

Прогнозирование безопасности внутривенного тромболитического препарата Фортелизин у пациентов старше 60 лет с ишемическим инсультом с использованием шкалы THRIVE



Шамалов Н.А.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,2}, Яровая Е.Б.³, Куценко В.А.^{3,4},
Марская Н.А.¹, Чефранова Ж.Ю.⁵, Семенов А.М.⁶, Семенов М.П.⁶, Иванов С.В.^{6,7},
Гусева М.К.⁷, Карпова Е.А.⁷, Ромашова Ю.А.⁷, Береговых В.В.⁷, Маркин С.С.^{6,7}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород; ⁶ООО «СупраГен», Москва; ⁷ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва
¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
³Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ⁴Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10;
⁵Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ⁶Россия, 119270, Москва, Лужнецкая набережная, 6, стр. 1;
⁷Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Целью данного исследования была оценка прогностической ценности шкалы THRIVE у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ишемическим инсультом (ИИ) после внутривенного тромболитического препаратом Фортелизин® (МНН / химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы; ООО «СупраГен», Россия) в сравнении с алтеплазой по данным ретроспективного анализа результатов рандомизированного клинического исследования ФРИДА.

Материал и методы. Пациенты (n=336) были случайным образом распределены в группу препарата Фортелизин (n=168) либо алтеплазы (n=168). В возрасте 60 лет и старше были 124 пациента (74%) в группе препарата Фортелизин и 123 пациента (73%) в группе алтеплазы, и эти пациенты были включены в представленный анализ. Пациенты в возрасте 60 лет и старше были также разделены на две группы в соответствии с баллом по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 90-й день: группа с хорошим функциональным исходом (МШР 0–2) и группа с неблагоприятным функциональным исходом (МШР 3–6). Для прогнозирования исходов после применения препарата Фортелизин или алтеплазы использовалась шкала THRIVE. После этого были рассчитаны значения AUC. Значения AUC ROC сравнивали с использованием критерия Делонга.

Результаты. Для смертности от всех причин на 90-й день прогнозируемое значение AUC по шкале THRIVE составило 0,8 (0,71–0,9) в группе препарата Фортелизин и 0,76 (0,66–0,87) в группе алтеплазы (p=0,57). Для неблагоприятного функционального исхода значение AUC составило 0,73 (0,64–0,82) в группе препарата Фортелизин и 0,79 (0,71–0,87) в группе алтеплазы (p=0,36).

Заключение. Исследование подтвердило высокую прогностическую ценность шкалы THRIVE для предсказания смертности и неблагоприятных исходов у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ИИ после применения препарата Фортелизин и алтеплазы.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия; Фортелизин; неиммуногенная стафилокиназа.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для цитирования: Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Марская Н.А., Чефранова Ж.Ю., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Гусева М.К., Карпова Е.А., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Маркин С.С. Прогнозирование безопасности внутривенного тромболитического препаратом Фортелизин у пациентов старше 60 лет с ишемическим инсультом с использованием шкалы THRIVE. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2026;18(1):14–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-14-21>

Predicting the safety of intravenous thrombolysis with Fortelyzin in patients over 60 years of age with ischemic stroke using the THRIVE scale

Shamalov N.A.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,2}, Yarovaia E.B.³, Kutsenko V.A.^{3,4}, Marskaya N.A.¹, Chefranova Zh.Yu.⁵, Semenov A.M.⁶,
Semenov M.P.⁶, Ivanov S.V.^{6,7}, Guseva M.K.⁷, Karpova E.A.⁷, Romashova Yu.A.⁷, Beregovykh V.V.⁷, Markin S.S.^{6,7}

¹Federal Centre for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;
⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Belgorod State National Research University, Belgorod; ⁶SuperGene LLC, Moscow; ⁷V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia; ⁴10, Petroverigsky Lane, Moscow 101000, Russia; ⁵85, Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;
⁶6, Luzhnetskaya Nab., Build. 1, Moscow 119270, Russia; ⁷10, Pogodinskaya St., Build. 8, Moscow 119121, Russia

Objective: to evaluate the prognostic value of the THRIVE scale in patients aged 60 years and older with ischemic stroke (IS) after intravenous thrombolysis with Fortelyzin® (INN/chemical name – recombinant protein containing the amino acid sequence of staphylokinase; SuperGene LLC, Russia) compared to alteplase, based on a retrospective analysis of the results of the FRIDA randomised clinical trial.

Material and methods. Patients (n=336) were randomly assigned to either the Fortelyzin group (n=168) or the alteplase group (n=168). There were 124 patients (74%) aged 60 years or older in the Fortelyzin group and 123 patients (73%) in the alteplase group, and these patients were included in the analysis presented. Patients aged 60 years and older were also divided into two groups according to their modified Rankin scale (mRS) score on day 90: a group with a good functional outcome (mRS 0–2) and a group with an unfavourable functional outcome (mRS 3–6). The THRIVE scale was used to predict outcomes after treatment with Fortelyzin or alteplase. AUC values were then calculated. AUC ROC values were compared using the DeLong criterion.

Results. For all-cause mortality at day 90, the predicted AUC value on the THRIVE scale was 0.8 (0.71–0.9) in the Fortelyzin group and 0.76 (0.66–0.87) in the alteplase group (p=0.57). For adverse functional outcomes, the AUC value was 0.73 (0.64–0.82) in the Fortelyzin group and 0.79 (0.71–0.87) in the alteplase group (p=0.36).

Conclusion. The study confirmed the high predictive value of the THRIVE scale for predicting mortality and adverse outcomes in patients aged 60 years and older with IS after treatment with Fortelyzin and alteplase.

Keywords: acute ischemic stroke; thrombolysis; Fortelyzin®; non-immunogenic staphylokinase.

Contacts: Nikolay Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For citations: Shamalov NA, Martynov MYu, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Marskaya NA, Chefranova ZhYu, Semenov AM, Semenov MP, Ivanov SV, Guseva MK, Karpova EA, Romashova YuA, Beregovykh VV, Markin SS. Predicting the safety of intravenous thrombolysis with Fortelyzin in patients over 60 years of age with ischemic stroke using the THRIVE scale. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2026;18(1):14–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-14-21>

Известно, что инсульт является второй по значимости причиной смертности населения в возрасте старше 60 лет во всем мире [1]. С возрастом у пациентов с инсультом повышается риск смерти и неблагоприятных функциональных исходов [2], поэтому оценка прогностических исходов у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ишемическим инсультом (ИИ), получающих внутривенную тромболитическую терапию (ТЛТ), имеет важное практическое значение.

В настоящее время применяются различные шкалы для оценки исходов у пациентов с ИИ. Было показано, что шкала THRIVE (Total Health Risks In Vascular Events – сумма рисков для здоровья при сосудистых событиях), включающая возраст, балл по шкале NIHSS и наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета и фибрилляции предсердий, является предиктором неблагоприятных исходов и смертности в течение 90 дней у пациентов с ИИ, получающих ТЛТ алтеплазой [3] и эндоваскулярное лечение [4].

Стафилокиназа – тромболитический препарат с высокой биологической активностью [5, 6]. Высокая селективность к фибрину обуславливает минимальный риск развития кровотечений при ее использовании [7]. Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) – модифицированная молекула стафилокиназы, характеризующаяся коротким периодом полувыведения и отсутствием антигенных свойств [8, 9].

В исследовании ФРИДА (Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании в сравнении с Актилизе®) было показано, что препарат Фортелизин является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов. Фортелизин отличается удобством применения в виде однократного болюса в единой дозе 10 мг вне зависимости от массы тела пациента. Отличный функциональный исход [оценка по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) 0–1 балл] на 90-й день был достигнут у 50% пациентов по сравнению с 41% в группе алтеплазы (p=0,10). Доля пациентов с МШР 0–2 балла составила 68% vs 63% соответственно (p=0,30). Смертность от всех причин (10% vs 14%; p=0,32)

и симптомная геморрагическая трансформация (СГТ) по критериям ECASS III (3% vs 8%; p=0,087) значимо не различались между группами лечения [10].

В наблюдательном исследовании ФОРПИ (ФОРтелизин® При Инсульте), включившем 17 636 пациентов с ИИ, получивших ТЛТ с использованием препарата Фортелизин в период с 2021 по 2024 г., смертность от всех причин на 90-й день составила 9%, частота СГТ по критериям ECASS III – 2%. Доля пациентов с МШР 0–2 балла на 90-й день составила 61%. Таким образом, результаты безопасности и эффективности препарата Фортелизин, полученные в реальной клинической практике, оказались сопоставимы с результатами рандомизированного клинического исследования ФРИДА [11].

Целью данного исследования была оценка прогностической ценности шкалы THRIVE у пациентов с ИИ в возрасте 60 лет и старше после внутривенного тромболитического лечения с использованием препарата Фортелизин в сравнении с алтеплазой по данным ретроспективного анализа результатов рандомизированного клинического исследования ФРИДА.

Материал и методы. Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Фортелизин в сравнении с алтеплазой у пациентов с ИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов (ФРИДА) было проведено в период с 2017 по 2019 г. Протокол исследования был опубликован ранее [9].

Первичным критерием эффективности в исследовании ФРИДА было число пациентов с отличным функциональным исходом (МШР 0–1 балл) на 90-й день после введения препарата. Критериями безопасности являлись смертность от всех причин на 90-й день, СГТ (по критерию ECASS III) и другие серьезные нежелательные явления.

В данной работе анализировались результаты эффективности и безопасности в подгруппах пациентов 60 лет и старше. Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с баллом по МШР на 90-й день: группа с хорошим функциональным исходом (МШР 0–2) и группа с неблагоприятным функциональным исходом (МШР 3–6). Для про-

гнозирования исходов после применения препарата Фортелизин или алтеплазы использовалась шкала THRIVE, представленная в табл. 1 [4]. После этого были рассчитаны значения AUC.

Статистический анализ проводился с использованием программы R (версия 4.2). Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений – n (%). Значения AUC ROC для шкалы THRIVE представлены с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна–Уитни, для сравнения категориальных переменных – двусторонний точный критерий Фишера. ROC-кривые сравнивались с использованием критерия Делонга. Корректировка на ковариаты проводилась с помощью логистической регрессии. Корректировка на множественные сравнения не использовалась. Различие между группами считалось статистически значимым, если значение p было меньше 0,05. Исследование ФРИДА зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT03151993.

Результаты. Пациенты (n=336) были случайным образом распределены в группу препарата Фортелизин (n=168) либо алтеплазы (n=168).

Таблица 1. Шкала THRIVE [4]
Table 1. THRIVE scale [4]

Параметр	Балл
NIHSS, балл:	
≤10	0
11–20	2
≥21	4
Возраст, годы:	
≤59	0
60–79	1
≥80	2
Анамнез (1 балл при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий):	
0	0
1	1
2	2
3	3
Сумма баллов по шкале THRIVE	0–9

Таблица 2. Исходные демографические данные, клинические характеристики и сопутствующие заболевания у пациентов 60 лет и старше

Table 2. Baseline demographic data, clinical characteristics, and comorbidities in patients aged ≥60 years

Параметр	Фортелизин (n=124)	Алтеплаза (n=123)	p
Пол:			
мужчины	71 (57)	74 (60)	0,699
женщины	53 (43)	49 (40)	0,699
Возраст, годы	68,8±6,1	69,6±6,3	0,366
Масса тела, кг	81,7±12,5	82,3±16,3	0,777
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±4,8	28,6±5,9	0,871
Факторы риска инсульта:			
артериальная гипертензия	120 (97)	118 (96)	0,749
сахарный диабет	10 (8)	19 (15)	0,078
дислипидемия	28 (23)	31 (25)	0,657
курение	28 (23)	28 (23)	1,000
Анамнез:			
ОНМК	18 (15)	20 (16)	0,728
ТИА	2 (2)	3 (2)	0,684
инсульт у родственников	5 (4)	6 (5)	0,769
инфаркт миокарда	15 (12)	8 (7)	0,188
мерцательная аритмия	52 (42)	46 (37)	0,516
пролапс митрального клапана	7 (6)	0	0,014
Подтип по TOAST:			
атеротромботический	35 (28)	30 (24)	0,564
кардиоэмболический	46 (37)	48 (39)	0,794
лакунарный	4 (3)	9 (7)	0,167
неопределенной этиологии	39 (31)	36 (29)	0,782
другой	0	0	–
Локализация инсульта:			
правая средняя мозговая артерия	56 (45)	42 (34)	0,091
левая средняя мозговая артерия	57 (46)	69 (56)	0,127
вертебробазиллярный бассейн	11 (9)	12 (10)	0,830
Характеристика инсульта:			
NIHSS при поступлении, баллы	11,0 [8,0; 14,0]	12,0 [8,0; 17,0]	0,189
МШР при поступлении, баллы	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,317
число пациентов с МШР 0–2 балла	0	0	1,000
число пациентов с МШР 3–6 баллов	124 (100)	123 (100)	1,000
ASPECT при поступлении, баллы	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	0,324
Временные интервалы:			
медиана времени от начала симптомов до ТЛТ, ч	3,0 [2,5; 3,5]	2,8 [2,3; 3,2]	0,081
<3 ч	2,5 [2,0; 2,7]	2,4 [2,0; 2,7]	0,732
3–4,5 ч	3,5 [3,2; 4,0]	3,2 [3,0; 3,5]	0,022
Клинические характеристики:			
систолическое АД, мм рт. ст.	156,9±17,4	157,8±18,3	0,637
диастолическое АД, мм рт. ст.	89,5±10,7	89,9±9,7	0,896
ЧСС в минуту	78,5±12,8	78,9±14,1	0,974
триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 1,7]	0,319
общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3	5,3±1,2	0,666
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,7	1,5±0,6	0,658
тромбоциты, × 10 ⁹ /л	221,2±72,5	207,2±63,5	0,110
фибриноген, г/л	3,1 [2,5; 3,9]	2,9 [2,4; 3,7]	0,219
медиана THRIVE, баллы	4,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,5; 5,0]	0,635
число пациентов с THRIVE ≥3 баллов	91 (73)	92 (75)	0,885

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде M±SD, Me [25-й; 75-й перцентилей] или n (%). АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Старше 60 лет были 124 пациента (74%) в группе препарата Фортелизин и 123 пациента (73%) в группе алтеплазы, и эти пациенты были включены в представленный анализ. Исходные демографические данные, клинические характери-

стики и сопутствующие заболевания для популяции в возрасте ≥ 60 лет представлены в табл. 2. В табл. 3 представлены характеристики пациентов по подгруппам в зависимости от функционального исхода на 90-й день.

Таблица 3. *Исходные демографические данные, клинические характеристики и сопутствующие заболевания у пациентов 60 лет и старше в зависимости от МШР на 90-й день*
 Table 3. *Baseline demographic data, clinical characteristics, and comorbidities in patients aged ≥ 60 years according to mRS score on day 90*

Параметр	Фортелизин			Алтеплаза		
	хорошее восстановление (n=82)	плохое восстановление (n=42)	p	хорошее восстановление (n=76)	плохое восстановление (n=47)	p
Пол:						
мужчины	48 (59)	23 (55)	0,705	43 (57)	31 (66)	0,346
женщины	34 (41)	19 (45)	0,705	33 (43)	16 (34)	0,346
Возраст, годы	68,4 \pm 6,4	69,7 \pm 5,4	0,103	68,7 \pm 6,4	71,0 \pm 6,1	0,079
Масса тела, кг	81,7 \pm 13,7	81,6 \pm 9,8	0,660	80,2 \pm 13,4	85,7 \pm 19,9	0,338
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 \pm 5,0	28,9 \pm 4,4	0,046	28,0 \pm 4,7	29,6 \pm 7,4	0,379
Факторы риска инсульта:						
артериальная гипертензия	78 (95)	42 (100)	0,299	72 (95)	46 (98)	0,648
сахарный диабет	5 (6)	5 (12)	0,304	13 (17)	6 (13)	0,613
дислипидемия	17 (21)	11 (26)	0,504	20 (26)	11 (23)	0,832
курение	17 (21)	11 (26)	0,504	16 (21)	12 (26)	0,659
Анамнез:						
ОНМК	11 (13)	7 (17)	0,603	9 (12)	11 (23)	0,130
ТИА	1 (1)	1 (2)	1,000	3 (4)	0	0,286
инсульт у родственников	2 (2)	3 (7)	0,335	4 (5)	2 (4)	1,000
инфаркт миокарда	9 (11)	6 (14)	0,575	5 (7)	3 (6)	1,000
мерцательная аритмия	31 (38)	21 (50)	0,249	22 (29)	24 (51)	0,021
пролапс митрального клапана	6 (7)	1 (2)	0,421	0	0	—
Подтип по TOAST:						
атеротромботический	24 (29)	11 (26)	0,834	23 (30)	7 (15)	0,083
кардиоэмболический	28 (34)	18 (43)	0,432	23 (30)	25 (53)	0,014
лакунарный	4 (5)	0	0,299	8 (11)	1 (2)	0,151
неопределенной этиологии	26 (32)	13 (31)	1,000	22 (29)	14 (30)	1,000
другой	0	0	—	0	0	—
Локализация инсульта:						
правая средняя мозговая артерия	34 (41)	22 (52)	0,260	25 (33)	17 (36)	0,845
левая средняя мозговая артерия	40 (49)	17 (40)	0,448	43 (57)	26 (55)	1,000
вертебробазилярный бассейн	8 (10)	3 (7)	0,748	8 (11)	4 (9)	1,000
Характеристика инсульта:						
медiana NIHSS при поступлении, баллы	9,0 [7,0; 12,8]	13,0 [12,0; 15,0]	0,000	9,0 [7,0; 12,2]	16,0 [12,0; 18,0]	0,000
медiana МШР при поступлении, баллы	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,001	4,0 [4,0; 4,2]	5,0 [4,0; 5,0]	0,000
медiana ASPECT при поступлении, баллы	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [8,5; 10,0]	0,009	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	0,034
Временные интервалы:						
медiana времени от начала симптомов до ТЛТ, ч	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,5; 3,6]	0,657	2,8 [2,2; 3,4]	2,8 [2,5; 3,1]	0,758
<3 ч	2,4 [2,0; 2,7]	2,5 [2,2; 2,7]	0,574	2,2 [1,9; 2,5]	2,5 [2,3; 2,8]	0,044
3–4,5 ч	3,5 [3,2; 3,9]	3,6 [3,2; 4,0]	0,490	3,5 [3,2; 3,8]	3,2 [3,0; 3,3]	0,078
Клинические характеристики:						
систолическое АД, мм рт. ст.	156,3 \pm 17,8	158,1 \pm 16,9	0,704	154,7 \pm 17,7	162,9 \pm 18,4	0,007
диастолическое АД, мм рт. ст.	89,3 \pm 11,1	89,9 \pm 10,0	0,942	89,3 \pm 9,0	90,8 \pm 10,7	0,230
ЧСС в минуту	77,0 \pm 13,2	81,5 \pm 11,7	0,097	76,9 \pm 12,7	82,2 \pm 15,7	0,038
триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 1,9]	0,763	1,3 [1,0; 1,7]	1,4 [1,1; 1,9]	0,191
общий холестерин, ммоль/л	5,4 \pm 1,3	5,4 \pm 1,3	0,937	5,2 \pm 1,2	5,5 \pm 1,3	0,147
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 \pm 0,6	1,6 \pm 0,9	0,665	1,5 \pm 0,7	1,5 \pm 0,5	0,803
тромбоциты, $\times 10^9$ /л	216,1 \pm 66,9	231,2 \pm 82,5	0,395	203,0 \pm 66,8	213,9 \pm 57,7	0,180
фибриноген, г/л	3,1 [2,5; 3,7]	3,3 [2,5; 4,0]	0,358	2,8 [2,4; 3,5]	3,1 [2,3; 4,0]	0,436
медiana THRIVE, баллы	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,000	3,0 [2,0; 4,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,000

Примечание. Хорошее восстановление – МШР 0–2 балла, плохое восстановление – МШР 3–6 баллов (здесь и в табл. 5).

Значимых различий в факторах риска ИИ, анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и характеристиках ИИ между пациентами, получившими Фортелизин или алтеплазу, не выявлено. В подгруппах пациентов с хорошими и плохими функциональными исходами в группе препарата Фортелизин также не было различий. В группе алтеплазы наблюдалось преобладание числа пациентов с мерцательной аритмией ($p=0,021$) и кардиоэмболическим инсультом ($p=0,014$) в подгруппе с неблагоприятным исходом (см. табл. 3).

Медиана времени от начала лечения до начала терапии составила 3,0 [2,5; 3,5] ч и 2,8 [2,3; 3,2] ч в группах препарата Фортелизин и алтеплазы соответственно ($p=0,081$). В подгруппе 3–4,5 ч медиана времени в группе препарата Фортелизин была значительно выше, чем в группе алтеплазы (3,5 ч vs 3,2 ч; $p=0,022$). В группе препарата Фортелизин хорошего функционального восстановления (МШР 0–2 балла) на 90-й день достигли 82 пациента (66%), плохое функциональное восстановление (МШР 3–6 баллов) отмечено у 42 (34%) пациентов. В группе алтеплазы это соотношение было аналогичным: 76 (62%) vs 47 (38%) (см. табл. 3). Исходно медиана NIHSS в подгруппах с благоприятным исходом в группах препарата Фортелизин и алтеплазы составляла 9,0. Медиана NIHSS в подгруппах с неблагоприятным исходом была значительно выше в обеих группах (13,0 и 16,0 соответственно). Установлено, что балл по шкале THRIVE был значительно выше у пациентов с плохим функциональным исходом, чем у пациентов с хорошим функциональным исходом, как в группе препарата Фортелизин (4,0 vs 3,0; $p=0,000$), так и в группе алтеплазы (5,0 vs 3,0; $p=0,000$).

Число пациентов в возрасте 60 лет и старше с хорошим функциональным исходом (МШР 0–2 балла на 90-й день

составило 82 (66%) в группе препарата Фортелизин и 76 (62%) в группе алтеплазы ($p=0,509$; табл. 4).

У 24 (19%) пациентов в группе препарата Фортелизин и у 22 (18%) пациентов в группе алтеплазы наблюдалась бессимптомная геморрагическая трансформация ($p=0,87$). Распределение бессимптомных геморрагических трансформаций между подгруппами с благоприятным и неблагоприятным исходом при применении препарата Фортелизин было сходным: 13 из 82 (16%) vs 11 из 42 (26%; $p=0,229$), в то время как в группе алтеплазы у 16 из 47 (34%) пациентов был неблагоприятный исход, у 6 из 76 (8%) пациентов – благоприятный исход ($p=0,000$; табл. 5).

СГТ отмечена у двух пациентов (2%) в группе препарата Фортелизин и у 11 (9%) в группе алтеплазы ($p=0,021$; см. табл. 4). У всех пациентов с СГТ в обеих группах лечения был неблагоприятный исход: у 2 из 42 (5%) в группе препарата Фортелизин и у 11 из 47 (23%) в группе алтеплазы ($p=0,016$; см. табл. 5).

У пациентов 60 лет и старше для оценки смертности от всех причин на 90-й день прогнозируемое значение AUC по шкале THRIVE составило 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90) в группе препарата Фортелизин и 0,76 (95% ДИ 0,66–0,87) в группе алтеплазы ($p=0,57$; рис. 1, а). Для оценки неблагоприятного функционального исхода значение AUC составило 0,73 (95% ДИ 0,64–0,82) в группе препарата Фортелизин и 0,79 (95% ДИ 0,71–0,87) в группе алтеплазы ($p=0,36$; рис. 1, б).

Для оценки предсказательной способности шкалы THRIVE в отношении смертности от всех причин на 90-й день и неблагоприятного функционального исхода в группе препарата Фортелизин был проведен ROC-анализ в разных возрастных группах. Результаты показали, что точность прогнозирования THRIVE для смертности от всех причин остается стабильной для разных возрастов: у пациентов

младше 60 лет значение AUC составило 0,96 (95% ДИ 0,91–1,00), в возрастной группе 60–69 лет – 0,79 (95% ДИ 0,66–0,92), в возрастной группе 70–79 лет – 0,77 (95% ДИ 0,62–0,93); для пациентов 80 лет и старше AUC не рассчитывалась, так как в этой группе пациентов летальных исходов не зарегистрировано. Для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода у пациентов младше 60 лет значение AUC составило 0,81 (95% ДИ 0,66–0,96), в возрастной группе 60–69 лет – 0,71 (95% ДИ 0,59–0,84), в возрастной группе 70–79 лет – 0,76 (95% ДИ 0,62–0,89); для пациентов 80 лет

Таблица 4. Оценка эффективности и безопасности терапии у пациентов 60 лет и старше, n (%)

Table 4. Efficacy and safety outcomes in patients aged ≥ 60 years, n (%)

Критерий	Фортелизин (n=124)	Алтеплаза (n=123)	p
Число пациентов с МШР 0–2 балла на 90-й день	82 (66)	76 (62)	0,509
Смертность от всех причин на 90-й день	12 (10)	21 (17)	0,096
Бессимптомные геморрагические трансформации	24 (19)	22 (18)	0,87
СГТ (ECASS III)	2 (2)	11 (9)	0,021

Таблица 5. Оценка безопасности терапии у пациентов 60 лет и старше в зависимости от МШР на 90-й день, n (%)

Table 5. Safety outcomes in patients aged ≥ 60 years according to mRS score on day 90, n (%)

Критерий	Фортелизин		p	Алтеплаза		p
	хорошее восстановление (n=82)	плохое восстановление (n=42)		хорошее восстановление (n=76)	плохое восстановление (n=47)	
Бессимптомные геморрагические трансформации	13 (16)	11 (26)	0,229	6 (8)	16 (34)	0,000
СГТ (ECASS III)	0	2 (5)	0,113	0	11 (23)	0,000

и старше AUC не рассчитывалось, так как в этой группе не было пациентов с неблагоприятным исходом, у всех пяти пациентов был хороший исход.

Кроме того, было рассчитано значение AUC THRIVE для всех пациентов с ИИ, включенных в исследование ФРИДА ($n=336$, медиана возраста – 64 года в обеих группах лечения) [9]. Было установлено, что значение AUC для смертности от всех причин на 90-й день составило 0,85 (95% ДИ 0,78–0,91) в группе препарата Фортелизин и 0,78 (95% ДИ 0,69–0,87) в группе алтеплазы ($p=0,22$; рис. 2, а). Для неблагоприятного функционального исхода значение AUC составило 0,76 (95% ДИ 0,68–0,83) в группе препарата Фортелизин и 0,72 (95% ДИ 0,63–0,80) в группе алтеплазы ($p=0,46$; рис. 2, б). Таким образом, шкала THRIVE имеет высокий уровень прогнозирования риска смертности и неблагоприятного исхода в течение 3 мес для всех возрастных групп, поскольку возраст включен в расчет шкалы THRIVE (см. табл. 1).

Обсуждение. Тромболитическая терапия является эффективным методом лечения ИИ, позволяющим улучшить реперфузию и повысить вероятность благоприятных исходов.

Ранее было установлено, что у пациентов в возрасте 60–69 лет риск неблагоприятного исхода (МШР 3–6) после ИИ в 2,7 раза выше, чем у пациентов в возрасте до 60 лет [отношение шансов (ОШ) 2,68; $p<0,001$]; в возрасте 70–79 лет – в 2,8 раза (ОШ 2,86; $p<0,001$), в возрасте 80 лет и старше – более чем в шесть раз (ОШ 6,38; $p<0,001$) [12]. В совокупности у пациентов в возрасте 60 лет и старше риск неблагоприятного исхода после ИИ примерно в четыре раза выше, чем у пациентов в возрасте до 60 лет.

Основными факторами риска неблагоприятного исхода после инсульта являются возраст, оценка по шкале NIHSS и наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [13]. Принимая во внимание эти факторы, в данной работе был рассчитан показатель THRIVE у пациентов с ИИ в возрасте 60 лет и старше после ТЛТ с применением препарата Фортелизин по сравнению с алтеплазой в качестве post-hoc анализа результатов исследования ФРИДА.

Ранее шкалу THRIVE использовали для прогнозирования исходов у пациентов с ИИ, перенесших эндоваскулярное лечение. А.С. Flint и соавт. [14] обнаружили, что у пациентов с ИИ с высоким значением по шкале THRIVE наблюдалось значительное

повышение смертности и снижение частоты благоприятного функционального исхода через 3 мес. Внешняя валидация показала, что шкала THRIVE обладает хорошей способностью предсказывать неблагоприятный функциональный исход через 3 мес у пациентов с ИИ.

А. Kastrup и соавт. [3] показали, что для прогнозирования госпитальной летальности и неблагоприятного функционального исхода у пациентов с ИИ, получивших ТЛТ

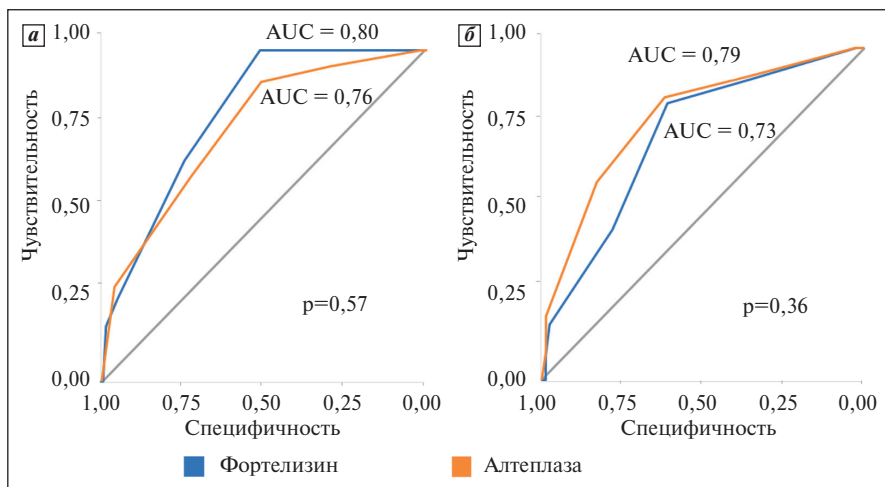


Рис. 1. ROC-кривые для шкалы THRIVE при прогнозировании смертности от всех причин (а) и неблагоприятного функционального исхода (б) на 90-й день у пациентов старше 60 лет с ИИ, которым был проведен тромболитический с использованием препарата Фортелизин (синяя линия) или алтеплазы (оранжевая линия)¹

Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the THRIVE scale in predicting all-causes mortality (a) and poor clinical outcome (b) in patients ≥ 60 years with acute IS received intravenous thrombolysis with Fortelyzin (blue line) or alteplase (orange line)

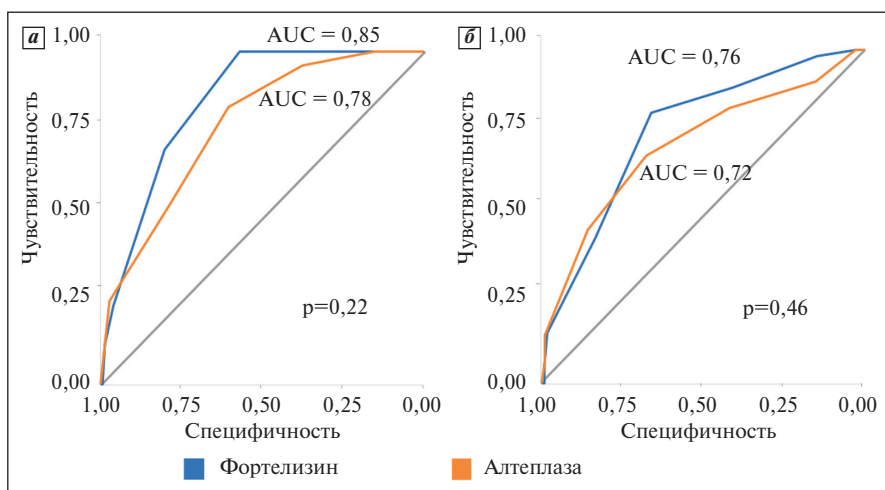


Рис. 2. ROC-кривые для шкалы THRIVE при прогнозировании смертности от всех причин (а) и неблагоприятного функционального исхода (б) на 90-й день у всех пациентов с ИИ, которым был проведен тромболитический с использованием препарата Фортелизин (синяя линия) или алтеплазы (оранжевая линия)

Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the THRIVE scale in predicting all-causes mortality (a) and poor clinical outcome (b) in all patients with acute IS received intravenous thrombolysis with Fortelyzin (blue line) or alteplase (orange line)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

с применением с алтеплазы, значения AUC по шкале THRIVE составили 0,64 и 0,62 соответственно. Y. Fan и соавт. [15] установили, что для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода у пациентов, получивших алтеплазу, значение AUC по шкале THRIVE составило 0,70 (95% ДИ 0,65–0,75). Наши результаты согласуются с этими исследованиями: значения AUC по шкале THRIVE для смертности от всех причин на 90-й день составили 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90) в группе препарата Фортелизин и 0,76 (95% ДИ 0,66–0,87) в группе алтеплазы; для неблагоприятного функционального исхода – 0,79 (95% ДИ 0,71–0,87) и 0,73 (95% ДИ 0,64–0,82) соответственно. Такие же результаты были получены не только у пациентов 60 лет и старше, но и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ФРИДА, как для препарата Фортелизин, так и для алтеплазы. Значения AUC по шкале THRIVE продемонстрировали хорошую предсказательную способность во всех возрастных группах – не только для пациентов 60 лет и старше (включая подгруппы 60–69 лет и 70–79 лет), но и для пациентов младше 60 лет [16].

J.T. You и соавт. [17] обнаружили, что значения AUC по шкале THRIVE для прогнозирования смертности и 3-месячного неблагоприятного функционального прогноза у пациентов без реперфузионной терапии составили 0,796 и 0,797 соответственно. G.W. Kuster и соавт. [18] исследовали шкалу THRIVE для прогнозирования риска смерти у пациентов с ИИ, которые также были выписаны без реперфузионной терапии; значение AUC составило 0,636. Эти результаты показывают, что шкала THRIVE также предсказывает клинический исход после эндоваскуляр-

ного лечения, внутривенной ТЛТ и у пациентов без реперфузионной терапии.

Следует отметить, что шкала THRIVE предсказывала риск СГТ после ТЛТ с использованием алтеплазы в исследованиях NINDS [19] и VISTA-Acute [20], но не предсказывала риск СГТ в исследовании TREVO-2 [13]. В нашем исследовании значение AUC для риска СГТ составило 0,70 (95% ДИ 0,47–0,93) в группе неиммуногенной стафилокиназы и 0,67 (95% ДИ 0,48–0,86) в группе алтеплазы. Ввиду малого числа СГТ статистической значимости достигнуто не было.

Таким образом, шкала THRIVE может быть универсальной шкалой для прогнозирования риска смерти и неблагоприятного исхода в течение 3 мес независимо от возраста пациентов и применяемых тромболитических препаратов. Шкала THRIVE может быть особенно полезна для прогнозирования исходов у пациентов 60 лет и старше, поскольку безопасность ТЛТ при ИИ в этой группе пациентов особенно важна.

Данное исследование имеет ряд ограничений, основным из которых является небольшой размер выборки, поэтому для подтверждения полученных результатов необходима оценка шкалы THRIVE на большой популяции пациентов с ИИ, получивших препарат Фортелизин, в регистре ФОРПИ (ClinicalTrials.gov, NCT06707987).

Заключение. Шкала THRIVE может быть полезна для прогнозирования смертности и неблагоприятных функциональных исходов после ТЛТ с применением препарата Фортелизин и алтеплазы у пациентов с ИИ в возрасте 60 лет и старше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917
2. Saposnik G, Cote R, Phillips S, et al; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke*. 2008;39(8):2310–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511402
3. Kastrup A, Brunner F, Hildebrandt H, et al. THRIVE score predicts clinical and radiological outcome after endovascular therapy or thrombolysis in patients with anterior circulation stroke in everyday clinical practice. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1032–9. doi: 10.1111/ene.13328
4. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):1192–6. doi: 10.3174/ajnr.A2050
5. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. *Nature Med*. 1998;4:279–84. doi: 10.1038/nm0398-279
6. Christener RB, Boyle MD. Role of Staphylokinase in the acquisition of plasmin(ogen) dependent enzymatic activity by Staphylococci. *J Infect Dis*. 1986;173:104–12. doi: 10.1093/infdis/173.1.104
7. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs. *Am J Med*. 2000;109:52–8. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00380-6
8. Маркин СС, Иванов СВ, Белецкий ИП и др. Оценка аллержизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях. *Фармация и фармакология*. 2025;13(1):31–44. doi: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44
9. Markin SS, Ivanov SV, Beletsky IP, et al. Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(1):31–44 (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44
10. Иванов СВ, Белецкий ИП, Захарова МВ и др. Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):415–28. doi: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428
11. Ivanov SV, Beletsky IP, Zakharova MV, et al. Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(5):415–28 (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428
12. Wnuk M, Drabik L, Derbisz J, Slowik A. Prognostic significance of age in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2022;56(1):81–8. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0010
13. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):343–61. doi: 10.1161/STR.0000000000000152
14. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, 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 Neurology*. 2021;20:721–8. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6
15. Shamalov NA, Martynov MYu, Yarovaia EB, et al. Thrombolysis with the non-immunogenic staphylokinase for acute ischaemic stroke in FORPI registry: an observational study. *Stroke*. 2026;57(2):394–403. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.051115

14. Flint AC, Xiang B, Gupta R, et al. THRIVE score predicts outcomes with a third-generation endovascular stroke treatment device in the TREVO-2 trial. *Stroke*. 2013;44:3370-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002796
15. Fan Y, Shi G, Wang S, et al. Prognostic outcome of intravenous thrombolysis in elderly patients aged ≥ 60 years with acute ischemic stroke by ASTRAL and THRIVE scales. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;6. doi: 10.1007/s11239-024-03039-1
16. Shamalov NA, Chefranova ZY, Yarovaya EB, et al. Prognostic outcome of intravenous thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in patients aged ≥ 60 years with acute ischemic stroke by THRIVE scale. *J Thromb Thrombolysis*. 2025 Nov 16. doi: 10.1007/s11239-025-03212-0. Online ahead of print.
17. You JT, Hang Q, Xiao GD, et al. The role of THRIVE score in prediction of outcome of acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Zhonghua Neike Zazhi*. 2014;53:532-6.
18. Kuster GW, Dutra LA, Brasil IP, et al. Performance of four ischemic stroke prognostic scores in a Brazilian population. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016; 74:133-7. doi: 10.1590/0004-282X20160002
19. Kamel H, Patel N, Rao VA, et al. The totaled health risks in vascular events (THRIVE) score predicts ischemic stroke outcomes independent of thrombolytic therapy in the NINDS tPA trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1111-6. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2012.08.017
20. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, et al. THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA. *Stroke*. 2013;44(12):3365-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002794

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.10.2025 / 24.12.2025 / 25.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-15-2024-643). Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of Agreement № 075-15-2024-643. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
 Маргыннов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>
 Яровая Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>
 Куценко В.А. <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>
 Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>
 Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>
 Семенов А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>
 Семенов М.П. <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>
 Иванов С.В. <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>
 Гусева М.К. <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>
 Карпова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1291-3838>
 Ромашова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-9580-0251>
 Береговых В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>
 Маркин С.С. <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>