

УДК 615.03:57.081:57.084.1



Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом

С.В. Иванов^{1,2}, И.П. Белецкий³, М.В. Захарова⁴, Э.А. Пономарев^{5,6}, Ж.Ю. Чефранова⁷,
С.Л. Константинов⁸, Г.И. Стрябкова⁸, Ю.А. Лыков⁸, У.А. Елеманов⁹, С.Е. Чуприна¹⁰, С.С. Маркин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
Россия, 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8

² Общество с ограниченной ответственностью «СупраГен»,
Россия, 119270, г. Москва, Лужнецкая наб., д. 6 стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук,
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» Российской академии наук,
Россия, 142290, г. Пущино, пр. Науки, д. 5

⁵ Государственное учреждение здравоохранения

«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»,
Россия, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 74

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

⁸ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калужской области

«Калужская областная клиническая больница»,
Россия, 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1

¹⁰ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области

«Воронежская областная клиническая больница № 1»,
Россия, 394066, г. Воронеж, Московский пр-кт, д. 151

E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Получена 15.04.2025

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 15.08.2025

Цель. Исследовать фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ОИМнST) электрокардиограммы и у пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено у 50 пациентов с ОИМнST после однократного внутривенного введения препарата неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг и у 50 пациентов с ишемическим инсультом после однократного внутривенного введения препарата в дозе 10 мг. Определялись основные фармакокинетические параметры — период полувыведения, начальная концентрация, объём распределения, клиренс, а также площадь под фармакокинетической кривой.

Для цитирования: С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Ж.Ю. Чефранова, С.Л. Константинов, Г.И. Стрябкова, Ю.А. Лыков, У.А. Елеманов, С.Е. Чуприна, С.С. Маркин. Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):415-428. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428

© С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Ж.Ю. Чефранова, С.Л. Константинов, Г.И. Стрябкова, Ю.А. Лыков, У.А. Елеманов, С.Е. Чуприна, С.С. Маркин, 2025

For citation: S.V. Ivanov, I.P. Beletsky, M.V. Zakharova, E.A. Ponomarev, Zh.Yu. Chefranova, S.L. Konstantinov, G.I. Stryabkova, Yu.A. Lykov, U.A. Yelemanov, S.E. Chuprina, S.S. Markin. Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):415-428. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428

Результаты. В результате исследования фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы было установлено, что после однократного внутривенного введения препарата в дозе 15 мг начальная концентрация составляла $7,1 \pm 2,7$ мкг/мл, период полувыведения — $5,77 \pm 0,72$ мин, клиренс — $0,33 \pm 0,04$ л/мин, площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) — $42,9 \pm 3,2$ мкг/мл*мин. После введения препарата в дозе 10 мг начальная концентрация составляла $2,8 \pm 0,3$ мкг/мл, период полувыведения — $5,11 \pm 0,56$ мин, клиренс — $0,35 \pm 0,06$ л/мин, площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) — $28,5 \pm 3,6$ мкг/мл*мин. Терминальный период полувыведения составил 32 мин в обоих вариантах дозирования.

Заключение. Установлено, что неиммуногенная стафилокиназа характеризуется коротким периодом полувыведения и высоким клиренсом, что обеспечивает безопасность применения препарата в клинической практике. Особенности фармакодинамики неиммуногенной стафилокиназы, связанные с ее взаимодействием с плазмином в толще тромба и последующей рециркуляцией высвобождающихся молекул препарата, позволяют использовать ее в низких дозах независимо от массы тела пациента, несмотря на короткий период полувыведения.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа; фармакокинетика; тромболизис; инфаркт миокарда; ишемический инсульт

Список сокращений: ИМ — инфаркт миокарда; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST; ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ТЛТ — тромболитическая терапия.

Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke

S.V. Ivanov^{1,2}, I.P. Beletsky³, M.V. Zakharova⁴, E.A. Ponomarev^{5,6}, Zh.Yu. Chefranov⁷, S.L. Konstantinov⁸, G.I. Stryabkova⁸, Yu.A. Lykov⁸, U.A. Yelemanov⁹, **S.E. Chuprina**¹⁰, S.S. Markin^{1,2}

¹ Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya Str., bldg. 8, Moscow, Russia, 119435

² SuperGene Limited Liability Company, 6 Luzhnetskaya Emb., bldg. 1, Moscow, Russia, 119270

³ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, 3 Institutskaya Str., Pushchino, Russia, 142290

⁴ Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, 5 Nauki Ave., Pushchino, Russia, 142290

⁵ City Clinical Emergency Hospital No. 25, 74 Zemlyachki Str., Volgograd, Russia, 400138

⁶ Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

⁷ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy Str., Belgorod, Russia, 308015

⁸ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 8/9 Nekrasova Str., Belgorod, Russia, 308007

⁹ Kaluga Regional Clinical Hospital, 1 Vishnevsky Str., Kaluga, Russia, 248007

¹⁰ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, 151 Moskovsky Ave., Voronezh, Russia, 394066

E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Received 15 Apr 2025

After peer review 30 July 2025

Accepted 15 Aug 2025

The aim. To investigate the pharmacokinetic parameters of non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®, SuperGene LLC, Russia) in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) on the electrocardiogram and in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. The clinical study was conducted in 50 patients with STEMI after a single intravenous administration of non-immunogenic staphylokinase at a dose of 15 mg and in 50 patients with ischemic stroke after a single intravenous administration of the drug at a dose of 10 mg. The main pharmacokinetic parameters were determined: half-life, initial concentration, volume of distribution, clearance, and area under the pharmacokinetic curve.

Results. As a result of the study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase, it was found that after a single intravenous administration of the drug at a dose of 15 mg, the initial concentration was 7.1 ± 2.7 µg/mL, the half-life was 5.77 ± 0.72 min, the clearance was 0.33 ± 0.04 l/min, and the area under the pharmacokinetic curve (AUC_{0-t}) was

$42.9 \pm 3.2 \mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$. After administration of the drug at a dose of 10 mg, the initial concentration was $2.8 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$, the half-life was $5.11 \pm 0.56 \text{ min}$, the clearance was $0.35 \pm 0.06 \text{ l/min}$, and the area under the pharmacokinetic curve (AUC_{0-1}) was $28.5 \pm 3.6 \mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$. The terminal half-life was 32 min in both dosage regimens.

Conclusion. It was found that non-immunogenic staphylokinase is characterized by a short half-life and high clearance, which ensures the safety of the drug in clinical practice. The peculiarities of the pharmacodynamics of non-immunogenic staphylokinase, associated with its interaction with plasmin in the thrombus and subsequent recirculation of released drug molecules, allow it to be used in low doses, regardless of the patient's body weight, despite the short half-life.

Keywords: non-immunogenic staphylokinase; pharmacokinetics; thrombolysis; myocardial infarction; ischemic stroke

Abbreviations: MI — myocardial infarction; STEMI — ST-segment elevation myocardial infarction; PE — pulmonary embolism; mRS — modified Rankin scale; TLT — thrombolytic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Тромболитическая терапия является патогенетически обоснованным методом лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST), ишемического инсульта, а также массивной тромбоэмболии лёгочных артерий (ТЭЛА), позволяя снизить риск инвалидизации и смертности [1]. Тромболитическая терапия отличается простотой проведения, относительно невысокой стоимостью, большим опытом применения в реальной клинической практике, возможностью ее применения на всех этапах оказания помощи [2]. Внедрение в клиническую практику тромболитической терапии привело к существенному снижению 30-дневной летальности у пациентов с ОИМпST — с 17–18 до 5–8% [3].

История проведения тромболитической терапии при ИМ насчитывает более 60 лет. В Институте терапии АМН СССР (ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова») под руководством академика А.Л. Мясникова после большого количества экспериментальных исследований фибринолизина (в настоящее время под этим термином понимают плазмин) при тромбозах различных локализаций в 1961 г. Е.И. Чазов первым в мире применил фибринолизин у пациента с острым ИМ с последующей гепаринотерапией [4]. Работа по созданию эффективных и безопасных тромболитических препаратов с удобным режимом дозирования, отсутствием аллергизирующих свойств и минимальным риском геморрагических осложнений велась во множестве научных лабораторий. В настоящее время в Российской Федерации для проведения тромболитической терапии наибольшее распространение получили активаторы плазминогена — алтеплаза, тенектеплаза, стафилокиназа. Известно, что именно стафилокиназа является наиболее фибринселективным тромболитическим препаратом, поскольку она проявляет наивысшую аффинность только к плазминогену, сорбированному на фибриновом сгустке, т.н. γ -плазминогену [5]. По своей селективности к фибрину стафилокиназа превосходит проурокиназу, алтеплазу и тенектеплазу [5]. Комплекс плазмин-стафилокиназа активирует переход γ -плазминогена в плазмин на поверхности тромба. Одновременно образующийся

плазмин усиливает фибринолитическую активность стафилокиназы, а его избыток быстро инактивируется в системном кровотоке α_2 -антиплазмином [6]. Высокая фибринселективность стафилокиназы подтверждается минимальным снижением уровня фибриногена в крови, в среднем на 5%, в то время как алтеплаза вызывает падение уровня фибриногена до 30% [7]. Отсутствие системного фибринолиза объясняет высокую безопасность стафилокиназы: риск кровотечений при ее использовании ниже, чем при применении других, неселективных к фибрину тромболитиков.

При ингибировании комплекса плазмин-стафилокиназа α_2 -антиплазмином высвобождается активная молекула стафилокиназы для последующих рециклов. Рециркуляция стафилокиназы позволяет снизить применяемую в клинических условиях дозу по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена и делает ее независимой от массы тела пациента [8]. Расширенный кинетический анализ реакции стафилокиназы с плазмином показал, что ее каталитическая активность в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [9].

В отличие от нативной молекулы стафилокиназы, в молекуле неиммуногенной заменены три аминокислоты — Lys74, Glu75 и Arg77 — на аланин, вследствие чего препарат не обладает антигенной активностью [10]. Неиммуногенная стафилокиназа представляет собой однопептидную молекулу с молекулярной массой 15,5 кДа. Установлено, что фибринолитическая активность неиммуногенной стафилокиназы на 40% выше, чем у молекулы нативной стафилокиназы [11].

ЦЕЛЬ. Установить фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы в клинических исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и с ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор крови у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения

препарата неиммунотенной стафилокиназы (15 мг) и тенектеплазы (30–50 мг) у пациентов с ОИМпСТ (ФРИДОМ-1) на базе 11 ведущих медицинских учреждений России было проведено в период с октября 2014 по август 2016 гг. в соответствии с разрешением Минздрава России № 261 от 16.05.2014 г. [12, 13]. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол № 81 от 15.04.2014 г.) и локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

В исследовании приняли участие 382 пациента. *Критерии включения:* диагноз ОИМпСТ в первые 12 ч от начала заболевания. *Критерии не включения:* кровотечения, геморрагический инсульт, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес, заболевания с повышенным риском кровотечений. Полный перечень критериев включения и не включения в исследование опубликованы ранее [12, 13]. Критерии эффективности тромболитической терапии — количество пациентов со снижением сегмента ST электрокардиограммы на 50% от исходного через 90 мин, а также количество пациентов с восстановлением коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по критериям TIMI 2+TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) по данным коронароангиографии. Критериями безопасности являлось количество больших кровотечений, внутричерепных кровоизлияний, а также смертность от всех причин, кардиогенный шок и повторный инфаркт миокарда в период госпитализации.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы (по $n=191$) для назначения неиммунотенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) или тенектеплазы (Метализе®, Boehringer Ingelheim International, Германия). Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Рекомбинантная неиммунотенная стафилокиназа вводилась в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10–15 с, тенектеплаза — болюсно в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

В ходе клинического исследования у 50 пациентов через 3, 6, 9, 12, 15 и 20 мин после введения неиммунотенной стафилокиназы был проведён забор крови в объёме 2 мл в пробирки с гепарином с нанесёнными на этикетку номером пациента и точкой исследования. Пробирки с кровью центрифугировали с помощью центрифуги Liston C 2202 в течение 10 мин при скорости 3000 об/мин (Liston, Россия). Плазму крови в объёме не менее 1 мл переносили в пробирку Эппендорф. Выбор точек исследования был основан на результатах доклинического исследования

фармакокинетики у хомяков, где период полувыведения составил 1,9 мин [14].

Отбор крови у пациентов с ишемическим инсультом

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения неиммунотенной стафилокиназы и болюсно-инфузионного введения алтеплазы у пациентов с ишемическим инсультом (ФРИДА) было проведено в период с марта 2017 по март 2019 гг. в соответствии с разрешением Минздрава России № 498 от 15.07.2016 г. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол № 125 от 24.05.2016 г.) и локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

В исследовании приняли участие 336 пациентов в 19 клинических центрах. *Критерии включения:* ишемический инсульт — не более 4,5 ч от начала симптомов. *Критерии не включения:* АД выше 185/110 мм рт.ст., признаки тяжелого инсульта (балл по шкале инсульта NIHSS >25), активные кровотечения, геморрагический инсульт, заболевания с повышенным риском кровотечений. Полный перечень критериев включения и не включения в исследование были опубликованы ранее [15, 16]. Первичным критерием эффективности являлось количество пациентов, достигших хорошего функционального восстановления (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина [МШР]) на 90 сут. Вторичными критериями эффективности являлось изменение медианы NIHSS через 24 ч и на 90 сут. Критериями безопасности являлись смертность от всех причин на 90 сут, симптомная геморрагическая трансформация (по критериям ECASS-III), большие кровотечения.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы (по $n=168$) для назначения неиммунотенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) или алтеплазы (Актилизе®, Boehringer Ingelheim International, Германия). Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Неиммунотенная стафилокиназа вводилась в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 5–10 с, алтеплаза — болюсно-инфузионно в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению.

В ходе клинического исследования у 50 пациентов через 3, 6, 9, 12, 15 и 20 мин после введения неиммунотенной стафилокиназы был проведён забор крови в объёме 2 мл в пробирку с гепарином с нанесёнными на этикетку номером пациента и точкой исследования. Пробирки с кровью центрифугировали с помощью центрифуги Liston C 2202 в течение 10 мин при скорости 3000 об/мин (Liston, Россия). Плазму крови в объёме

не менее 1 мл переносили в пробирку Эппендорф. Выбор точек исследования был также основан на результатах доклинического исследования фармакокинетики [14].

Определение концентрации неиммуногенной стафилокиназы в крови

Для определения концентрации неиммуногенной стафилокиназы в плазме крови готовили калибровочные пробы с концентрациями 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 и 0,078 мкг/мл буферным раствором (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0) исходя из литературных данных о достижении концентрации стафилокиназы в крови $1,24 \pm 0,24$ мкг/мл после однократного введения в дозе 10 мг [17]. Исследуемые пробы разводили в 3000 раз буферным раствором. Для каждой пробы выделяли по 3 лунки планшета с первичными антителами мышей к стафилокиназе. В лунки вносили по 100 мкл исследуемых и калибровочных проб. В лунки отрицательного контроля вносили по 100 мкл буферного раствора. Планшет инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации жидкость удаляли, лунки промывали трижды 300 мкл буферного раствора. Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл раствора вторичных антител кролика, меченых пероксидазой хрена (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0, 2% бычий сывороточный альбумин, вторичные антитела в разведении 1:1000) и инкубировали планшет в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации жидкость из планшета удаляли и пятикратно промывали лунки 300 мкл буферного раствора. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл субстратного раствора (150 мМ фосфатно-цитратный буфер, pH=5,0, 0,07% ортофенилендиамин, 0,06% H_2O_2). Инкубировали при комнатной температуре в течение 3–5 мин до появления окрашивания в отрицательном контрольном образце. В каждую лунку вносили по 50 мкл стоп-реагента (10% раствор серной кислоты). В течение 15 мин после добавления стоп-реагента в каждой лунке измеряли оптическую плотность при 490 нм на фотометре для микропланшетов (ImmunoChem-2100, HTI, США). Вычисляли среднее значение оптической плотности в трех лунках для каждой пробы. Концентрацию препарата в исследуемых пробах определяли с помощью калибровочного графика.

Статистическая обработка

Расчет размера выборки

По данным литературы, частота достижения первичного критерия эффективности — снижения сегмента ST электрокардиограммы на 50% от исходного уровня через 90 мин после тромболиза — при применении тенектеплазы составляет 66% [18], частота достижения первичного критерия эффективности при использовании

неиммуногенной стафилокиназы по данным клинического исследования II фазы составляет 83%. Для доказательства гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority) неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с тенектеплазой у пациентов с ОИМпST был выбран предел клинической значимости в 12,5%. Установлено, что реально отсутствующее различие между препаратами (верхняя граница 95% доверительного интервала [ДИ] окажется ниже границы не меньшей эффективности) с 80% вероятностью¹ можно обнаружить при наборе 173 пациентов в каждую группу ($n=347$ пациентов для 2 групп). При учёте возможного выбывания 10% пациентов ввиду нарушений протокола исследования необходим набор 382 пациентов ($n=191$ пациент в каждую группу). Исходя из того, что исследование фармакокинетики препарата сравнения тенектеплазы проводилось в зависимости от дозы на 20 (50 мг) или 48 (30 мг) пациентах [19], для исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы был произведен забор венозной крови у 50 пациентов.

Для доказательства гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority) неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом было установлено, что частота достижения первичного критерия эффективности — количество пациентов с хорошим функциональным восстановлением на 90 сут после тромболиза (МШР 0–1 балл) — по данным регистра SITS-MOST составляет 54,8% [20]. Частота достижения первичного критерия эффективности при применении плацебо составляет в среднем 37,9% — это значение было получено по данным исследований ECASS II [21], Atlantis [22] и ECASS III [23], где благоприятный эффект при применении плацебо составляет 36,6, 32 и 45,2% соответственно. Таким образом, разница между хорошим функциональным восстановлением с применением алтеплазы и плацебо составляет 16,9%. Граница не меньшей эффективности была установлена в 16%. При демонстрации на двустороннем уровне значимости 5% для поддержания 80% мощности сравнения минимальное число включенных в исследование пациентов было оценено в 152 пациента в каждую группу. С учетом возможного 10% выбывания объем выборки был увеличен до 336 пациентов ($n=168$ пациентов в каждую группу). Исходя из того, что исследование фармакокинетики препарата сравнения алтеплазы проводилось у 53 пациентов [19], для исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы был произведен забор венозной крови у 50 пациентов.

¹ Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 303 с. EDN: QLMSKH

Статистические методы

Фармакокинетическая кривая описывается уравнением

$$C(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t},$$

где A и B — коэффициенты пропорциональности (мкг/л); α — константа скорости распределения препарата (1/мин); β — константа скорости терминальной элиминации (1/мин).

Были рассчитаны следующие параметры: период полураспределения ($t_{1/2\alpha}$), период полувыведения из плазмы ($t_{1/2\beta}$), начальная концентрация в плазме крови (C_0), объем распределения (V_1 и V_2), клиренс препарата (CL_1 и CL_2), площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической

кривой в пределах от нуля до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), площадь под кривой в пределах от нуля до ∞ с экстраполяцией конечной фазы (AUMC), среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT), кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}).

Статистический анализ проводился с использованием программы R (версия 4.2) (The R Foundation for Statistical Computing и Graph Pad Prism 7, Graph Pad Software Inc., США). Для непрерывных показателей представлены следующие описательные статистики: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25- и 75-процентили ($Q1$ и $Q3$, соответственно).

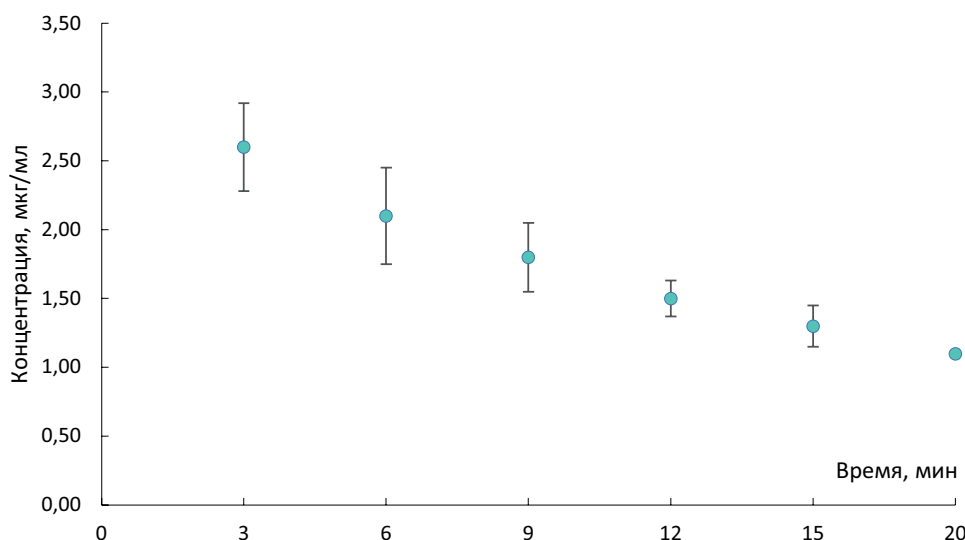


Рисунок 1 – Фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

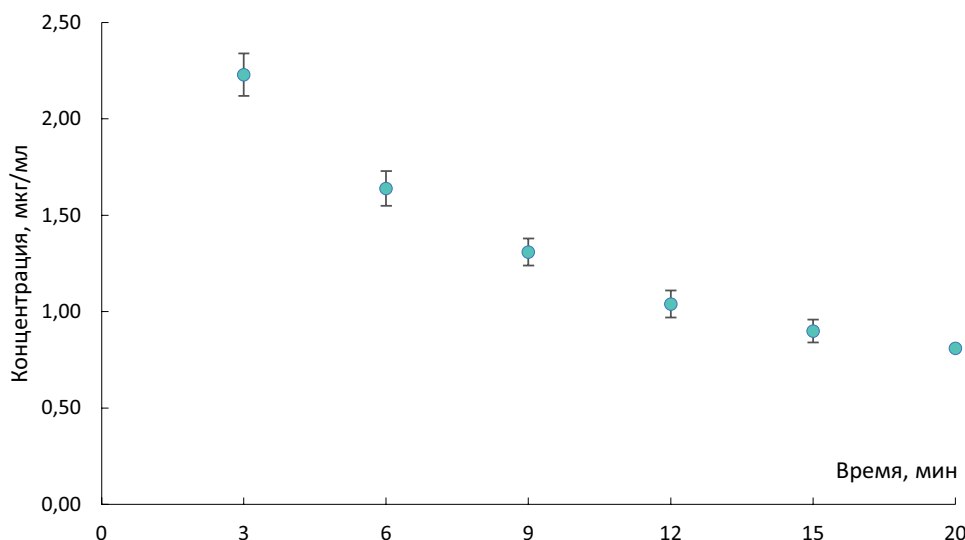


Рисунок 2 – Фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы в дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом.

Таблица 1 – Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Показатель (n=50)
Пол, мужчин/женщин, n (%)	38/12 (76%/23%)
Возраст, M±SD, лет	58,9±9,9
Пациенты старше 75 лет, n (%)	3 (6%)
Вес, Me (Q1; Q3), кг	82 (73; 91)
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3), кг/м ²	27,8 (25,3; 31,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (75%)
Дислипидемия, n (%)	43 (86%)
Курение, n (%)	20 (40%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	7 (14%)
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (12%)
Подъем сегмента ST, M±SD, мм	3,58±1,96
САД, M±SD, мм рт. ст.	118,6±8,2
ДАД, M±SD, мм рт. ст.	74,7±7,2
ЧСС, M±SD, уд/мин	75,9±14,7
Локализация ОИМпST, n (%):	
	передний 21 (42%)
	нижний 28 (56%)
	другая 1 (2%)
Время от начала симптомов до ТЛТ, M±SD, ч	3,4±1,7

Примечание: ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 2 – Оценка эффективности и безопасности неиммунотоксичной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Критерий	Показатель (n=50), n (%)
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50%	40 (80%)
Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI:	
	0 12 (24%)
	1 3 (6%)
	2 16 (32%)
	3 19 (38%)
	2+3 35 (70%)
Смерть от всех причин	1 (2%)
Кардиогенный шок	2 (4%)
Повторный инфаркт миокарда	2 (4%)
Большие кровотечения	0 (0%)
Внутричерепное кровоизлияние	0 (0%)
Аллергические реакции	0 (0%)

Таблица 3 – Фармакокинетические параметры у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Параметр	Значение (M±SD)	Параметр	Значение (M±SD)
A, мкг/л	5,56±2,63	CL ₁ , л/мин	0,33±0,04
α, 1/мин	0,32±0,05	V ₂ , л	3,68±0,74
B, мкг/л	1,52±0,14	CL ₂ , л/мин	0,45±0,07
β, 1/мин	0,04±0,00	AUC _{0-t} , мкг/мл*мин	42,9±3,2
t _{1/2α} , мин	5,77±0,72	AUC _{0-∞} , мкг/мл*мин	68,02±7,04
t _{1/2β} , мин	32,08±4,11	AUMC, мкг/мл*мин ²	3742,07±831,14
C ₀ , мкг/мл	7,1±2,7	MRT, мин	42,26±5,57
V ₁ , л	6,62±0,63	V _{ss} , л	10,3±1,05

Таблица 4 – Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Показатель (n=50)
Пол, мужчин/женщин, n (%)	32/18 (64%/36%)
Возраст, M±SD, лет	64,4±9,6
Пациентов старше 80 лет, n (%)	2 (4%)
Вес, Me (Q1; Q3), кг	80 (74; 90)
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3), кг/м ²	27,1 (24,7; 30,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (95%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	20 (40%)
Курение, n (%)	13 (26%)
Дислипидемия, n (%)	10 (20%)
Инсульт, n (%)	7 (13%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	5 (10%)
Время от начала симптомов до ТЛТ, M±SD, ч	2,9±0,8
Медиана NIHSS до ТЛТ, Me (Q1; Q3), балл	11 (8; 14)
Медиана МШР до ТЛТ, Me (Q1; Q3), балл	4 (4; 5)
Локализация очага, n (%):	
Правая средняя мозговая артерия	22 (44%)
Левая средняя мозговая артерия	24 (48%)
Вертебро-базиллярный бассейн	4 (8%)

Примечание: ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 5 – Оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом

Критерий	Показатель (n=50), n (%)
Количество пациентов с МШР 0–1 балл на 90 сут	25 (50%)
Медиана NIHSS через 24 ч, балл	6 (3–11)
Медиана NIHSS на 90 сут, балл	2 (1–5)
Смерть от всех причин на 90 сут	5 (10%)
Симптомная геморрагическая трансформация (ECASS-III)	1 (2%)
Большие кровотечения	0 (0%)
Инфаркт миокарда	0 (0%)
ТЭЛА	0 (0%)
Аллергические реакции	0 (0%)

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

Таблица 6 – Фармакокинетические параметры у пациентов с ишемическим инсультом

Параметр	Значение (M±SD)	Параметр	Значение (M±SD)
A, мкг/л	1,78±0,29	CL ₁ , л/мин	0,35±0,06
α, 1/мин	0,4±0,1	V ₂ , л	3,62±0,42
B, мкг/л	1,02±0,1	CL ₂ , л/мин	0,51±0,1
β, 1/мин	0,03±0,00	AUC _{0-t} , мкг/мл*мин	28,5±3,6
t _{1/2α} , мин	5,11±0,56	AUC _{0-∞} , мкг/мл*мин	52,94±4,11
t _{1/2β} , мин	32,67±2,12	AUMC, мкг/мл*мин ²	2424,95±277,57
C ₀ , мкг/мл	2,8±0,3	MRT, мин	38,71±2,62
V ₁ , л	5,79±0,66	V _{ss} , л	9,4±0,8

Таблица 7 – Сравнение фармакокинетических параметров основных тромболитических препаратов

Параметр	Неиммуногенная стафилокиназа, 10 мг	Неиммуногенная стафилокиназа, 15 мг	Алтеплаза, 100 мг	Тенектеплаза, 30–50 мг
t _{1/2α} , мин	5,11±0,56	5,77±0,72	3,5±1,4	24±5,5
t _{1/2β} , мин	32,67±2,12	32,08±4,11	72±68	129±87
CL ₁ , л/мин	0,35±0,06	0,33±0,04	0,57±0,13	0,1±0,05

Примечание: данные представлены как M±SD.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы в дозе 15 мг у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST

В исследование было включено 50 пациентов с ОИМпST, которые получали препарат неиммуногенной стафилокиназы однократно болюсно в дозе 15 мг. Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и временные интервалы представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил $58,9 \pm 9,9$ лет. Доля пациентов с артериальной гипертензией составила 37 пациентов (75%), предшествующим инфарктом миокарда — 12%, нарушениями липидного обмена — 86%. В исследуемой популяции преобладали нижние инфаркты (56%).

Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии представлена в таблице 2.

Снижение сегмента ST через 90 мин на 50% от исходного отмечено у 80% пациентов. Восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по критериям TIMI 2+TIMI 3 наблюдалось у 70% пациентов. Смерть от всех причин составила 2%. При использовании неиммуногенной стафилокиназы не зарегистрировано внутримозговых кровоизлияний. Ни у одного пациента не наблюдалось больших кровотечений и геморрагического инсульта. В результате исследования аллергических реакций не зарегистрировано.

Усреднённый фармакокинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы представлен на рисунке 1.

Неиммуногенная стафилокиназа является короткоживущей молекулой и характеризуется быстрым выведением из системного кровотока. В таблице 3 представлены фармакокинетические параметры неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпST после однократного болюсного введения.

Установлено, что начальная концентрация C_0 неиммуногенной стафилокиназы в плазме крови равна $7,1 \pm 2,7$ мкг/мл. Период полувыведения $t_{1/2\alpha}$ неиммуногенной стафилокиназы, вводимой однократно болюсно в дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST, равен $5,77 \pm 0,72$ мин, терминальный период полувыведения $t_{1/2\beta}$ — $32,08 \pm 4,11$ мин. Среднее время удержания неиммуногенной стафилокиназы в системном кровотоке (MRT) составило $42,26 \pm 5,57$ мин. Таким образом, неиммуногенная стафилокиназа имеет очень короткий период полувыведения и быстро

метаболизируется до аминокислот при прохождении через печень.

Клиренсы неиммуногенной стафилокиназы были равны $CL_1 = 0,33 \pm 0,04$ л/мин и $CL_2 = 0,45 \pm 0,07$ л/мин. Высокие показатели клиренса свидетельствуют о быстром выведении молекулы стафилокиназы из системного кровотока. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения AUC_{0-t} составила $42,9 \pm 3,2$ мкг/мл*мин, площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до бесконечности $AUC_{0-\infty}$ $68,02 \pm 7,04$ мкг/мл*мин. Площадь под кривой в пределах от 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы (AUMC) была равна $3742,07 \pm 831,14$ мкг/мл*мин².

Кажущийся объем распределения препарата в равновесном состоянии (V_{ss}) составил $10,3 \pm 1,05$ л. Величина кажущегося объема распределения не эквивалентна физиологическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. V_{ss} неиммуногенной стафилокиназы показал превышение значения над реальным объёмом циркулирующей крови, что указывает на выведение препарата из системного кровотока и вероятное проникновение в толщу тромба, что согласуется с имеющимися данными о фармакодинамике молекулы стафилокиназы.

Исследование фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы в дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом

В исследование было включено 50 пациентов с ишемическим инсультом, которые получали препарат неиммуногенной стафилокиназы однократно болюсно в дозе 10 мг. Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и временные интервалы представлены в таблице 4.

Средний возраст пациентов составил $64,4 \pm 9,6$ лет. Доля пациентов с артериальной гипертензией составила 95%, предшествующим инсультом — 13%, нарушениями липидного обмена — 20%. Медиана NIHSS при поступлении составила 11 (8–14) баллов. Среднее время от начала симптомов до проведения тромболитического лечения — $2,9 \pm 0,8$ ч.

Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии представлена в таблице 5.

Количество пациентов с хорошим функциональным восстановлением (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкин) на 90 день составило 50%. Через 24 ч после проведения тромболитического лечения отмечено снижение медианы NIHSS с 11 до 6 баллов, к 90-му дню — до 2 баллов. Смертность от всех причин на 90-й день составила

10%. Симптомная геморрагическая трансформация по критериям ECASS-III зарегистрирована у 1 пациента (2%). Больших кровотечений, а также аллергических реакций не зарегистрировано.

Усредненный фармакокинетический профиль препарата у пациентов с ишемическим инсультом представлен на рисунке 2.

Показано, что кинетический профиль неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом аналогичен таковому у пациентов ОИМнСТ: препарат характеризуется коротким периодом полувыведения и быстрым выведением из кровотока. На основании значений концентраций неиммуногенной стафилокиназы в крови были вычислены фармакокинетические параметры при применении препарата в дозе 10 мг (табл. 6).

Установлено, что начальная концентрация C_0 неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом в плазме крови составила $2,8 \pm 0,3$ мкг/мл. Период полувыведения $t_{1/2\alpha}$ равен $5,11 \pm 0,56$ мин, терминальный период полувыведения $t_{1/2\beta}$ — $32,67 \pm 2,12$ мин. Среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT) составило $38,71 \pm 2,62$ мин. Эти значения несколько ниже показателей, полученных у пациентов с ОИМнСТ ввиду того, что препарат вводился в более низкой дозе (10 мг vs 15 мг). Клиренсы CL_1 и CL_2 были равны $0,35 \pm 0,06$ л/мин и $0,51 \pm 0,1$ л/мин соответственно и в целом аналогичны значениям клиренса неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМнСТ. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения за препаратом AUC_{0-t} составила $28,5 \pm 3,6$ мкг/мл*мин, площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до бесконечности $AUC_{0-\infty}$ — $52,94 \pm 4,11$ мкг/мл*мин. Площадь под кривой в пределах от 0 до бесконечности с экстраполяцией конечной фазы (AUMC) была равна $2424,95 \pm 277,57$ мкг/мл*мин². Кажущийся объем распределения препарата в равновесном состоянии при ишемическом инсульте несколько ниже, чем у пациентов с ОИМнСТ ($9,41 \pm 0,8$ л vs $10,3 \pm 1,05$ л), что, вероятно, связано с меньшим объемом тромботических масс при окклюзии артерий головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье представлены результаты исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы после ее однократного болюсного введения у пациентов с ОИМнСТ и ишемическим инсультом. Было установлено, что как в дозе 15 мг, так и в дозе 10 мг неиммуногенная стафилокиназа характеризуется коротким периодом полувыведения (5,11 и 5,77 мин соответственно), терминальный период полувыведения составил 32 мин в обоих вариантах дозирования, клиренс — 0,35 и 0,33 л/мин

соответственно. Важно отметить, что данные результаты соответствуют результатам исследования фармакокинетики молекулы стафилокиназы, используемой в дозе 10 мг у пациентов ОИМнСТ [24]: было показано, что ее период полувыведения был равен $6,3 \pm 0,6$ мин; терминальный период полувыведения был равен 37 ± 15 мин. Клиренс молекулы стафилокиназы составил $0,27 \pm 0,1$ л/мин.

В таблице 7 приведены основные фармакокинетические параметры наиболее применяемых тромболитических препаратов [25]. Период полувыведения неиммуногенной стафилокиназы наиболее близок к таковому у тканевого активатора плазминогена — алтеплаза. Важно отметить, что алтеплаза используется болюсно-инфузионно в течение 1–2 ч в зависимости от показания, а доза подбирается индивидуально от массы тела пациента, что значительно усложняет ее применение в условиях скорой медицинской помощи и может являться причиной ошибок в дозировании. Особенности фармакодинамики неиммуногенной стафилокиназы, связанные с ее взаимодействием с плазмином в толще тромба и последующей рециркуляцией высвобождающихся молекул препарата позволяют использовать ее в более низких дозах независимо от массы тела пациента, несмотря на короткий период полувыведения. Тенектеплаза представляет собой модифицированную молекулу алтеплазы, созданную с целью однократного болюсного введения. Период полувыведения тенектеплазы составляет $24 \pm 5,5$ мин, что существенно выше неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы, однако, тенектеплаза, так же как и алтеплаза, требует подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства молекулы неиммуногенной стафилокиназы нашли отражение в реальной клинической практике. Так, по данным регистра пациентов с ОИМнСТ «РЕГИОН-ИМ», проводимого под эгидой ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, 36% пациентов с ОИМнСТ получают тромболитическую терапию с использованием неиммуногенной стафилокиназы, а на догоспитальном этапе этот показатель достигает 42%. Частота использования неиммуногенной стафилокиназы в первичных сосудистых отделениях достигает 51% [26]. Особенности фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы обуславливают удобство ее применения, особенно в условиях скорой медицинской помощи. Своевременное проведение тромболитической терапии пациентам с ОИМнСТ с применением препаратов с быстрым болюсным введением позволяет ускорить реперфузию, сохранить миокард и снизить бремя от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку известно, что каждые 5%

увеличения размера зоны инфаркта миокарда способствует увеличению однолетней смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение года на 20% [27]. Мониторинг применения неиммуногенной стафилокиназы в реальной клинической практике включает более 50 тысяч пациентов, у которых показана высокая безопасность и эффективность проводимого лечения [28]. Неиммуногенная стафилокиназа входит в актуальный перечень ЖНВЛП, российские и евразийские клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с ОИМпСТ.

В 2024 году препарат неиммуногенной стафилокиназы был внесен в клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта в первые 4,5 часа от начала заболевания. Быстрый (10 сек) однократный болюс неиммуногенной стафилокиназы в единой дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом с любой массой тела, в том числе с массой более 100 кг, имеет преимущества перед однократным введением препарата алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) в виде наступления более быстрой реперфузии и большего количества хороших функциональных исходов.

По данным исследования ФОРПЕ, неиммуногенная стафилокиназа, вводимая однократно болюсно в дозе 15 мг, эффективна в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [29]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (разрешение Минздрава России № 106 от 21.03.2024 г., clinicaltrials.gov № NCT06362746) [30]. Проводится клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы при ее интраартериальном интратромбальном

введении у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей в сравнении с хирургическими методами лечения ФОРПАТ (разрешение Минздрава России № 184 от 18.03.2022 г., clinicaltrials.gov № NCT05372718) [31]. Ожидается, что особенности фармакокинетики неиммуногенной стафилокиназы будут способствовать расширению показаний для проведения безопасной тромболитической терапии.

Ограничения исследования

Фармакокинетика неиммуногенной стафилокиназы не изучалась при болюсно-инфузионном режиме дозирования (10 мг болюсно и 5 мг инфузионно) ввиду низкой распространенности данного режима. По данным наблюдательных исследований, 96% пациентов получают препарат в виде однократного болюса в дозе 15 мг [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлены результаты исследования фармакокинетических параметров неиммуногенной стафилокиназы после однократного болюсного введения у пациентов с ОИМпСТ и ишемическим инсультом. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики молекулы неиммуногенной стафилокиназы заключаются в том, что при коротком периоде полувыведения, высоком клиренсе и низкой дозе препарат оказывает выраженное фибринолитическое действие, не уступая по эффективности другим тромболитическим препаратам, вводимым болюсно и болюсно-инфузионно в значительно более высоких дозах. Полученные в ходе настоящих исследований данные объясняют высокую эффективность и безопасность проведения тромботической терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

Неиммуногенная стафилокиназа предоставлена ООО «СупраГен» (Россия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.В. Иванов — написание текста статьи; И.П. Белецкий — разработка дизайна исследования, администрирование; М.В. Захарова — проведение исследования, статистическая обработка данных; Э.А. Пономарев — проведение исследования; Ж.Ю. Чефранова — проведение исследования; С.Л. Константинов — проведение исследования; Г.И. Стрябова — проведение исследования; Ю.А. Лыков — проведение исследования; У.А. Елеманов — проведение исследования; С.Е. Чуприна — проведение исследования; С.С. Маркин — разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., Danchin N., Gitt A.K., Boersma E., Fioretti P.M., Simoons M.L., Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 23, No. 15. – P. 1190–1201. DOI: 10.1053/euhj.2002.3193
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) // *Lancet*. – 1986. – Vol. 1, No. 8478. – P. 397–402.
3. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., Brieger D., Steg P.G., Dabbous O., Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 23, No. 15. – P. 1177–1189. DOI: 10.1053/euhj.2001.3081
4. Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинем // *Кардиология*. – 1962. – № 4. – С. 59–63.
5. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent // *Nature Medicine*. – 1998. – Vol. 4, No. 3. – P. 279–284. DOI: 10.1038/nm0398-279
6. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs // *Am J Med*. – 2000. – Vol. 109, No. 1. – P. 52–58. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00380-6
7. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б. Олейников В.Е., Васильева Е.Ю., Пономарев Э.А., Прибылов С.А., Комарова А.Г., Бобков В.В., Рабинович Р.М., Клейн Г.В., Шогенов З.С., Карабач Ю.В., Золкин В.Н., Кулабухов В.В., Кашталап В.В., Линев К.А., Стряжкова Г.И., Яснопольская Н.В., Толмачева В.Ю., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Панина Е.С., Соловьева Н.В., Рыбин Е.В., Фурман Н.В., Кулибаба Е.В., Макухин В.В., Колединский А.Г., Муллова И.С., Черепанова Н.А., Павлова Т.В., Саввинова П.П., Либов И.А., Игошин А.С., Богомазов И.Ю., Печерина Т.Б., Люднел Л.О., Власов П.Н., Авдеева И.В., Максимов Д.Б., Комиссарова Е.В., Иванова В.С., Вязова Н.Л., Вышлов Е.В., Куртасов Д.С., Куценко В.А., Ивлеев О.Е., Сопленкова А.Г., Терещенко С.Н., Явлов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Талибов О.Б., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6157. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6157
8. Christner R.B., Boyle M.D. Role of staphylokinase in the acquisition of plasmin(ogen)-dependent enzymatic activity by staphylococci // *Journal of Infection Disease*. – 1996. – Vol. 173, No. 1. – P. 104–112. DOI: 10.1093/infdis/173.1.104.
9. Toul M., Nikitin D., Marek M., Damborsky J., Prokop Z. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase // *ACS Catalysis*. – 2022. – Vol. 12. – P. 3807–3814. DOI: 10.1021/acscatal.1c05042
10. Маркин С.С., Иванов С.В., Белецкий И.П., Захарова М.В., Пономарев Э.А., Арзамасцев Е.В. Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях // *Фармация и фармакология*. – 2025. – № 13(1). – С. 31–44. DOI:10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44
11. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., Низов А.А., Пономарев Э.А., Лебедев П.А. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза) // *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. – 2012. – № 1. – С. 105–110. EDN: OPPLCH
12. 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., Герасимец Е.А. 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. – С. 110–116. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-110-116
13. 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. – Т. 27, № 8. – С. 5178. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5178
14. Collen D., De Cock F., Demarsin E., Jenné S., Lasters I., Laroche Y., Warmerdam P., Jespers L. Recombinant staphylokinase variants with altered immunoreactivity. III: Species variability of antibody binding patterns // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, No. 2. – P. 455–462. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.455
15. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Nikonov A.A., Shamalov N.A., Semenov M.P., Gerashimets E.A., Yarova E.B., Semenov A.M., Archakov A.I., Markin S.S.; 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 Neurology*. – 2021. – Vol. 20, No. 9. – P. 721–728. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6
16. 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., Андрюхагина 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. – Т. 122, № 7. – С. 56–65. DOI: 10.17116/jnevro202212207156
17. Collen D., Stockx L., Lacroix H., Suy R., Vanderschueren S. Recombinant staphylokinase variants with altered

- immunoreactivity. IV: Identification of variants with reduced antibody induction but intact potency // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, No. 2. – P. 463–472. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.463
18. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H., Adgey A.A., Schweiger M.J., Sequeira R.F., Grollier G., Giugliano R.P., Frey M., Mueller H.S., Steingart R.M., Weaver W.D., Van de Werf F., Braunwald E. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, No. 25. – P. 2805–2014. DOI: 10.1161/01.cir.98.25.2805
 19. Modi N.B., Fox N.L., Fong W.C., Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase: results from a phase II study in patients with acute myocardial infarction // *J Clin Pharmacol*. – 2000. – Vol. 40. – P. 508–515. DOI: 10.2165/00003088-200241150-00001
 20. Wahlgren N., Ahmed N., Eriksson N., Aichner F., Bluhmki E., Dávalos A., Erilä T., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M.G., Kaste M., Köhrmann M., Larrue V., Lees K.R., Machnig T., Roine R.O., Toni D., Vanhooren G.; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST) // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, No. 12. P. 3316–3322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510768
 21. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., von Kummer R., Dávalos A., Meier D., Larrue V., Bluhmki E., Davis S., Donnan G., Schneider D., Diez-Tejedor E., Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, No. 9136. – P. 1245–1251. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9
 22. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J.H., Madden K.P., Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, No. 21. – P. 2019–2026. DOI: 10.1001/jama.282.21.2019
 23. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, No. 13. – P. 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656
 24. Collen D., Van de Werf F. Coronary thrombolysis with recombinant staphylokinase in patients with evolving myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, No. 6. – P. 1850–1853. DOI: 10.1161/01.cir.87.6.1850
 25. Tanswell P., Modi N., Combs D., Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2002. – Vol. 41, No. 15. – P. 1229–1245. DOI: 10.2165/00003088-200241150-00001
 26. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Дмитриева Н.Ю., Вознюк Я.М., Мусихина Н.А., Назарова О.А., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Свиридова А.В., Сухарева И.В., Филинова А.С., Шило Ю.В., Ширикова Г.А. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ // *Кардиология*. – 2024. – Т. 64, № 2 – С. 3–17. DOI: 10.18087/cardio.2024.2.n2601
 27. Stone G.W., Selker H.P., Thiele H., Patel M.R., Udelson J.E., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I., Granger C.B., Jenkins P.L., Nichols M., Ben-Yehuda O. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials // *Journal of American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, No. 14. – P. 1674–1683. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
 28. Терещенко С.Н., Багненко С.Ф., Марков В.А., Мирошниченко А.Г., Серебренников И.И., Крылов С.О., Лищенко А.Н., Горбачева С.М., Кузнецов В.В., Остроумова Л.А., Ихаев А.Б., Дупляков Д.В., Чефранова Ж.Ю., Константинов С.Л., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Петрушин М.А., Куценко В.А., Колединский А.Г., Вязова Н.Л., Стрябкова Г.И., Ускач Т.М., Миннуллин И.П., Галонova Н.И., Труханова И.Г., Прохаско Л.В., Мухин С.И., Костылев В.В., Краузе О.В., Белова Л.П., Лесников Е.В., Жуков Г.П., Прибылов С.А., Фарсиянц А.В., Жиров А.В., Штегман О.А., Иванов В.Б., Тимошенко Е.С., Макаров Е.Л., Толстой О.А., Сачков Д.Ю., Карамова И.М., Рахматуллин А.Р., Костогурыз В.Б., Волков Е.С., Рукоусев Е.В., Юркин Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Эрлих А.Д., Иванов С.В., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Маркин С.С. Безопасность догоспитального тромболитического неиммунотенной стафилокиназой у 51021 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 6. – С. 6355. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6355.
 29. Kirienko A.I., Leontyev S.G., Tereshchenko S.H., Yavelov I.S., Shakhnovich R.M., Erlich A.D., Talibov O.B., Yarovaya E.B., Semenov A.M., Semenov M.P., Ivanov S.V., Beregovykh V.V., Archakov A.I., Markin S.S.; FORPE study group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2025. – Vol. 23, No. 2. – P. 657–667. DOI: 10.1016/j.jth.2024.09.035
 30. Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г., Явелов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Ускач Т.М., Дупляков Д.В., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Маркин С.С. Неиммунотенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2 // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 6291. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6291.
 31. Затевахин И.И., Чупин А.В., Карпенко А.А., Савелло А.В., Золкин В.Н., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Иванов С.В., Семенов М.П., Семенов А.М., Маркин С.С. Интраартериальный тромболитический неиммунотенной стафилокиназой в сравнении с хирургическими методами лечения у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей различной степени ишемии: Протокол многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования ФОРПЕ // *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. – 2025. – Т. 31, № 1. – С. 142–151. DOI: 10.33029/1027-6661-2025-31-2-33-41

АВТОРЫ

Иванов Сергей Витальевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. ORCID ID: 0000-0003-0438-9108. E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Белецкий Игорь Петрович — доктор биологических наук, профессор по кафедре, директор ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0248-1840. E-mail: ipbeletsky@gmail.com

Захарова Марина Викторовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0158-7088. E-mail: zemskovam@mail.ru

Пономарев Эдуард Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по хирургической помощи ГУЗ «ГКБ СМП № 25». ORCID ID: 0000-0001-8391-6193. E-mail: ponomarev.ea@kb25.ru

Чефранова Жанна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2106-7461. E-mail: zchef31@gmail.com

Константинов Сергей Леонидович — заведующий кардиологическим отделением № 2 ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0000-0001-8876-0343. E-mail: konstantinov5@yandex.ru

Стрябкова Галина Ивановна — врач-кардиолог, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0009-0000-4685-1802. E-mail: galina-stryabkova@mail.ru

Лыков Юрий Александрович — врач невролог, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». ORCID ID: 0000-0002-4185-5502. E-mail: y250994@gmail.com

Елеманов Улукпан Амантаевич — заведующий неврологическим отделением для больных с нарушением мозгового кровообращения «Калужская областная клиническая больница». ORCID ID: 0000-0002-7442-5760. E-mail: ulukpa@mail.ru

Чуприна Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с нарушением мозгового кровообращения «Воронежская областная клиническая больница № 1». ORCID ID: 0000-0002-2103-3771. E-mail: chuprinasveta@mail.ru

Маркин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича». ORCID ID: 0000-0002-0242-0282. E-mail: phospholipovit @ibmc.msk.ru

Авторы глубоко признательны кандидату медицинских наук, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения РФ по Центральному федеральному округу,
Светлане Евгеньевне Чуприной (07.08.1973–10.06.2025),
талантливому неврологу, безвременно ушедшей при подготовке данной публикации.