



Новые возможности тромболитической терапии ишемического инсульта

Научная программа Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XX Северная школа), которая состоялась 1–2 апреля 2022 г. в Санкт-Петербурге, включала ряд секционных заседаний, посвященных обсуждению вопросов современной терапии ишемического инсульта. В частности, заведующая отделом клинической неврологии и медицины сна, главный научный сотрудник ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитичева» МЧС России, д.м.н. Ольга Викторовна ТИХОМИРОВА рассказала о новых возможностях тромболитической терапии ишемического инсульта.

Ишемический инсульт является медико-социальной проблемой вследствие широкой распространенности, а также высокой частоты смертности и инвалидизации. Наиболее эффективным способом лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения остается тромболитическая терапия. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлен ряд тромболитических препаратов, среди которых можно отметить алтеплазу – рекомбинантный человеческий тканевый активатор плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) и новый отечественный препарат Фортелизин – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы. Как известно, тромбообразование и тромболитический процесс – непрерывные процессы, происходящие в организме человека. Физиологический процесс фибринолиза можно рассматривать как защитный механизм против закупорки кровеносных сосудов. Однако при нарушении баланса в фибринолитической системе и торможении фибринолиза в организме развиваются тромботические события. Фибринолиз может протекать по внешнему и внутреннему пути. Внешний путь активации фибринолиза происходит при участии активаторов тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов, внутренний – с помощью факторов XIIIa, калликрейна и активаторов форменных элементов крови.

Итак, каскад протеолитических реакций приводит к активации фермента тромбина, который превращает фибриноген в фибрин, и, как следствие, к образованию фибринового тромба. В свою очередь активаторы плазминогена способствуют его переходу в плазмин – белок, который непосредственно расщепляет фибрин, замедляя тромбообразование. При этом переход плазминогена в плазмин происходит разными путями – внутренним (активация фактора XIIIa и др.) и внешним (активация t-PA, u-PA). Выделяют еще один путь активации фибринолиза, который ассоциируется с бактериальными белками, в частности стрептокиназой и стафилокиназой.

Следует отметить, что в плазме содержатся и ингибиторы фибринолиза, такие как альфа-2-антиплазмин, альфа-1-протеазный ингибитор и ингибиторы активаторов плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2).

Тромболитические препараты участвуют в активации фибринолиза посредством различных механизмов. Так, рекомбинантный t-PA алтеплаза является синтезированным аналогом естественного активатора плазминогена. Алтеплаза активируется, связываясь с фибрином, что приводит к превращению плазминогена в плазмин.

В свою очередь активатором плазминогена с другим механизмом действия является стафилокиназа – белок, производимый некоторыми штаммами *Staphylococcus aureus*. В последние десятилетия интерес исследователей к терапевтическому потенциалу стафилокиназы в качестве тромболитического

средства заметно возрос. По данным большинства исследований, стафилокиназа – мощный уникальный тромболитический агент. Комплекс «стафилокиназа – плазминоген» работает только в присутствии фибрина. В его отсутствие комплекс быстро нейтрализуется альфа-2-антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя способность к активации при наличии тромба.

Несмотря на то что и алтеплаза (Актилизе), и неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин) реализуют тромболитическое действие через активацию плазминогена, превращая его в плазмин, они имеют существенные различия. Актилизе активирует как свободный альфа-, так и гамма-плазминоген в тромбе, тогда как Фортелизин действует только через гамма-плазминоген. Этим объясняются различия в способах введения и дозах препаратов. Поскольку в отличие от алтеплазы стафилокиназа связывается только с гамма-плазминогеном в тромбе, Фортелизин применяют в фиксированной дозе независимо от массы тела пациента. Кроме того, действие t-PA в плазме приводит к разрушению фибриногена и снижению его уровня в крови, чего не происходит при использовании стафилокиназы¹.

Сказанное подтверждают результаты сравнительных экспериментальных исследований, в которых на фоне применения Фортелизина содержание фибриногена в крови снижалось не более чем на 10%, а при использовании Актилизе – на 50%. Незначительное снижение содержа-

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

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

- ✓ МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ
- ✓ ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807.
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
При любых сомнениях следует обратиться к инструкции по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН®.
Данная информация не является рекламой и не может быть передана третьим лицам и пациентам. Для лиц старше 18 лет. Реклама



ния фибриногена в крови на фоне применения препарата Фортелизин обусловлено его уникальным фибринолитическим действием.

Препарат Фортелизин характеризуется не только высокой фибринселективностью, но и хорошим профилем безопасности. Дело в том, что Фортелизин – инновационная молекула неиммуногенной стафилокиназы, полученная с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*. В отличие от нативной стафилокиназы в молекуле рекомбинантной стафилокиназы были заменены аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе белка. В результате при повторном введении препарата Фортелизин антитела не образуются, что обуславливает низкий риск развития аллергических реакций.

Еще одно отличие Фортелизина от Актилизе – длительность действия в крови. Актилизе инактивируется в тромбе ферментом PAI и альфа-2-антиплазмином в плазме и выводится печенью. Фортелизин ингибируется альфа-2-антиплазмином, но ингибированный комплекс продолжает циркулировать и в присутствии плазмина реактивируется. Данные свойства стафилокиназы определяют возможность внутривенного струйного болюсного введения препарата независимо от массы тела пациента.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что одним из самых тяжелых осложнений тромболитической терапии является геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, которая утяжеляет течение ишемического инсульта. В исследованиях изучали воздействие тромболитических препаратов на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Установлено, что t-PA алтеплаза взаимодействует с рецепторами эндотелиальных клеток и астроцитов, которые через активацию ряда веществ, в том числе металлопротеиназ, приводят к повышению проницаемо-

сти гематоэнцефалического барьера, развитию отека и геморрагической трансформации. В отличие от алтеплазы (Актилизе) Фортелизин не влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера, не оказывает нейротоксического эффекта.

В рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании FRIDA Фортелизин не уступал Актилизе в эффективности у пациентов с острым ишемическим инсультом. Более того, при использовании Фортелизина у пациентов отмечалось меньше серьезных нежелательных явлений, чем у больных, получавших Актилизе. Так, частота случаев отека головного мозга и геморрагической трансформации ишемического инсульта на фоне применения Фортелизина была ниже, чем при использовании Актилизе².

Молекула Фортелизина меньше молекулы алтеплазы в четыре раза и активируется гамма-плазминогеном и плазмином, что позволяет препарату проникать глубоко в тромб. Благодаря этому свойству увеличивается скорость тромболитического действия, а также снижается риск реокклюзии частичками тромба. Недостатком активации фибрином t-PA является фронтоподобный лизис, при котором большая часть t-PA связывается с первыми микрометрами фибринового сгустка. Как следствие, затрудняется проникновение t-PA внутрь тромба, утрачивается возможность лизиса всего тромба. Неравномерный лизис может вызывать реокклюзию³.

Таким образом, препараты Актилизе и Фортелизин имеют биохимические различия, обуславливающие особенности их фармакологического действия. Молекула алтеплазы более крупная, состоит из пяти доменов 527 аминокислот, тогда как молекула стафилокиназы состоит из 138 аминокислот. Кроме того, t-PA активируется, связываясь с фибрином, а стафилокиназа – с плазмином. Наконец, другими

важными отличиями Фортелизина от t-PA являются отсутствие нейротоксичности, возможность реактивации ингибированной молекулы и быстрое проникновение в тромб⁴.

Стафилокиназа, которая относится к третьему поколению фибринолитических препаратов, характеризуется высокой фибринселективностью, болюсной дозировкой, быстрой реперфузией. Реканализация затромбированных сосудов происходит в 77% случаев⁵.

Опубликованные данные позволяют сделать вывод о преимуществах Фортелизина, связанных с высокой эффективностью и безопасностью и позволяющих широко использовать препарат в тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом.

Подводя итог, О.В. Тихомирова отметила, что в настоящее время с целью повышения качества лечения инсульта и обеспечения сбора данных о проведении реперфузионной терапии по инициативе российских медиков создается регистр РЕПИИ (РЕперфузионная терапия При ИНСультe). Она пригласила участников симпозиума присоединиться к инициативе и участвовать в сборе данных о применении новых реперфузионных технологий в рутинной клинической практике, в частности об использовании отечественного препарата Фортелизин при ишемическом инсульте. Безусловно, наиболее важными параметрами оценки тромболитического препарата у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения остаются эффективность, удобство использования препаратов и низкий риск геморрагических трансформаций. В неврологической практике Фортелизин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство. Необходимы дальнейшие исследования применения неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ишемическим инсультом, в том числе в широкой клинической практике. *

² Gusev E.I., Martynov M.Y., Nikonov A.A., et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4–5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (9): 721–728.

³ Mican J., Toul M., Bednar D., Damborsky J. Structural biology and protein engineering of thrombolytics. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019; 17: 917–938.

⁴ Docagne F., Parcq J., Lijnen R., et al. Understanding the functions of endogenous and exogenous tissue-type plasminogen activator during stroke. *Stroke.* 2015; 46 (1): 314–320.

⁵ Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am. J. Med.* 2000; 109 (1): 52–58.