

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ НЕИММУНОГЕННОЙ СТАФИЛЛОКИНАЗЫ В РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПАЦИЕНТОВ С ОТЯГОЩЕННЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ

С.Б. Цирятьева^{1,2}, А.К. Скамарцова², Д.А. Цирятьев¹, С.А. Пыленко²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

THE USE OF RECOMBINANT NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN REPERFUSION THERAPY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH A BURDENED COMORBID BACKGROUND

S.B. Tsiryateva^{1,2}, A.K. Skamartsova²,
D.A. Tsiryatev¹, S.A. Pylenko²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional clinical hospital № 1, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Цирятьева Светлана Борисовна – д.м.н. (ORCID iD: 0000-0002-3881-2851). Место работы и должность: профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 54. Электронная почта: s_b_c@mail.ru

Скамарцова Анастасия Константиновна – заведующая палатой реанимации и интенсивной терапии отделения неврологии № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 54.

Цирятьев Дмитрий Алексеевич – аспирант (ORCID iD: 0009-0003-3510-5021). Место учёбы: аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Пыленко Станислав Анатольевич – к.м.н. (ORCID iD: 0009-0002-6341-545X). Место работы и должность: заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии № 5 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 54.

Ишемический инсульт остаётся одной из основных причин инвалидности и смерти во всём мире. По данным ВОЗ в настоящее время 13,2 миллиона человек в мире ежегодно страдают от ишемического инсульта и 30% из них умирает, а у трети выживших сохраняется значительный неврологический дефицит. Тромболитическая терапия (ТЛТ) остаётся ведущим методом лечения ишемического инсульта в клинической практике. Тромболитический эффект рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы реализуется через активацию гамма – плазминогена и применяется для реперфузионной терапии у взрослых при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке. *Цель* – оценить частоту эффективного восстановления кровотока, изменения показателей гемодинамики и системы гемостаза при проведении реперфузионной терапии рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой у пациентов с острым ишемическим инсультом и отягощенным коморбидным фоном. *Материалы и методы*. Провели анализ результатов ТЛТ рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой у 28 пациентов, поступивших в ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» в остром периоде ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии с окклюзией М1 и М2 сегментов или интракраниального сегмента внутренней сонной артерии. Эффективность восстановления церебрального кровотока оценивали по шкале mTICI. Для оценки влияния тромболитика на гемодинамику оценивали уровень АДср каждые 15 минут в течение первых двух часов, каждые 30 минут со второго по 8-й час и ежечасно до истечения первых суток. Анализировали содержание фибриногена в плазме крови в 1, 2 и 3 сутки после ТЛТ. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10.0. *Результаты*. Смешанные технологии (ТЛТ + механическая экстракция тромба) применили у 9 пациентов, у всех зафиксировано эффективное восстановление кровотока. Среди пациентов, получивших только медикаментозную ТЛТ, восстановление кровотока достигнуто у 12 пациентов. Частота симптомных геморрагических трансформаций с последующим развитием летального исхода зафиксирована у 3 человек. В течение 24 часов наблюдения за пациентами после выполнения ТЛТ АДср держалось на уровне 119,2 [85; 110] мм рт ст, ЧСС 76,1 [58; 110] в минуту. Содержание фибриногена в плазме в 1 сутки после ТЛТ составило 328,5 [298; 579] мг/дл, на 2 сутки 479,6 [362; 747] мг/дл, а на 3 сутки 545,8 [529; 912] мг/дл. При поступлении средний балл по шкале NIHSS составлял 15,7 [7; 24], а через 30 суток 10,3 [1; 19] (p=0,453). *Заключение*. Применение рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым ишемическим инсультом и отягощенным коморбидным фоном обеспе-

чивает эффективное восстановление кровотока в 63,2%, обеспечивает стабильный уровень гемодинамики и плазменного фибриногена в течение 3 суток после выполнения тромболитической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия; реперфузионная терапия; Фортеплазе®, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа

Ишемический инсульт (ИИ) остаётся одной из основных причин инвалидности и смерти во всём мире. По данным ВОЗ в настоящее время 13,2 миллиона человек в мире ежегодно страдают от ишемического инсульта и 30% из них умирает, а у трети выживших сохраняется значительный неврологический дефицит [1].

Основными подходами, направленными на восстановление кровотока, являются современные реперфузионные стратегии – фармакологический тромболизис и механическая тромбэктомия [2-5]. Тромболитическая терапия (ТЛТ) успешно применяется с 1995 года. ТЛТ основана на применении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA), является единственным патогномичным методом лечения острого ишемического инсульта и её применение доказало свою эффективность [6-10]. Тем не менее rtPA имеет ряд недостатков, ограничивающих применение, таких как короткий период полувыведения, нейротоксические побочные эффекты и риск геморрагической трансформации. Эти ограничения приводят к короткому терапевтическому окну в 4,5 часа после инсульта и, следовательно, уменьшают количество пациентов, которые могут получить пользу от этой терапии [11-13].

С развитием механической тромбэктомии роль фармакологического тромболизиса была поставлена под сомнение, особенно потому, что он может увеличить риск геморрагических побочных эффектов. Механическая тромбэктомия показала свою высокую эффективность и безопасность. Крупные клинические исследования демонстрировали высокий терапевтический эффект процедуры – 75-80% успешной реканализации и высокую

частоту благоприятных исходов при расширении терапевтического окна до 17,6 часов от начала инсульта [14-16].

Однако исследования показали, что дистальный микротромбоз не поддаётся лечению эндоваскулярными средствами и механическая тромбэктомия успешна только при поражении крупных сосудов [17, 18, 19]. Сегодня разрабатываются новые тромболитические стратегии, новые тромболитические препараты для дальнейшего улучшения функциональных результатов при ишемическом инсульте, а фармакологический тромболизис остаётся ведущим методом лечения в клинической практике [20]. Российский препарат Фортеплазе® (Фортелизин) зарегистрирован в РФ в 2012 г. Производство Фортеплазе® на территории России позволяет обеспечить доступность препарата для практического здравоохранения. Действующим веществом препарата является рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы и реализующий тромболитическое действие через активацию гамма – плазминогена. Возможность болюсного введения препарата в единой дозе упрощает его клиническое использование у пациентов с отягощённым коморбидным фоном. Фортеплазе® рекомендован для тромболитической терапии у взрослых при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке [21].

Цель – оценить частоту эффективного восстановления кровотока, изменения показателей гемодинамики и системы гемостаза при проведении реперфузионной терапии рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой у пациентов с острым ишемическим инсультом и отягощенным коморбидным фоном.

Всего пациентов, получивших реперфузионную терапию, n=28			
Пациентов, получавших медикаментозную ТЛТ + механическую экстракцию тромба, n=9		Пациентов, получавших медикаментозную ТЛТ, n=19	
эффективное восстановление кровотока, n=9 (100%)	эффективное восстановление кровотока, n=12 (63,2%)	симптомная геморрагическая трансформация с летальным исходом, n=3 (15,8%)	повторный ишемический инсульт, n=4 (21,1%)

Рис. / Fig. 1. Распределение пациентов по видам реперфузионной терапии и исходам лечения / Distribution of patients by type of reperfusion therapy and treatment outcomes.

Материалы и методы

Провели анализ результатов ТЛТ рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой у 28 пациентов, поступивших в 2024 г. в ОКБ № 1. Распределение пациентов по видам лечения и исходам представлены на рис. 1. Критерии включения в исследование: возраст >18 лет, острый период ишемического инсульта (одноцентровое несравнительное обсервационное открытое однорукавное ретроспективное клиническое исследование, не требующее одобрения этического комитета) в бассейне средней мозговой артерии с окклюзией M1 и M2 сегментов или интракраниального сегмента внутренней сонной артерии. Первичная конечная точка исследования – эффективное восстановление кровотока после реперфузионной терапии. Вторичными конечными точками считали увеличение реабилитационного потенциала пациентов через 30 суток.

Диагноз устанавливали на основании анамнеза, данных неврологического статуса, методов нейровизуализации. Для определения степени коморбидности использовали индекс Чарлсон [22]. Для оценки степени тяжести инсульта применяли шкалу NIHSS, реабилитационный потенциал оценивали по шкалам Рэнкин, Бартел, и Хаузера [21].

Процедуру ТЛТ начинали немедленно после определения показаний к реперфузионной терапии, препарат Фортеплазе® (рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа) вводили в соответствии с инструкцией – внутривенно болюсом в единой дозе 10 мг (2 флакона) вне зависимости от массы тела больного в течение 5-10 секунд. Эффективность восстановления церебрального кровотока оценивали по шкале mTICI. Для оценки влияния тромболитика на гемодинамику оценивали уровень АДср каждые 15 минут в течение первых двух часов, каждые 30 минут со второго по 8-й час и ежедневно до истечения первых суток. Анализировали содержание фибриногена в плазме крови в 1, 2 и 3 сутки после ТЛТ.

При статистической обработке полученных результатов использовали редактор электронных таблиц Microsoft Excel (Версия Excel 2007) с применением программного пакета STATISTICA (Версия 10.0). Нормальность распределения изучаемых признаков осуществлялось с помощью Q-Q plot. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), мини-

мального (Xmin) и максимального (Xmax) значений. Статистическая значимость (p) установлена на уровне 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, составил 67,1 [38; 88] лет. Мужчин и женщин было примерно равное количество – 15 мужчин, 13 женщин. Характеристика представлена в таблице 1.

Таблица / Table 1

Характеристика обследованных пациентов
Characteristics of the examined patients

Показатель Indicator	Me [Min; Max]
Возраст, годы / Age, years	67 [38; 88]
Пол, М/ Ж / Gender, M/ W	15/13
Индекс Чарлсон, баллы Charlson index, points	7 [3; 15]
Шкала NIHSS при госпитализации, баллы NIHSS scale for hospitalization, points	8 [2; 24]
Уровень окклюзии / Occlusion level, n (%)	
СМА 1	15 (53,6%)
СМА 2	4 (14,3%)
Терминальный сегмент ВСА The terminal segment of the ICA	9 (32,1%)

У всех пациентов в анамнезе диагностирована гипертоническая болезнь (n=28; 100%), 16 (57,1%) страдали сахарным диабетом, 12 (42,8%) атеросклерозом и ИБС, у 7 (25%) человек зафиксированы нарушения ритма сердца в виде постоянной формы фибрилляции предсердий.

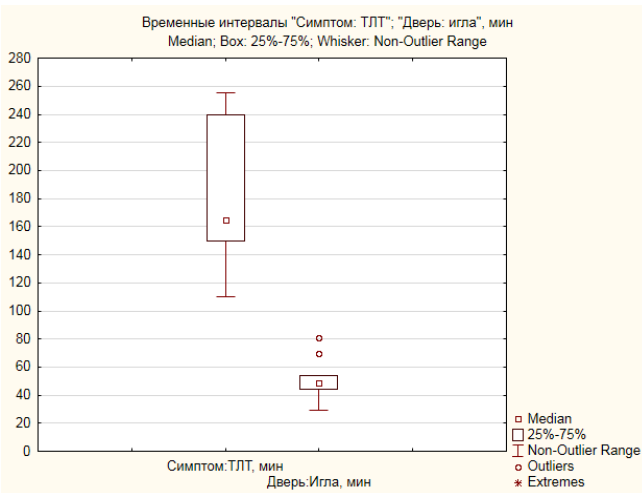


Рис. / Fig. 2. Время от начала симптоматики инсульта до начала ТЛТ («Симптом: ТЛТ») и время от поступления пациента в стационар до начала ТЛТ («Дверь: Игла») / The time from the onset of stroke symptoms to the onset of TLT ("Symptom: TLT") and the time from the patient's admission to the hospital to the onset of TLT ("Door: Needle").

При развитии симптомов острого инсульта все пациенты были доставлены в приемное отделение в рамках терапевтического окна и в течение 60 минут в стационаре им была начата тромболитическая терапия (рис. 2).

Смешанные технологии (ТЛТ + механическая экстракция тромба) применили у 9 пациентов (32,1%), у всех зафиксировано эффективное восстановление кровотока. Медикаментозная ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой выполнена у 19 (67,9%) пациентов. Частота симптомных геморрагических трансформаций с последующим развитием летального исхода зафиксирована у 3 пациентов (15,8%), что укладывается в имеющуюся статистику по данным литературы [23].

Среди пациентов, получивших только медикаментозную ТЛТ рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой, восстановление кровотока достигнуто у 12 пациентов (63,2%) и наши данные сопоставимы с данными исследований ФРИДА и результатами многоцентрового применения препарата Фортелизин, в которых продемонстрирован хороший результат с восстановлением кровотока у 64% пациентов при ТЛТ острого ишемического инсульта в каротидной системе [23, 24].

Мы проанализировали изменения гемодинамики в процессе болюсного введения препарата и в течение первого часа после его применения. Дестабилизации гемодинамики у пациентов, получивших ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой, не зарегистрировано (рис. 3, 4).

При болюсном введении Фортеплазе® уровень среднего АД составлял 118 [96; 128] мм рт ст, через 15 минут 123 [108; 130] мм рт ст, через 30 минут 123 [100; 133] и через 45 и

60 минут 118 [94; 118] и 114 [86; 123] мм рт ст соответственно.

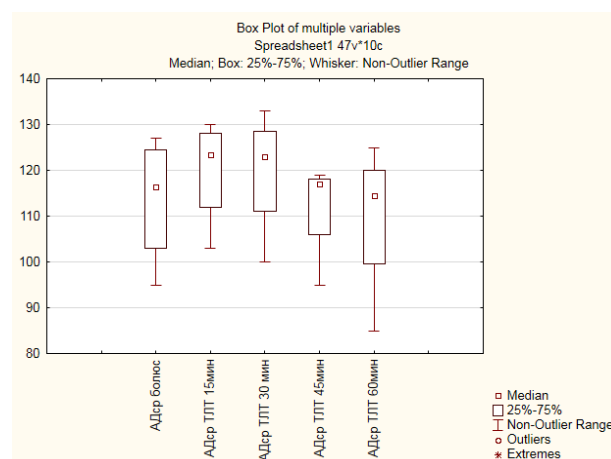


Рис. / Fig. 3. Динамика АДср у пациентов в течение первого часа при ТЛТ Фортеплазе® / The dynamics of ADsr in patients during the first hour with Forteplase®.

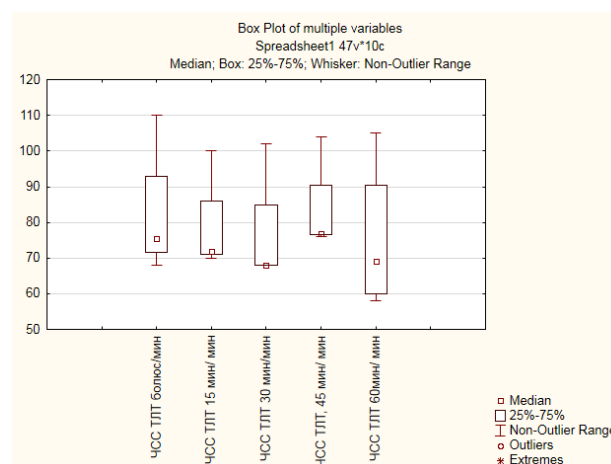


Рис. / Fig. 4. Динамика ЧСС у пациентов в течение первого часа при ТЛТ Фортеплазе® / The dynamics of heart rate in patients during the first hour with Forteplase®.

Таблица / Table 2

Влияние болюсного введения неиммуногенной стафилокиназы на гемодинамику в течение первого часа наблюдения

Effect of bolus administration of non-immunogenic staphylokinase on hemodynamics during the first hour of follow-up

Показатель гемодинамики Hemodynamic index	Me [Min; Max]	Дисперсия Variance	p-value при t-критерии = 70 мм рт ст и t-критерии = 70 уд/мин
АДср болюс ТЛТ, мм рт ст	97 [95; 111]	52,6	< 0,001
АДср 15 мин ТЛТ, мм рт ст	103 [97; 126]	162,2	< 0,001
АДср 30 мин ТЛТ, мм рт ст	100 [85; 124]	144,9	< 0,001
АДср 45 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [95; 119]	122,7	< 0,001
АДср 60 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [85; 114]	147,0	0,001
ЧСС болюс ТЛТ, уд/мин	76 [75; 77]	0,6	< 0,001
ЧСС 15 мин ТЛТ, уд/мин	72 [70; 78]	12,0	< 0,001
ЧСС 30 мин ТЛТ, уд/мин	68 [68; 75]	11,3	< 0,001
ЧСС 45 мин ТЛТ, уд/мин	77 [76; 77]	0,2	< 0,001
ЧСС 60 мин ТЛТ, уд/мин	110 [118; 108]	84,0	0,611

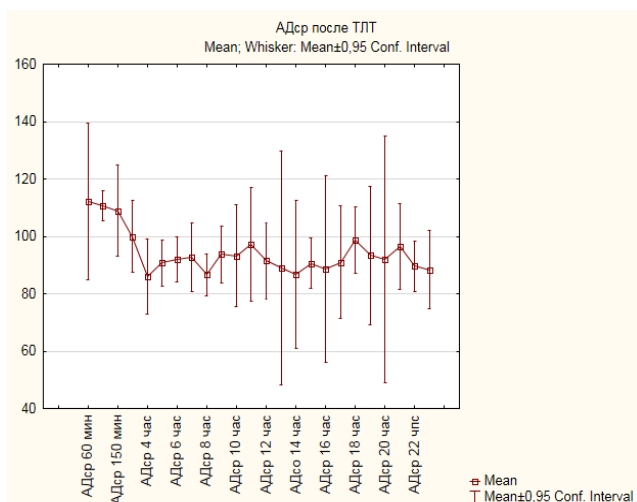


Рис. / Fig. 5. Динамика АД ср у пациентов в течение 24 часов после ТЛТ Фортеплазе® / The dynamics of blood pressure in patients within 24 hours after TLТ Forteplase®.

Выраженной тахикардии у пациентов также не зафиксировано, ЧСС в пределах 58 – 110/мин в течение первого часа после введения препарата. В течение первого часа после болюсного введения препарата только на 60 минуте зафиксировано снижение среднего АД ниже 90 мм рт ст и увеличение ЧСС до 110/ мин (табл. 2).

В течение 24 часов наблюдения за пациентами после выполнения ТЛТ уровень АДср колебался от 85 до 110 мм рт ст (рис. 5).

Мы приняли за нулевую гипотезу, что применение неиммуногенной стафилокиназы не влияет на гемодинамику и не вызывает снижения среднего АД ниже 70 мм рт ст. В таблице 3 продемонстрировано, что в течение первых суток после ТЛТ значения артериального давления не отличаются от заданной константы.

Таблица / Table 3

Влияние болюсного введения неиммуногенной стафилокиназы на гемодинамику в течение первых суток наблюдения

Effect of bolus administration of non-immunogenic staphylokinase on hemodynamics during the first day of follow-up

Показатель гемодинамики Hemodynamic index	Me [Min; Max]	Дисперсия Variance	p -value при t- критерии = 70
АДср 75 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [92; 110]	59,7	< 0,001
АДср 90 мин ТЛТ, мм рт ст	99 [97; 117]	84,0	< 0,001
АДср 105 мин ТЛТ, мм рт ст	108 [98; 113]	40,3	< 0,001
АДср 120 мин ТЛТ, мм рт ст	107 [92; 110]	64,3	< 0,001
АДср 150 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [94; 10]6	27,0	0,001
АДср 180 мин ТЛТ, мм рт ст	98 [98; 106]	14,7	< 0,001
АДср 210 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [85; 98]	36,2	0,001
АДср 240 мин ТЛТ, мм рт ст	95 [93; 100]	9,0	< 0,001
АДср 270 мин ТЛТ, мм рт ст	82 [79; 98]	72,2	< 0,001
АДср 300 мин ТЛТ, мм рт ст	88 [88; 100]	1520,3	0,002
АДср 330 мин ТЛТ, мм рт ст	102 [80; 102]	111,6	< 0,001
АДср 360 мин ТЛТ, мм рт ст	98 [87; 97]	27,9	0,001
АДср 390 мин ТЛТ, мм рт ст	93 [93; 96]	2,1	< 0,001
АДср 420 мин ТЛТ, мм рт ст	97 [95; 101]	6,4	< 0,001
АДср 450 мин ТЛТ, мм рт ст	93 [86; 105]	63,9	0,005
АДср 480 мин ТЛТ, мм рт ст	90 [88; 109]	97,1	0,003
АДср 8 час ТЛТ, мм рт ст	95 [90; 114]	111,0	< 0,001
АДср 9 час ТЛТ, мм рт ст	97 [89; 97]	14,7	< 0,001
АДср 10 час ТЛТ, мм рт ст	98 [88; 110]	84,1	< 0,001
АДср 11 час ТЛТ, мм рт ст	104 [96; 110]	34,1	< 0,001
АДср 12 час ТЛТ, мм рт ст	98 [90; 103]	29,7	< 0,001
АДср 13 час ТЛТ, мм рт ст	102 [75; 107]	205,1	< 0,001
АДср 14 час ТЛТ, мм рт ст	89 [75; 95]	72,9	< 0,001
АДср 15 час ТЛТ, мм рт ст	94 [91; 97]	6,2	< 0,001
АДср 16 час ТЛТ, мм рт ст	92 [90; 101]	23,7	< 0,001
АДср 17 час ТЛТ, мм рт ст	97 [94; 98]	3,0	< 0,001
АДср 18 час ТЛТ, мм рт ст	102 [94; 104]	12,0	< 0,001
АДср 19 час ТЛТ, мм рт ст	95 [85; 104]	63,9	0,002
АДср 20 час ТЛТ, мм рт ст	87 [72; 101]	145,6	< 0,001
АДср 21 час ТЛТ, мм рт ст	97 [90; 98]	13,1	< 0,001
АДср 22 час ТЛТ, мм рт ст	93 [86; 102]	44,5	< 0,001
АДср 23 час ТЛТ, мм рт ст	94 [83; 111]	137,7	< 0,001

Фортеплазе® как фибринолитик 3 поколения образует стехиометрический комплекс стафилокиназа+ плазмин + плазминоген, который не взаимодействует с плазминогеном в системном кровотоке и обладает высокой фибринселективностью. Кроме того, фибринселективность Фортеплазе® также обусловлена более высокой скоростью нейтрализации комплекса с плазмином в плазме крови по сравнению с тромбом, что не приводит к снижению уровня фибриногена при реализации фибринолитического эффекта препарата. Мы проанализировали содержание фибриногена в плазме в 1, 2 и 3 сутки после ТЛТ (рис. 6).

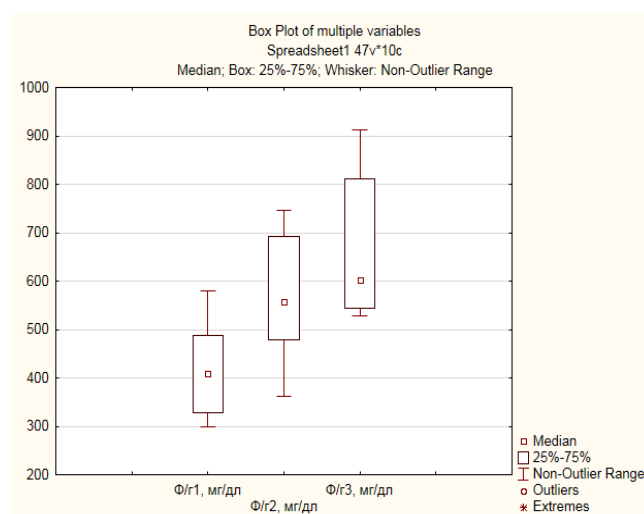


Рис. / Fig. 6. Динамика содержания фибриногена плазмы крови у пациентов в 1, 2 и 3 сутки после проведения ТЛТ Фортеплазе®. Статистические различия между показателями отсутствуют / Dynamics of blood plasma fibrinogen content in patients on days

1, 2, and 3 after TLT Forteplase®. There are no statistical differences between the indicators, $p > 0.05$, $p > 0.05$.

В 1 сутки после ТЛТ содержание фибриногена составляло 328,5 [298; 579] мг/дл, на 2 сутки 479,6 [362; 747] мг/дл, а на 3 сутки 545,8 [529; 912] мг/дл. По данным литературы высокие уровни фибриногена чреваты развитием рецидива инсульта у пациентов высокого риска [25]. Повторный инсульт зафиксирован у 4 пациентов (21,1%).

Для анализа реабилитационного потенциала пациентов в период острого периода ишемического инсульта мы использовали несколько шкал – NIHSS, Рэнкин, Бартел, и Хаузера. При поступлении средний балл по шкале NIHSS составлял 16 [7; 24], а через 30 суток 10 [1; 19]. Активность пациента, его независимость и способность к совершению бытовых действий оценивали к моменту выписки из стационара. Средний балл по шкале Бартер составил 74 [30; 95], по шкале Хаузера 8 [3; 9], по шкале Рэнкина 4 [2; 5].

Заключение

Применение рекомбинантной неиммунной стафилокиназы может способствовать эффективной реперфузионной терапии со стабильным уровнем гемодинамики и плазменного фибриногена у 63,2% пациентов с острым ишемическим инсультом и отягощенным коморбидным фоном. Тем не менее, настоящее исследование имеет ряд ограничений – небольшой объем выборки и отсутствие группы сравнения -, а полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Литература / References:

- World Health Organisation, Retrieved June 25, 2024. WHO EMRO / Stroke, Cerebrovascular accident / Health topics. <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html#:~:text=Annually%2C%2015%20million%20people%20worldwide>
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsvigoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar; 6 (1): I-LXII. DOI: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33817340; PMCID: PMC7995316.
- Tsvigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, Fischer U, Khatri P. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2023 May; 22 (5): 418-429. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36907201.
- Widimsky P, Snyder K, Sulzenko J, Hopkins LN, Stetkova I. Acute ischaemic stroke: recent advances in reperfusion treatment. *Eur Heart J.* 2023 Apr 7; 44 (14): 1205-1215. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac684. PMID: 36477996; PMCID: PMC10079392.
- Прямыков А.Д., Лолуев Р.Ю., Асратян С.А. и др. Результаты каротидной эндартерэктомии, выполненной в различные сроки острого периода ишемического инсульта. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.* 2024; 13 (3): 436-444. [Pryamikov AD, Loluev RYu, Asratyan SA et al. The results of carotid endarterectomy performed at various times of the acute period of ischemic stroke. *Emergency medical care. N.V. Sklifosovsky Magazine.* 2024; 13 (3): 436-444.] (In Russ) DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-3-436-444.
- Thiebaut AM, Gauberti M, Ali C, et al. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 1121-1132. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30323-5
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsvigoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar; 6 (1): I-LXII. DOI:

- 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33817340; PMCID: PMC7995316.
8. Qaryouti D, Greene-Chandos D. Neurocritical Care Aspects of Ischemic Stroke Management. *Crit Care Clin.* 2023 Jan; 39 (1): 55-70. DOI: 10.1016/j.ccc.2022.07.005. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36333037.
9. Stanton K, Philippou H, Ariëns RA. Ischaemic Stroke, Thromboembolism and Clot Structure. *Neuroscience.* 2024 Jul 9; 550: 3-10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.02.024. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38453129.
10. Chen Y, Gue Y, McDowell G, Gorog DA, Lip GYH. Impaired endogenous fibrinolysis status: a potential prognostic predictor in ischemic stroke. *Minerva Med.* 2024 Jun; 115 (3): 364-379. DOI: 10.23736/S0026-4806.24.09133-X. Epub 2024 May 9. PMID: 38727704.
11. Alper BS, Foster G, Thabane L, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischaemic stroke: trial re-analysis adjusted for baseline imbalances. *BMJ Evid Based Med.* 2020 Oct; 25 (5): 168-171. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111386. Epub 2020 May 19. PMID: 32430395; PMCID: PMC7548536.
12. Balaji PG, Bhimrao LS, Yadav AK. Revolutionizing Stroke Care: Nanotechnology-Based Brain Delivery as a Novel Paradigm for Treatment and Diagnosis. *Mol Neurobiol.* 2025 Jan; 62 (1): 184-220. DOI: 10.1007/s12035-024-04215-3. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829514.
13. Sarfati P, De La Taille T, Portioli C, Spanò R, Lalatonne Y, Decuzzi P, Chauvierre C. REVIEW: "ISCHEMIC STROKE: From Fibrinolysis to Functional Recovery" Nanomedicine: emerging approaches to treat ischemic stroke. *Neuroscience.* 2024 Jul 9; 550: 102-113. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.11.035. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38056622.
14. Brinjikji W, Madalina Mereuta O, Dai D, Kallmes DF, Savastano L, Liu Y, Nimjee SM, Nogueira RG, Abbasi M, Kadirvel R. Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: lessons from retrieved stroke emboli. *Stroke Vasc Neurol.* 2021 Dec; 6 (4): 658-667. DOI: 10.1136/svn-2021-001032. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312319; PMCID: PMC8717785.
15. Costalat V, Lapergue B, Albucher JF, Labreuche J, Henon H, Gory B, Sibon I, Boulouis G, Cognard C, Nouri N, Richard S, Marnat G, Di Maria F, Annan M, Duhamel A, Cagnazzo F, Jovin T, Arquizan C; LASTE Trial Investigators. Evaluation of acute mechanical revascularization in large stroke (ASPECTS \leq 5) and large vessel occlusion within 7 h of last-seen-well: The LASTE multicenter, randomized, clinical trial protocol. *Int J Stroke.* 2024 Jan; 19 (1): 114-119. DOI: 10.1177/17474930231191033. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37462028.
16. Broocks G, Hanning U, Bechstein M, Elsayed S, Faizy TD, Brekenfeld C, Flottmann F, Knierp H, Deb-Chatterji M, Schön G, Thomalla G, Kemmling A, Fiehler J, Meyer L; German Stroke Registry–Endovascular Treatment (GSR-ET) Study Group. Association of thrombectomy with functional outcome for patients with ischemic stroke who presented in the extended time window with extensive signs of infarction. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct 3; 5 (10): e2235733.
17. Rossi R, Fitzgerald S, Molina S, Mereuta OM, Douglas A, Pandit A, Santos AMS, Murphy B, Alderson J, Brennan P, Power S, O'Hare A, Gilvarry M, McCarthy R, Psychogios K, Magoufis G, Tsvigoulis G, Nagy A, Vadász Á, Szikora I, Jood K, Redfors P, Nordanstig A, Ceder E, Dehlfors N, Dunker D, Tatlisumak T, Rentzos A, Thornton J, Doyle KM. The administration of rtPA before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients is associated with a significant reduction of the retrieved clot area but it does not influence revascularization outcome. *J Thromb Thrombolysis.* 28021 Feb; 51 (2): 545-551. DOI: 10.1007/s11239-020-02279-1. Epub 2020 Sep 16. PMID: 329936433; PMCID: PMC7886731.
18. Laredo C, Rodríguez A, Oleaga L, Hernández-Pérez M, Renú A, Puig J, Román LS, Planas AM, Urrea X, Chamorro Á. Adjunct Thrombolysis Enhances Brain Reperfusion following Successful Thrombectomy. *Ann Neurol.* 2022 Nov; 92 (5): 860-870. DOI: 10.1002/ana.26474. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36054449; PMCID: PMC9804472.
19. Кулеш С.Д., Хоперский П.Г., Васильчук Л.Ф. и др. Функциональные исходы ишемического инсульта у пациентов, пролеченных методом механической тромбэктомии / Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 25–26 января 2024 года. Гродно: Гродненский УВЕ, 2024. С. 296-299. [Kulesh S.D., Khopersky P.G., Vasilchuk L.F. and others. Functional outcomes of ischemic stroke in patients treated with mechanical thrombectomy / Actual problems of medicine: proceedings of the final scientific and practical conference, Grodno, January 25–26, 2024. Grodno: Grodno UVE, 2024. pp. 296-299.] (In Russ)
20. Gauberti M, Martinez de Lizarrondo S, Vivien D. Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era. *J Thromb Haemost.* 2021; 19: 1618–1628. DOI: 10.1111/jth.15336.
21. КР МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2024 https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1
22. Цирятева С.Б., Пыленко С.А., Арутюнян Л.А., Приходько В.В. Индекс коморбидности Чарлсона и метаболическая дисфункция у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская наука и образование Урала.* 2017; 18, 4 (92): 162-165. [Tsiryatyeva S.B., Pylenko S.A., Harutyunyan L.A., Prikhodko V.V. Charlson's comorbidity index and metabolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Medical science and education of the Urals.* 2017; 18, 4 (92): 162-165.] (In Russ)
23. Володохин М.Ю., Хасанова Д.Р., Тимченко Л.В., Подшивалов И.А., Телятник Ю.А., Демин Т.В., Загидуллин Б.И., Мухамадиева Ю.С., Мингазетдинов М.А., Юсупов Р.И., Синютин В.Н. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (6): 72–77. [Volodyukhin M.Yu., Khasanova D.R., Timchenko L.V., Podshivalov I.A., Telyatnik Yu.A., Demin T.V., Zagidullin B.I., Mukhamadiev Yu.S., Mingazetdinov M.A., Yusupov R.I., Sinyutin V.N. Experience of multicenter use of Fortelizin in staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in the carotid system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123 (6): 72–77.] (In Russ)
24. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. 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. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Shamalov N.A. and others. Non—immunogenic staphylokinase is a new thrombolytic drug in the treatment of ischemic stroke (results of FRIED's study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122 (7): 56-65.] (In Russ)
25. Frank D, Zlotnik A, Boyko M, Gruenbaum BF. The Development of novel drug treatments for stroke patients: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (10): 5796. DOI: 10.3390/ijms23105796

THE USE OF RECOMBINANT NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN REPERFUSION THERAPY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH A BURDENED COMORBID BACKGROUND

S.B. Tsiryateva^{1,2}, A.K. Skamartsova²,
D.A. Tsiryatev¹, S.A. Pylenko²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
²Regional clinical hospital № 1, Tyumen, Russia

Abstract:

Ischaemic stroke remains one of the leading causes of disability and death worldwide. According to WHO data, currently 13.2 million people suffer from ischemic stroke annually, with 30% dying as a result, while a significant neurological deficit persists in a third of survivors. Thrombolytic therapy (TLT) remains the main treatment method for ischemic stroke in clinical practice. The thrombolytic effect of recombinant non-immunogenic staphylokinase is realized through activation of gamma-plasminogen and is used for reperfusion therapy in adults with ischemic stroke and transient ischemic attack. **Objective:** To assess the frequency of effective blood flow restoration, changes in hemodynamic parameters and hemostasis system during reperfusion therapy using recombinant non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ischemic stroke and comorbid background. **Materials and methods.** We analyzed the results of TLT with recombinant non-immunogenic staphylokinase in 28 patients admitted to the State Budgetary Healthcare Institution of the "Regional Clinical Hospital № 1" in the acute period of ischemic stroke in the middle cerebral artery basin with occlusion of M1 and M2 segments or intracranial segment of the internal carotid artery. The effectiveness of cerebral blood flow recovery was assessed using the mTICI scale. To evaluate the impact of thrombolytics on hemodynamics, mean arterial pressure (MAP) levels were measured every 15 minutes over the first two hours, every 30 minutes between the second and eighth hour, and hourly until the end of the first day. Fibrinogen content in plasma was analyzed on days 1, 2, and 3 after TLT. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software. **Results.** Combined technologies (TLT + mechanical thrombectomy) were applied in 9 patients, all of whom had effective blood flow recovery. Among patients who received only medical TLT, blood flow recovery was achieved in 12 patients. The incidence of symptomatic hemorrhagic transformations followed by fatal outcomes was recorded in 3 patients. During the 24-hour observation period following TLT, MAP remained at 119.2 [85; 110] mm Hg, heart rate (HR) was 76.1 [58; 110] beats per minute. Plasma fibrinogen level on day 1 post-TLT was 328.5 [298; 579] mg/dL, on day 2 it was 479.6 [362; 747] mg/dL, and on day 3 it reached 545.8 [529; 912] mg/dL. At admission, the average score on the NIHSS scale was 15.7 [7; 24], whereas after 30 days it decreased to 10.3 [1; 19] ($p=0.453$). **Conclusion.** The use of recombinant non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ischemic stroke and comorbid background ensures effective blood flow recovery in 63.2%, stable hemodynamic levels, and plasma fibrinogen levels within three days of thrombolytic therapy administration.

Keywords: Ischemic stroke; thrombolytic therapy; reperfusion therapy; Fortepulse®; recombinant non-immunogenic staphylokinase

Information about the authors:

Tsiratueva Svetlana B. – MD (ORCID iD: 0000-0002-3881-2851), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya str., Tyumen, Russia. E-mail: s_b_c@mail.ru

Skamartsova Anastasia K. – head of the Intensive Care Unit and Intensive Care Unit of Neurology № 1 at the Regional Clinical Hospital No. 1. Address: 54 Kotovsky St., Tyumen, Russia.

Tsiryatyev Dmitry A. (ORCID iD: 0009-0003-3510-5021), postgraduate student of the Department of Pathological Physiology of the Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia.

Pylenko Stanislav A. – PhD (ORCID iD: 0009-0002-6341-545X). Place of work and position: Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit № 5, Regional Clinical Hospital № 1, 54 Kotovsky St., Tyumen, Russia.

Вклад авторов:

С.Б. Цирятнева: концепция и дизайн исследования; редактирование текста;

А.К. Скамарцова: сбор и статистическая обработка материала;

Д.А. Цирятев: сбор и статистическая обработка материала;

С.А. Пыленко: написание текста.

Authors' contributions:

S.B. Tsiryateva: research concept and design; text editing;

A.K. Skamartsova: collection and statistical processing of the material;

D.A. Tsiryatev: collection and statistical processing of the material;

S.A. Pylenko: writing a text.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 04.05.2025. Принята к публикации / Accepted for publication: 09.06.2025.

Для цитирования: Цирятнева С.Б., Скамарцова А.К., Цирятев Д.А., Пыленко С.А. Применение рекомбинантной неиммунотоксичной стафилокиназы в реперфузионной терапии острого ишемического инсульта пациентов с отягощенным коморбидным фоном. *Академический журнал Западной Сибири*. 2025; 21 (2): 57-64. DOI: 10.32878/sibir.25-21-02(107)-57-64

For citation: Tsiryateva SB, Skamartsova AK, Tsiryatev DA, Pylenko SA. The use of recombinant non-immunogenic staphylokinase in reperfusion therapy for acute ischemic stroke patients with a burdened comorbid background. *Academic Journal of West Siberia*. 2025; 21 (2): 57-64. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.25-21-02(107)-57-64