkov VV, Choroshavina KV, Gorbachev VI, Korobeynikov IV, Greshnova IV, Dobrovolskiy AV, Elemanov UA, Zhukovskaya NV, Zakharov SA, Chirkov AN, Korsunskaya LL, Nesterova VN, Nikonova AA, Nizov AA, Girivenko AI, Ponomarev EA, Popov DV, Pribylov SA, Semikhin AS, Timchenko LV, Jadan ON, Fedyanin SA, Chefranova ZhYu, Lykov YuA, Chuprina SE, Vorobev AA, Archakov AI, Markin SS. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):56–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире [1]. Тромболитическая терапия (ТЛТ) является главным направлением восстановления церебрального кровотока в первые 4,5 ч ИИ [2]. Основным препаратом для восстановления кровотока при ИИ является рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (алтеплаза, А) [3]. Несмотря на высокую эффективность, А имеет ряд особенностей: необходимость подбора дозы с учетом веса больного, капельное введение на протяжении 1 ч, относительно невысокая фибринселективность и связанное с этим системное влияние на гемостаз с увеличением риска геморрагических осложнений (ГО) [4]. Кроме этого, в экспериментальных исследованиях установлено, что высокие концентрации экзогенного тканевого активатора плазминогена во время ТЛТ могут способствовать повреждению нейронов и глии [5]. Все это обуславливает важность создания более совершенных тромболитических препаратов, основными критериями которых являются болюсное введение, применение одной стандартной дозы вне зависимости от веса больного, высокая фибринселективность и соответственно малое/отсутствующее системное влияние на гемостаз и низкий риск ГО [6].

Одним из таких препаратов является стафилокиназа, относящаяся к группе внешних (экзогенных) активаторов плазминогена [7]. Стафилокиназа была выделена из *Staphylococcus aureus*, и ее фибринолитический эффект был установлен в 1948 г. [8]. Выраженное фибринселективное действие стафилокиназы обусловлено ее взаимодействием только с γ -модификацией плазминогена, которая находится в тромбе [9]. Дополнительный вклад в фибринселективность стафилокиназы вносит значительно более высокая скорость нейтритализации комплекса плазмин—стафилокиназа α 2-антиплазмином в плазме, чем на поверхности тромба [10].

После клонирования гена [11, 12] действие рекомбинантной стафилокиназы было изучено в экспериментальных и клинических исследованиях, в которых была установлена ее не меньшая эффективность, по сравнению с А, в уменьшении очага ишемии при экспериментальном ИИ [13] и в восстановлении кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [14]. При ОИМ у пациентов, пролеченных рекомбинантной стафилокиназой, наблюдалась более высокая частота реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии, чем в группе А, однако после введения стафилокиназы образовывались нейтрализующие антистафилокиназные антитела [14], что препятствовало ее широкому применению.

В 2012 г. была запатентована (патент RU 2448158 С1, 20.04.12) новая форма рекомбинантной стафилокиназы — неиммуногенная стафилокиназа (НС). В иммунодоминантной области рекомбинантной стафилокиназы были заменены 3 аминокислоты, что позволило значительно уменьшить ее иммуногенность, снизить более чем в 200 раз титры нейтрализующих антистафилокиназных антител, определенных тест-системой, разработанной в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН на основе метода непрямого твердофазного иммуноферментного анализа [15]. Кроме этого, модификация трехмерной структуры стафилокиназы привела к увеличению скорости образования ее комплекса с плазминогеном по сравнению с таким же взаимодействием плазминогена с рекомбинантной стафилокиназой [16]. В России препарат НС был зарегистрирован в 2012 г. с торговым наименованием Фортелизин (МНН/химическое наименование —

рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы).

В многоцентровом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании НС и тенектеплазы (Т) у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) ФРИДОМ1 было показано, что однократное внутривенное болюсное введение НС в дозе 15 мг независимо от массы тела сопровождалось аналогичной частотой достижения реперфузии, как и в группе Т, и одновременно меньшим количеством малых кровотечений, отсутствием геморрагического инсульта и нейтрализующих антистафилокиназных антител [17]. Полученные результаты обусловили возможность изучения эффективности и безопасности НС в сравнении с А у пациентов с ИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности НС в сравнении с А у пациентов с ИИ в первые 4,5 ч от развития симптомов.

Материал и методы

Протокол открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах не меньшей эффективности НС и А у пациентов с ИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов — ФРИДА (Фортелизин в Рандомизированном Исследовании в сравнении с Актилизе) с дополнениями был одобрен Минздравом России и Советом по этике Минздрава России, локальными этическими комитетами клинических центров и полностью соответствовал действующему российскому законодательству, принципам надлежащей клинической практики (ICH GCP) и нормам Хельсинкской декларации (разрешение Минздрава России №498 от 15.07.16). Исследование было зарегистрировано в Минздраве России (www.rosminzdarv.ru/documents) и на сайте <https://clinicaltrials.gov> (NCT03151993). Включение пациентов в исследование осуществлялось методом блочной рандомизации (84 блока, размер блока 4). В пределах блока в различной последовательности проводилось случайное распределение препаратов — по 2 НС и 2 А. Клинические центры получали конверты с рандомизационными номерами в порядке очередности их включения в исследование.

Исследование ФРИДА было запланировано как исследование «не меньшей эффективности» («non-inferiority»). Расчет размера выборки для определения границы «не меньшей эффективности» был подробно описан ранее [18]. В исследовании приняли участие 336 пациентов (168 — группа А и 168 — группа НС). В первоначальной версии протокола включение в исследование проводилось согласно показаниям к применению А в первые 4,5 ч ИИ. В обновленной версии протокола в исследование включали всех пациентов в возрасте от 18 лет и старше, также был исключен нижний предел границы шкале инсульта Американского института здоровья (NIHSS), т.е. включались пациенты с ИИ легкой степени тяжести (NIHSS \leq 4). Данные изменения были внесены в соответствии с обновленными международными клиническими рекомендациями [2]. НС вводилась в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела внутривенно болюсно в течение 10 с, А вводилась согласно инструкции по медицинскому применению.

Критериями включения и невключения в исследование явились показание и противопоказание для проведения ТЛТ по поводу острого ишемического инсульта [18].

Первый пациент был включен в исследование 18.03.17, последний — 23.03.19. Перед включением в исследование каждый пациент или его законные представители подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. В случаях, когда состояние пациента не позволяло ему выразить свою волю и законный представитель отсутствовал, а необходимость лечения была неотложной, вопрос о медицинском вмешательстве в интересах пациента и включении его в исследование решал консилиум, а при невозможности собрать консилиум — непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением главного исследователя, должностных лиц клинического центра и законного представителя.

Первичной конечной точкой эффективности считался благоприятный исход (0—1 балл) по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на 90-й день после введения препаратов. В качестве вторичной конечной точки эффективности был принят комбинированный показатель, который определялся на 90-й день как 0—1 балл по mRS, 0—1 балл по NIHSS и 95 баллов и выше по индексу Бартел. Дополнительными вторичными конечными точками эффективности считались показатели NIHSS через 24 ч и на 90-й день. Оценка 0—2 балла по mRS на 90-й день была включена в ретроспективный *post hoc* анализ конечных точек. Конечные точки безопасности включали смертность на 90-й день, все случаи внутричерепных кровоизлияний и другие серьезные нежелательные явления (СНЯ). Симптомное внутричерепное кровоизлияние определялось как любое кровоизлияние с неврологическим ухудшением (увеличение значения NIHSS на ≥ 4 балла от начального или от самого низкого значения в первые 7 дней) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти. Кроме того, кровоизлияние должно было быть определено как преобладающая причина неврологического ухудшения [19].

Для статистического анализа данных использовали статистическую среду R 3.5.1. Непрерывные переменные

представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, если непараметрический коэффициент асимметрии Пирсона был $< 0,2$. В остальных случаях для непрерывных переменных приводились медиана и интерквартильный размах (25%—75%). Качественные показатели описывались абсолютными и относительными частотами. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна—Уитни. Для анализа повторных измерений применяли WTS-критерий, основанный на вычислении статистики Вальда [20]. В этом анализе при проведении межгрупповых множественных сравнений показателей учитывалась поправка Холма—Бонферрони. Связь между категориальными признаками рассчитывалась по таблицам сопряженности 2×2 с вычислением отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Гипотеза о не меньшей эффективности проверялась с помощью *t*-теста Уэлча. Анализ выживаемости проводился на основании метода Каплана—Мейера. Сравнение кривых выживаемости для двух изучаемых препаратов проведено с применением Log-рангового критерия. Уровень значимости при проверке каждой из статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Обе группы были полностью сопоставимы по демографическим показателям и сопутствующим заболеваниям (табл. 1), тяжести состояния при поступлении, локализации очага, классификации инсульта по TOAST и времени до начала ТЛТ (табл. 2). Распределение подтипов ИИ по классификации TOAST в целом соответствовало ранее проведенным исследованиям в Европе и США [21].

В первые 3 ч ИИ ТЛТ в группе НС была проведена 85 (51%) пациентам, в группе А — 84 (50%). Количество дней в стационаре статистически значимо не различалось между группами НС и А и составило соответственно $16,0 \pm 7,5$ и $15,5 \pm 5,8$.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных при поступлении

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients at admission

Показатель	НС (n=168)	А (n=168)
Пол, м/ж, n (%)	106 (64)/62 (36)	112 (67)/56 (33)
Возраст, годы, $M \pm SD$	64,4 \pm 9,6	64,6 \pm 10,6
Вес, кг, Me [Q ₁ —Q ₃]	80 [74—90]	80 [75—90]
Индекс массы тела, Me [Q ₁ —Q ₃]	27,1 [27,7—30,6]	27,5 [25,1—30,9]
Артериальная гипертония, n (%)	159 (95)	159 (95)
Сахарный диабет, n (%)	16 (10)	21 (13)
Гиперлипидемия, n (%)	33 (20)	40 (24)
Курение, n (%)	44 (26)	43 (26)
Инсульт, n (%)	22 (13)	23 (14)
ТИА, n (%)	2 (1)	4 (2)
Инсульт у родственников, n (%)	8 (5)	7 (4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	63 (38)	54 (32)
Инфаркт миокарда, n (%)	19 (11)	11 (7)
Мерцательная аритмия, n (%)	65 (39)	52 (31)
Пролапс митрального клапана, n (%)	8 (5)	0 (—)
Исходное САД, мм рт.ст., $M \pm SD$	156 \pm 18	157 \pm 19
Исходное ДАД, мм рт.ст., $M \pm SD$	89 \pm 11	90 \pm 10
Исходная ЧСС, в 1 мин, $M \pm SD$	79 \pm 13	80 \pm 14
Исходный уровень глюкозы в крови, ммоль/л, Me [Q ₁ —Q ₃]	6,2 [5—8]	6,2 [5—8]
Тромбоциты, 100 тыс/мкл, $M \pm SD$	218 \pm 70	211 \pm 63

Таблица 2. Распределение пациентов по тяжести, локализации и подтипу ИИ и времени до начала ТЛТ

Table 2. Distribution of patients by severity, localization and subtype of IS and time before the start of TLT

Показатель	НС (n=168)	А (n=168)
Тяжесть состояния пациентов при поступлении, баллы, Ме [Q ₁ —Q ₃]		
NIHSS до ТЛТ	11 [8—14]	11 [8—16]
mRS до ТЛТ	4 [4—5]	4 [4—5]
ASPECTS до ТЛТ	10 [10—10] (n=154)	10 [9—10] (n=151)
Локализация очага ИИ, n (%)		
правая средняя мозговая артерия	74 (44)	63 (38)
левая средняя мозговая артерия	80 (48)	88 (52)
вертебрально-базиллярная система	14 (8)	17 (10)
Подтип ИИ (классификация TOAST), n (%)		
атеротромботический	44 (26)	48 (29)
кардиоэмболический	60 (36)	54 (32)
неуточненный	58 (35)	55 (33)
лакунарный	6 (4)	11 (7)
Время от начала симптомов до лечения, ч, M±SD		
0—4,5	2,9±0,8	2,9±0,7
<3	2,3±0,5	2,3±0,4
3—4,5	3,5±0,4	3,5±0,4

Таблица 3. Результаты оценки эффективности и безопасности лечения

Table 3. Results of evaluation of the effectiveness and safety of treatment

Показатель	НС (n=168)	А (n=168)
Результаты эффективности лечения		
mRS 0-1 на 90-й день, n (%)	84 (50)	68 (41)*
mRS 0-1, NIHSS 0-1 и индекс Бартел ≥95 на 90-й день, n (%)	59 (35)	52 (31)
NIHSS через 24 ч, Ме [Q ₁ —Q ₃]	6 [3—11]	6 [3—12]
NIHSS на 90-й день, баллы, Ме [Q ₁ —Q ₃]	2 [1—5]	2 [1—5]
mRS 0-2 на 90-й день, n (%)	115/168 (68)	105/168 (63)
Результаты безопасности лечения		
смертность на 90-й день, n (%)	17 (10)	24 (14)
внутричерепное кровоизлияние, n (%)	31 (19)	28 (17)
симптомное внутричерепное кровоизлияние, n (%)	5 (3)	13 (8)*

Примечание. * — тенденция к достоверным различиям при $p < 0,10$.

Note. * — tendency to significant differences at $p < 0,10$.

Первичная и вторичная конечные точки и дополнительный критерий эффективности

На 90-й день от введения препарата первичной конечной точки в группе НС достигли 84 (50%) пациента, в группе А — 68 (41%) (тенденция к достоверным различиям при $p = 0,10$, ОШ=1,47, 95% ДИ=0,93—2,32) (табл. 3). Различий в частоте достижения вторичной комбинированной конечной точки (90-й день) и дополнительного критерия эффективности (сумма баллов по NIHSS через 24 ч и 90 дней) не отмечено ($p = 0,25$). Различий в выживаемости к 90-му дню между группами также не установлено (рис. 1).

При анализе связи между патогенетическим подтипом инсульта и эффективностью ТЛТ отмечена тенденция к более высокой эффективности НС по сравнению с А в частоте достижения первичной конечной точки у пациентов с неатеротромботическим инсультом (в анализ включены только пациенты с кардиоэмболическим, лакунарным и неустановленным подтипом ИИ). В группе НС первич-

ная конечная точка была достигнута у 63 из 124 пациентов, в то время как в группе А — у 46 из 120 ($p = 0,054$, ОШ=1,66, 95% ДИ=0,97—2,86) (табл. 4).

Разница в частоте благоприятных исходов между группами НС и А согласно распределению баллов по mRS на 90-й день составила 9,5% (95% ДИ= -1,7—20,7), левая граница 95% ДИ не пересекала границу «не меньшей эффективности» ($p_{\text{«не меньшей эффективности»}} < 0,0001$; рис. 2), не достигая всего 1,7% границы большей эффективности НС (superiority) в сравнении с А.

Критерии безопасности

При оценке критериев безопасности достоверные различия между группами отмечались в частоте СНЯ: в группе НС число пациентов с СНЯ составило 22 (13%), в группе А — 37 (22%) ($p = 0,044$, ОШ=0,53, 95% ДИ=0,28—0,98). Также отмечена тенденция к достоверным различиям в частоте симптомного внутричерепного кровоизлияния: группа НС — 5 (3%) пациентов, группа А — 13 (8%) ($p = 0,087$,

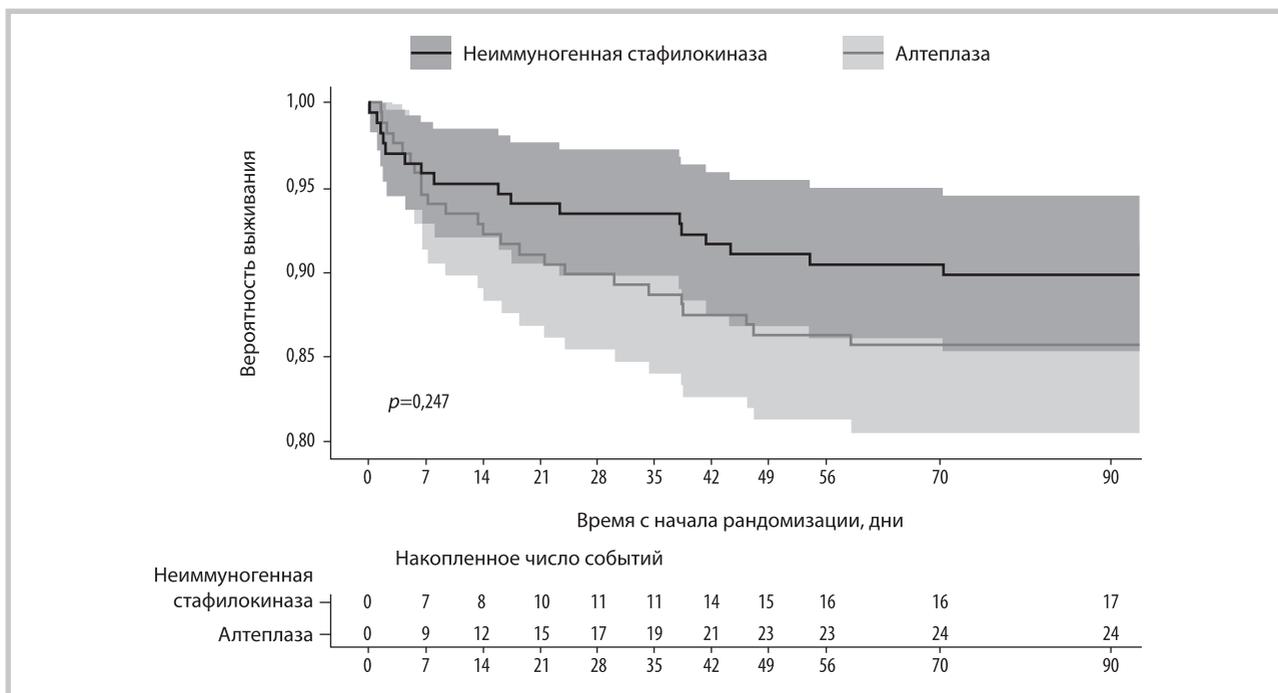


Рис. 1. Выживаемость к 90-му дню после инсульта.

Fig. 1. Survival at 90 days after stroke.

Таблица 4. Результаты эффективности лечения в зависимости от подтипа ИИ, n (%)

Table 4. Results of treatment effectiveness depending on the subtype of IS, n (%)

mRS 0-1 на 90-й день	НС	А	ОШ (95% ДИ)	p
Атеротромботический	21 (48%) n=44	22 (46%) n=48	1,08 (0,44—2,65)	1,0
Кардиоэмболический	26 (43%) n=60	17 (32%) n=54	1,66 (0,72—3,87)	0,25
Неуточненный	31 (53%) n=58	22 (40%) n=55	1,71 (0,77—3,89)	0,19
Лакунарный	6 (100%) n=6	7 (64%) n=11	—	0,24
Кардиоэмболический + неуточненный + лакунарный	63 (51%) n=124	46 (38%) n=120	1,66 (0,97—2,86)	0,054

ОШ=0,37, 95% ДИ=0,1—1,13). В первые 3 ч частота симптомного внутричерепного кровоизлияния в группе НС составила 4% (3 случая на 85 пациентов), в группе А — 7% (5 случаев на 84 пациента). В интервале от 3 до 4,5 ч частота симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе НС составила 2% (2 из 83), в группе А — 10% (8 из 84); (тенденция к достоверным различиям при $p=0,099$; ОШ=0,24, 95% ДИ=0,02—1,24). Различий частоты больших, средних и малых кровотоков по классификации ТИМІ и частоты летальных исходов между группами не выявлено. Отек головного мозга с дислокацией срединных структур несколько реже наблюдался в группе НС, чем в группе А (7 и 14 пациентов соответственно, $p=0,17$).

Фибринселективность

Важной особенностью НС было ее выраженное фибринселективное действие, что подтверждалось различием в динамике изменения уровня фибриногена меж-

ду группами НС и А. Концентрация фибриногена в крови до ТЛТ статистически значимо не различалась между группами и в среднем составила в группе НС 3,24 г/л и в группе А 3,22 г/л ($p=0,36$). Начиная с 6-го часа после ТЛТ и практически в течение суток (до 28 ч) в каждый момент наблюдения выявлено статистически значимое снижение содержания фибриногена в группе А в сравнении с группой НС (рис. 3). При этом на 7-е сутки после ТЛТ и при выписке уровень фибриногена между группами не различался ($p=0,38$ и $p=0,68$ соответственно).

Обсуждение и заключение

Результаты настоящего исследования являются первыми данными в мире об использовании препарата на основе стафилокиназы у пациентов с ИИ. Стафилокиназа относится к внешним активаторам плазминогена, особенностью которых является иммуногенность. Ее преодоление

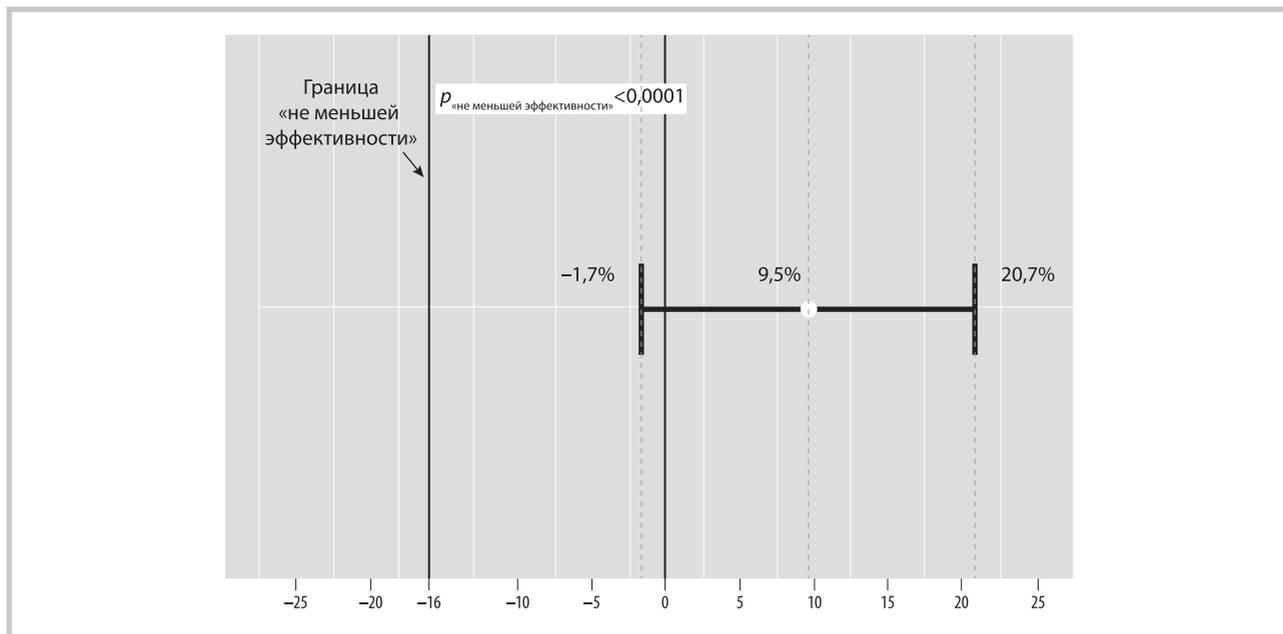


Рис. 2. Гипотеза «не меньшей эффективности» НС в сравнении с А.

Fig. 2. The hypothesis of «non-inferiority» of NS in comparison with A.

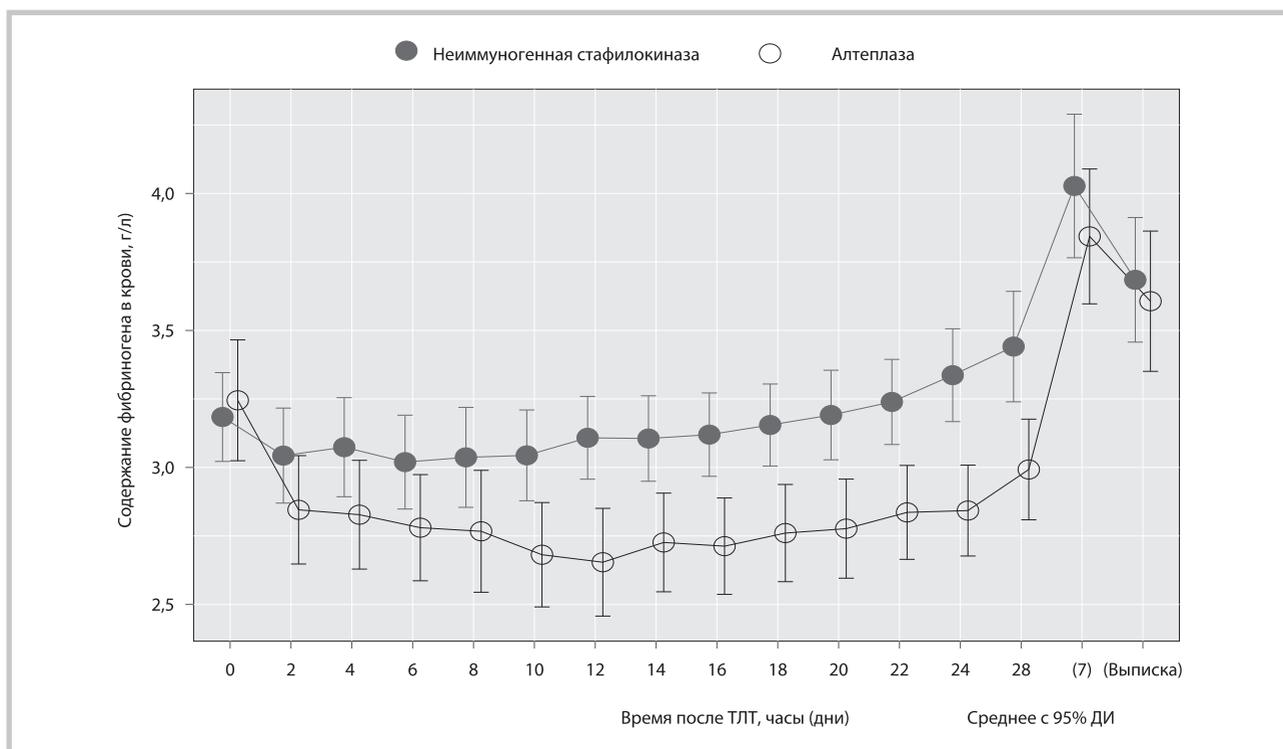


Рис. 3. Динамика содержания фибриногена в крови после ТЛТ.

Fig. 3. Dynamics of fibrinogen content in blood after TLT.

в ряде случаев является сложной задачей, так как уменьшение/устранение иммунодоминантных областей может приводить к нестабильности молекулы и снижению ее фибринолитической активности [22]. НС имеет в этом плане принципиальные отличия: замена 3 аминокислот в им-

мунодоминантной области позволила снизить титры нейтрализующих антистафилокиназных антител по сравнению с другими вариантами рекомбинантной стафилокиназы и одновременно увеличить скорость образования ее комплекса с плазминогеном. Так, титр антистафилокиназ-

ных антител к НС на 30-й день после ее введения составил $<0,3$ мкг/мл и был в 25—135 раз ниже по сравнению с вариантами стафилокиназы SakSTAR.M38, SakSTAR.M89 и SakSTAR [22, 23].

При оценке эффективности НС на основании первичной и вторичной конечных точек и дополнительного критерия было показано, что НС не уступала по эффективности А, более того, имела тенденция к большей эффективности НС, особенно при анализе с учетом веса больного и подтипа инсульта по классификации TOAST. НС на 9,5% превосходила границу не меньшей эффективности («non-inferiority») по первичной конечной точке (mRS 0—1 балл) 50 и 40,5%, не достигая всего 1,7% границы большей эффективности («superiority») в сравнении с А.

Другой важной особенностью НС была безопасность применения. В группе НС частота СНЯ была достоверно меньше, чем в группе А. НС также имела тенденцию к меньшему, по сравнению с А, количеству смертельных исходов (к 90-му дню) — 10 и 14% и симптомной геморрагической трансформации — 3 и 8%.

Чрезвычайно важным положительным свойством НС является выраженное фибринселективное действие, что проявлялось сохранением достоверно более высокого уровня фибриногена в первые 28 ч после ТЛТ. Полученные результаты коррелируют с многоцентровым исследованием, в котором также был показан фибринселективный эффект НС при ОИМпСТ. НС приводит к минимальному снижению уровня фибриногена крови по сравнению с другими тромболитическими препаратами, включая Т [17], которая на текущий момент является наиболее фибринселективным препаратом из производных r-tPA. Важно отметить, что избирательность действия стафилокиназы касается не только фибриногена, но и других звеньев гемостаза. По данным К. Okada и соавт. [24], назначение ремобинантной стафилокиназы Sak42D сопровождалось достоверно менее выраженным повышением уровня фибрино-

пептида и комплекса тромбин-антитромбин III по сравнению с алтеплазой у пациентов с инфарктом миокарда. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают чрезвычайно высокую избирательность действия стафилокиназы и отсутствие системной активации гемостаза при ее применении.

Также необходимо отметить более эффективное действие НС у пациентов с неатеротромботическим инсультом. Это может быть связано с особенностями активации стафилокиназы на тромбе [9, 25] и строения тромба [26]. Так, R. Khismatullin и соавт. [27] было показано, что тромбы при кардиоэмболическом подтипе ИИ имеют большее содержание фибрина по сравнению с тромбами при атеротромботическом подтипе ИИ — 23 и 13% ($p=0,034$) соответственно, что может обуславливать большую эффективность НС при неатеротромботическом варианте ИИ, как это было показано в исследовании ФРИДА.

Особенность введения и дозирования НС также можно отнести к ее безусловным преимуществам. Однократное болюсное введение НС в стандартной дозе 10 мг вне зависимости от массы тела позволяет быстро проводить ТЛТ, особенно в условиях приближения к верхней временной границе в 4,5 ч и избежать ошибок при определении дозы препарата с учетом массы тела.

В перспективе НС может быть использована на догоспитальном этапе в машинах скорой медицинской помощи, оснащенных КТ, что может сдвинуть временные границы проведения ТЛТ и одновременно увеличить частоту и эффективность ТЛТ при ИИ, как это уже было сделано при лечении пациентов с ОИМпСТ на догоспитальном этапе в условиях СМП. В дальнейших клинических исследованиях НС планируется расширение терапевтического окна в 4,5 ч после появления симптомов у пациентов с ИИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-179. <https://doi.org/10.1159/000506396>
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD000213. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
4. Absar S, Gupta N, Nahar K, Ahsan F. Engineering of plasminogen activators for targeting to thrombus and heightening thrombolytic efficacy. *J Thromb Haemost*. 2015;13(9):1545-1556. <https://doi.org/10.1111/jth.13033>
5. Lesept F, Chevilly A, Jezequel J, et al. Tissue-type plasminogen activator controls neuronal death by raising surface dynamics of extrasynaptic NMDA receptors. *Cell Death Dis*. 2016;7(11):e2466. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.279>
6. Mican J, Toul M, Bednar D, Damborsky J. Structural biology and protein engineering of thrombolytics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:917-938. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.023>
7. Nedaeinia R, Faraji H, Javanmard SH, et al. Bacterial staphylokinase as a promising third-generation drug in the treatment for vascular occlusion. *Mol Biol Rep*. 2020;47(1):819-841. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05167-x>
8. Lack CH. Staphylokinase: an activator of plasma protease. *Nature*. 1948;161(4093):559. <https://doi.org/10.1038/161559b0>
9. Sakharov DV, Lijnen HR, Rijken DC. Interactions between staphylokinase, plasmin(ogen), and fibrin. Staphylokinase discriminates between free plasminogen and plasminogen bound to partially degraded fibrin. *J Biol Chem*. 1996;271(44):27912-27918. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.44.27912>
10. Lijnen HR, Van Hoef B, Matsuo O, Collen D. On the molecular interactions between plasminogen-staphylokinase, alpha 2-antiplasmin and fibrin. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1118(2):144-148. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(92\)90142-z](https://doi.org/10.1016/0167-4838(92)90142-z)
11. Sako T, Sawaki S, Sakurai T, et al. Cloning and expression of the staphylokinase gene of *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*. *Mol Gen Genet*. 1983;190(2):271-277. <https://doi.org/10.1007/bf00330650>
12. Sako T. Immediate entrance to the export pathway after synthesis as a requirement for export of the Sak gene product in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1986;167(3):850-854. <https://doi.org/10.1128/jb.167.3.850-854.1986>

13. Vanderschueren S, Van Vlaenderen I, Collen D. Intravenous thrombolysis with recombinant staphylokinase versus tissue-type plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model. *Stroke*. 1997;28(9):1783-1788. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.9.1783>
14. Vanderschueren S, Barrios L, Kerdsinchai P, et al. A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. The STAR Trial Group. *Circulation*. 1995;92(8):2044-2049. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2044>
15. 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;1:105-110. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinolytic agent FORTELYZIN (III Phase). *Rudn J Med*. 2012;1:105-110. (In Russ.).
16. Гулин Д.А., Мухаметова Л.И., Маркин С.С. и др. Новый тромболитический агент Фортелизин: кинетика активации плазминогена и фибринолиза. VI Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития». М., 2011;272. Gulina DA, Mukhametova LI, Markin SS, 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;272. (In Russ.).
17. 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 ФРИДОМ I. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):110-116. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin in comparison with Metalyse for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM I. *Russ J Cardiol*. 2018;23:110-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>
18. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al.; 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. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721-728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6)
19. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
20. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: an R software package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. *J Stat Softw*. 2012;50(12):1-23. <https://doi.org/10.18637/jss.v050.i12>
21. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, et al; NINDS SiGN Study. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014;83(18):1653-1660. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000942>
22. Collen D, Stockx L, Lacroix H, et al. Recombinant staphylokinase variants with altered immunoreactivity. IV: Identification of variants with reduced antibody induction but intact potency. *Circulation*. 1997;95(2):463-472. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.463>
23. Collen D, Moreau H, Stockx L, Vanderschueren S. Recombinant staphylokinase variants with altered immunoreactivity. II: Thrombolytic properties and antibody induction. *Circulation*. 1996;94(2):207-216. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.2.207>
24. Okada K, Lijnen HR, Moreau H, Vanderschueren S, Collen D. Procoagulant properties of intravenous staphylokinase versus tissue-type plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 1996;76(6):857-859.
25. Silence K, Collen D, Lijnen HR. Interaction between staphylokinase, plasmin(ogen), and alpha 2-antiplasmin. Recycling of staphylokinase after neutralization of the plasmin-staphylokinase complex by alpha 2-antiplasmin. *J Biol Chem*. 1993;268(13):9811-9816. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)98419-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)98419-X)
26. Staessens S, Denorme F, Francois O, et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica*. 2020;105(2):498-507. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219881>
27. Khismatullin RR, Nagaswami C, Shakirova AZ, et al. Quantitative morphology of cerebral thrombi related to intravital contraction and clinical features of ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51(12):3640-3650. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031559>

Поступила 28.04.2022

Received 28.04.2022

Принята к печати 16.05.2022

Accepted 16.05.2022