

Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Нектелиза (tenecteplase) по результатам рандомизированного клинического исследования

Агиров М. М.¹, Адзерихо И. Э.², Исаева Е. Н.^{3,4}, Калинина С. Г.⁵, Кашталап В. В.⁶, Константинов С. Л.⁷, Лапин О. М.⁸, Луганова А. Ю.⁹, Пристром А. М.¹⁰, Рошкаева И. П.¹¹, Рябов В. В.¹², Супрядкина Т. В.¹³, Хаишева Л. А.¹⁴, Шпагина Л. А.¹⁵, Юркин Е. П.¹⁶

Цель. Представить результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и референтного биологического препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ", Германия) при применении у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) на электрокардиограмме.

Материал и методы. В исследование включены 244 пациента мужского (204) и женского (41) пола от 36 до 75 лет с ИМнСТ. Исследование проводилось в 14 клинических центрах Российской Федерации и 2 центрах Беларуси. Пациенты были рандомизированы в две группы 1:1: 122 пациента получали отечественный биоаналог Нектелиза, 122 пациента — референтный препарат Метализе. Основной критерий эффективности — частота реперфузии миокарда (3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI). Оценка безопасности включала анализ нежелательных реакций, геморрагических осложнений тромболитической терапии и иммуногенности.

Результаты. Частота реперфузии миокарда (TIMI 3) составила 53,7% в группе Нектелиза и 57,1% в группе Метализе, что подтверждает терапевтическую эквивалентность препаратов (разница -3,4%, 95% доверительный интервал: от -16,0% до 9,1%). Профиль безопасности препарата Нектелиза был сопоставим с профилем безопасности Метализе, при этом в группе Нектелиза зафиксировано меньше нежелательных реакций (доля пациентов в группе Нектелиза 7,4% vs доли пациентов в группе Метализе 15,7%). Большая часть зарегистрированных нежелательных реакций представляла собой геморрагические осложнения тромболитической терапии (кровотечения различной степени и локализации). За время исследования было отмечено 13 эпизодов кровотечений у 8 пациентов группы Нектелиза и 30 эпизодов кровотечений у 16 пациентов группы Метализе. Частота возникновения больших кровотечений в группе Нектелиза и группе Метализе группы TIMI составляла 0,8% и 2,5%, по классификации ISTH — 0,8% и 3,3%, категории 5b по классификации BARC — 0% и 10%, соответственно. Частота геморрагических инсультов составила 1,2%, все случаи зарегистрированы в группе Метализе.

Заключение. На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) является биологическим аналогом препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ", Германия).

Ключевые слова: тенектеплаза, острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, рандомизированное клиническое исследование, биоаналог.

Отношения и деятельность. Финансирование для этого исследования было предоставлено АО "ГЕНЕРИУМ". АО "ГЕНЕРИУМ" отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было сделано авторами и одобрено АО "ГЕНЕРИУМ". Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам аналитической лаборатории в лице к.б.н. Лягоскина И. В., научному менеджеру проекта к.м.н. Матюшиной Р. О., операционному менеджеру проекта Онищук А. А., медицинскому монитору д.м.н. Зозуле О. В., специалисту по управлению данными Гутковской Л. А. за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

ID исследования: NCT05601999 clinicaltrials.gov.

Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань, Россия; ⁴ГАУЗ Арская центральная районная больница, Арск, Россия; ⁵ГБУЗ Свердловской области Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи Уральский институт кардиологии, Екатеринбург, Россия; ⁶ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; ⁷ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия; ⁸ГАУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия; ⁹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия; ¹⁰УЗ 1-я городская клиническая больница, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; ¹¹ОГАУЗ Станция скорой медицинской помощи, Томск, Россия; ¹²Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ¹³ГБУЗ Архангельской области Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Архангельск, Россия; ¹⁴МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁵ГБУЗ Новосибирской области Городская клиническая больница № 2, Новосибирск, Россия; ¹⁶ГБУЗ Кузбасский центр медицины катастроф им. проф. И. К. Галеева, Кемерово, Россия.

Агиров М. М. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии 2 подразделения РЦВМТ, ORCID: 0009-0001-6952-6874, Адзерихо И. Э. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6572-8842, Исаева Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела клинических исследований, врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-2969-7847, Калинина С. Г.* — д.м.н., зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0009-0000-0584-8594, Кашталап В. В. — д.м.н., зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Лапин О. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением для лечения больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-1288-4478, Луганова А. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0009-1816-789X, Пристром А. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-5782-8832, Рошкаева И. П. — зав. подстанцией — врач скорой медицинской помощи, ORCID: 0009-0000-5711-2474, Рябов В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Супрядкина Т. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4962-3199, Хаишева Л. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Юркин Е. П. — к.м.н., зам. директора по медицинской части, ORCID: 0009-0004-6727-5671.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lana.K@inbox.ru

АЛА — антилекарственные антитела, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, НР — нежелательная реакция, НЯ — нежелательные явления, ПТ — предпочтительный термин, СН — сердечная недостаточность, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФК — фармакокинетический, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, FAS — full analysis set, все пациенты, включенные в исследование, РР-популяция — пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности.

¹ГБУЗ Кардиологический диспансер Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия; ²УЗ Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; ³ГАУЗ

Рукопись получена 30.05.2025
 Рецензия получена 20.06.2025
 Принята к публикации 26.06.2025



Для цитирования: Агиров М. М., Адзериho И. Э., Исаева Е. Н., Калинина С. Г., Кашталап В. В., Константинов С. Л., Лапин О. М., Луганова А. Ю., Пристром А. М., Рoshkaeva И. П., Рябов В. В., Супрядкина Т. В., Хаишева Л. А., Шпагина Л. А., Юркин Е. П. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Нектелиза (tenecteplase) по результатам рандомизированного клинического исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6441. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6441. EDN: TTRUUD

Comparative study of clinical efficacy of biosimilar Nektelisa (tenecteplase) based on randomized clinical trial

Agirov M. M.¹, Adzeriho I. E.², Isaeva E. N.^{3,4}, Kalinina S. G.⁵, Kashtalap V. V.⁶, Konstantinov S. L.⁷, Lapin O. M.⁸, Luganova A. Yu.⁹, Pristrom A. M.¹⁰, Roshkaeva I. P.¹¹, Ryabov V. V.¹², Supryadkina T. V.¹³, Khaisheva L. A.¹⁴, Shpagina L. A.¹⁵, Yurkin E. P.¹⁶

Aim. To present the results of a comparative study of the efficacy and safety of the Russian biosimilar Nektelisa (AO GENERIUM, Russia) and the reference biological drug Metalyse (Boehringer Ingelheim Pharma, GmbH & Co. KG, Germany) when used in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 244 male (n=204) and female (n=41) patients aged 36 to 75 years with STEMI. The study was conducted in 14 clinical centers of the Russian Federation and 2 centers in Belarus. Patients were randomized into two groups 1:1 as follows: 122 patients received the domestic biosimilar Nektelisa, and 122 patients received the reference drug Metalyse. The main criterion of efficacy is the myocardial reperfusion rate (TIMI grade 3 coronary flow). Safety assessment included analysis of adverse reactions, hemorrhagic complications of thrombolytic therapy, and immunogenicity.

Results. The incidence of myocardial reperfusion (TIMI grade 3) was 53,7% in the Nektelisa group and 57,1% in the Metalyse group, confirming therapeutic equivalence of the drugs (difference -3,4%, 95% confidence interval: -16,0% to 9,1%). The safety profile of Nektelisa was comparable to that of Metalyse, with fewer adverse events recorded in the Nektelisa group (7,4% in Nektelisa group vs 15,7% in the Metalyse group). Most of the recorded adverse reactions were hemorrhagic complications of thrombolytic therapy (bleeding of varying severity and locations). During the study, 13 bleeding episodes were noted in 8 patients in the Nektelisa group and 30 bleeding episodes in 16 patients in the Metalyse group. The incidence of major bleeding in the Nektelisa and Metalyse groups according to TIMI classification was 0,8% and 2,5%, while according to the ISTH classification — 0,8% and 3,3%, respectively. In addition, BARC type 5b bleeding was revealed in 0% and 10%, respectively. The incidence of hemorrhagic strokes was 1,2%, all of which were registered in the Metalyse group.

Conclusion. The clinical trial proved that Nektelisa (AO GENERIUM, Russia) is a biological analogue of Metalyse (Boehringer Ingelheim Pharma, GmbH & Co. KG, Germany).

Keywords: tenecteplase, acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, randomized clinical trial, biosimilar.

Relationships and Activities. Funding for this study was provided by AO GENERIUM. AO GENERIUM was responsible for the study design, as well as for data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by AO GENERIUM. All listed authors meet the authorship criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors.

Acknowledgements. The authors are grateful to the staff of the analytical laboratory represented by candidate of biological sciences Lyagoskin I. V., research project manager, candidate of medical sciences Matyushina R. O., project operations

manager Onishchuk A. A., medical monitor MD Zozulya O. V., data management specialist Gutkovskaya L. A. for data collection and preparation, discussion of the work results, valuable comments and suggestions.

Trial ID: NCT05601999 clinicaltrials.gov.

¹Cardiology Dispensary, Nalchik, Russia; ²Minsk Regional Clinical Hospital, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; ³Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ⁴Arsk Central District Hospital, Arsk, Russia; ⁵Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care Ural Institute of Cardiology, Yekaterinburg, Russia; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ⁷St. Joasaph Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; ⁸City Clinical Hospital № 4, Perm, Russia; ⁹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital № 1, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; ¹¹Ambulance Station, Tomsk, Russia; ¹²Cardiology Research Institute — Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ¹³Vologoshev First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia; ¹⁴Rostov-on-Don City Emergency Care Hospital, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁵City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russia; ¹⁶Galeev Kuzbass Center for Disaster Medicine, Kemerovo, Russia.

Agirov M. M. ORCID: 0009-0001-6952-6874, Adzeriho I. E. ORCID: 0000-0001-6572-8842, Isaeva E. N. ORCID: 0000-0002-2969-7847, Kalinina S. G. * ORCID: 0009-0000-0584-8594, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Lapin O. M. ORCID: 0000-0002-1288-4478, Luganova A. Yu. ORCID: 0009-0009-1816-789X, Pristrom A. M. ORCID: 0000-0002-5782-8832, Roshkaeva I. P. ORCID: 0009-0000-5711-2474, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Supryadkina T. V. ORCID: 0000-0003-4962-3199, Khaisheva L. A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Yurkin E. P. ORCID: 0009-0004-6727-5671.

*Corresponding author: Lana.K@inbox.ru

Received: 30.05.2025 **Revision Received:** 20.06.2025 **Accepted:** 26.06.2025

For citation: Agirov M. M., Adzeriho I. E., Isaeva E. N., Kalinina S. G., Kashtalap V. V., Konstantinov S. L., Lapin O. M., Luganova A. Yu., Pristrom A. M., Roshkaeva I. P., Ryabov V. V., Supryadkina T. V., Khaisheva L. A., Shpagina L. A., Yurkin E. P. Comparative study of clinical efficacy of biosimilar Nektelisa (tenecteplase) based on randomized clinical trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6441. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6441. EDN: TTRUUD

Тромболитическая терапия (ТЛТ) занимает прочное место в ряду способов лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), несмотря на достижения хирургических методов. При остром инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) введение тромболитических средств рекомендуется во всех слу-

чаях, когда нет возможности выполнить чрескожное эндоваскулярное вмешательство в течение 2 ч от начала симптомов, как можно раньше после постановки диагноза, т.е. на догоспитальном этапе [1].

Тенектеплаза как современный тромболитик третьего поколения демонстрирует высокую эффективность

и безопасность, что подтверждается результатами клинических исследований и находит отражение в клинических рекомендациях¹ [2].

Разработка биоаналогов представляет собой важное направление современной фармацевтической индустрии, обусловленное необходимостью повышения доступности высокоэффективных биологических препаратов для пациентов.

В данной статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и референтного биологического препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ", Германия) (NCT05601999 clinicaltrials.gov). Препарат Нектелиза, разработанный в качестве биоаналога препарата Метализе, показал высокую степень сопоставимости по показателям специфической активности *in vitro*, фармакодинамики *in vivo*, токсикокинетики, иммуногенности и общетоксического действия. По итогам пилотного сравнительного исследования I фазы были получены данные об отсутствии различий по изучаемым параметрам безопасности, иммуногенности, фибринолитической активности, эффективности и фармакокинетики, что послужило основанием для продолжения клинической разработки препарата Нектелиза и проведения настоящего исследования.

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов Нектелиза и Метализе у пациентов с ИМпСТ.

Материал и методы

Данное исследование было многоцентровым рандомизированным простым слепым сравнительным исследованием в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов Нектелиза и Метализе у пациентов с острым ИМпСТ с централизованной заслепленной оценкой результатов коронарографии. Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 гг на базе 14 клинических центров на территории Российской Федерации и 2 клинических центров на территории Республики Беларусь. Проведение исследования было одобрено регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, с правилами ICH GCP, правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС № 79 от 03 ноября 2016 г. Все документы исследования прошли локальную этическую экспертизу во всех клинических центрах. Каждым пациентом данного исследования было подписано информированное согласие до выполнения каких-либо процедур исследования.

Критерии отбора пациентов. В исследование были включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания фор-

мы информированного согласия с диагнозом ИМпСТ, установленном в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [1].

Критерии не включения были определены в соответствии принципом безопасности участников исследования. Надлежащей клинической практики, с соблюдением противопоказаний и ограничений, описанных в инструкции референтного препарата Метализе. Основное ограничение состояло в предотвращении участия в исследовании пациентов с заболеваниями и состояниями, существенно повышающими риск возникновения кровотечений различной локализации. Также критерии не включения обеспечивали минимизирование возможного влияния препаратов сопутствующей терапии на фармакокинетику и фармакодинамику исследуемой терапии.

Процедуры исследования. Исследование состояло из периода скрининга (до 6 ч с момента появления симптомов ОИМ), периода сравнительного лечения (введение препарата Нектелиза/Метализе не позднее 6 ч от начала заболевания) и периода наблюдения до 90 дней, из которых до 7 дней в условиях стационара. Исследуемые препараты вводились путем быстрой однократной внутривенной инъекции, доза препаратов рассчитывалась в зависимости от массы тела, максимальная доза не превышала 10000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Введение препаратов осуществлялось на догоспитальном этапе в клинических центрах с собственной выездной бригадой скорой помощи или в стационаре в условиях отделения кардиореанимации или ангиографии под наблюдением врача-исследователя. Оценка эффективности и безопасности проводилась в дни 1, 2, 3, 7, 30 (заочно) и 90 (заочно).

Критерии оценки. Основным критерием оценки эффективности в исследовании являлась частота реперфузии миокарда при применении препаратов Нектелиза и Метализе по результатам независимой оценки коронарографии (3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI). Коронарография проводилась всем пациентам в течение 24 ч, но не ранее 3 ч от начала введения препаратов в случае успешного тромболизиса или немедленно — при отсутствии эффекта от ТЛТ по данным электрокардиографии (ЭКГ) (снижение сегмента ST менее чем на 50% через 60 мин после начала введения). Централизованная независимая оценка эффективности реперфузии миокарда по результатам коронарографии осуществлялась как минимум двумя сертифицированными специалистами (рентгеноваскулярными хирургами), неосведомленными о целях и задачах настоящего исследования и назначенной терапии.

Дополнительные критерии эффективности включали оценку частоты реперфузии миокарда по результатам независимой оценки коронарографии (3 или 2 степень коронарного кровотока по критериям TIMI), частоты реперфузии миокарда по данным ЭКГ по снижению сегмента ST на 30%, 50%, 70% и более через 90 мин от начала введения препарата, динамики уровней тропо-

¹ World Health Organization (WHO). (2020). Guidelines for the management of acute myocardial infarction. <https://www.who.int>.

нина Т и креатинкиназы МВ, смертности в течение 90 дней после перенесенного ИМ, сердечно-сосудистой смертности в период 30 и 90 дней после перенесенного ИМ, частоты развития постинфарктных осложнений за исключением нарушений ритма (истинного кардиогенного шока, клинических признаков застойной сердечной недостаточности (СН), острой аневризмы левого желудочка (ЛЖ), разрыва сердца, ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, инфаркта мозга) в первые 30 дней, частоты развития комбинированных событий "смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) + рецидив ИМ + инсульт" и "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт + СН" в течение 30 дней после перенесенного ИМ.

Показателями фибринолитической активности являлись динамика уровней фибриногена и D-димера.

В рамках сравнительного изучения фармакокинетики были рассчитаны следующие параметры: AUC_{0-t} — площадь под кривой "концентрация-время" от момента введения до времени t , C_{max} — максимальная концентрация (нг/мл), AUC_{inf} — площадь под кривой "концентрация — время" от нулевого до бесконечности, T_{max} — время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ — период полувыведения, K_{el} — константа элиминации, Cl — клиренс, V_d — кажущийся объем распределения.

К оцениваемым показателям безопасности ТЛТ относились частота и тяжесть геморрагических осложнений (тяжесть определялась по классификации группы TIMI, по классификации BARC и по классификации ISTH), частота развития геморрагического инсульта, частота и тяжесть других нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением препаратов, исследуемые показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также количество и доля пациентов с наличием антилекарственных антител (АЛА); титр АЛА и их нейтрализующая активность.

Статистический анализ. Пациенты, рандомизированные с помощью Интерактивной автоматизированной системы, были распределены в две группы лечения в соотношении 1:1. Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Stata версии 18².

При проведении статистического анализа было изучено четыре популяции пациентов: все пациенты, включенные в исследование (FAS, full analysis set), все пациенты, получившие исследуемый или референтный препарат (популяция безопасности), пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности (PP-популяция), популяция для анализа фармакокинетических (ФК) параметров.

Для анализа основного критерия эффективности проводилось построение двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов

с реперфузией миокарда в сравниваемых группах с установленной двусторонней границей эквивалентности $\pm 20\%$. Для оценки значения p использован χ^2 -критерий. Пациенты, у которых отсутствовали данные коронарографии, не включались в FAS- и PP-популяции при проведении анализа первичной конечной точки эффективности. Для анализа дополнительных критериев эффективности использовался χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера. Для учета влияния различных ковариат (пол, возраст, данные анамнеза и др.) использовалось построение модели логистической регрессии. При этом для каждого включенного параметра была дана точечная оценка для соотношения шансов, а также 95% ДИ для соотношения шансов.

Для оценки смертности и сердечно-сосудистой смертности после перенесенного ОИМ использовались метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста.

Для анализа динамики уровней тропонина Т и креатинкиназы МВ, а также уровня фибриногена и D-димера использовалось построение обобщенной линейной модели (GLM). В зависимости от типа распределения переменных для *post-hoc* попарного межгруппового сравнения данных на скрининге и на различных визитах использовался t -тест либо критерий Манна-Уитни.

Для оценки индивидуальных значений ФК-параметров использовались актуальные значения времени взятия образца. Анализ данных на нормальность распределения был проведен при помощи критерия Шапиро-Уилка, а также с помощью теста на асимметрию и эксцесс. Для статистического анализа ФК-параметров и обработки ФК-кривых использовали программы Stata 18 и PkSolver.

Кодировка НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота развития НЯ рассчитывалась для каждого класса систем органов и по предпочтительному термину (ПТ) по каждому препарату. Для межгруппового сравнения этих показателей использовался χ^2 -критерий либо точный тест Фишера (в зависимости от типа распределения переменных). Для оценки динамики лабораторных показателей и показателей жизненно важных функций использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM-ANOVA) либо тест Фридмана. Для *post-hoc* попарного сравнения изменений указанных показателей относительно скрининга использовался парный t -тест (в зависимости от типа распределения переменных). При межгрупповом сравнении изменений относительно скрининга использовался t -тест либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от типа распределения переменных). Для сравнительной оценки частоты образования АЛА был использован χ^2 -критерий или в случае необходимости точный тест Фишера (в зависимости от типа распределения переменных).

² Stata Statistical Software: Release 18. College Station T: SL, 2.

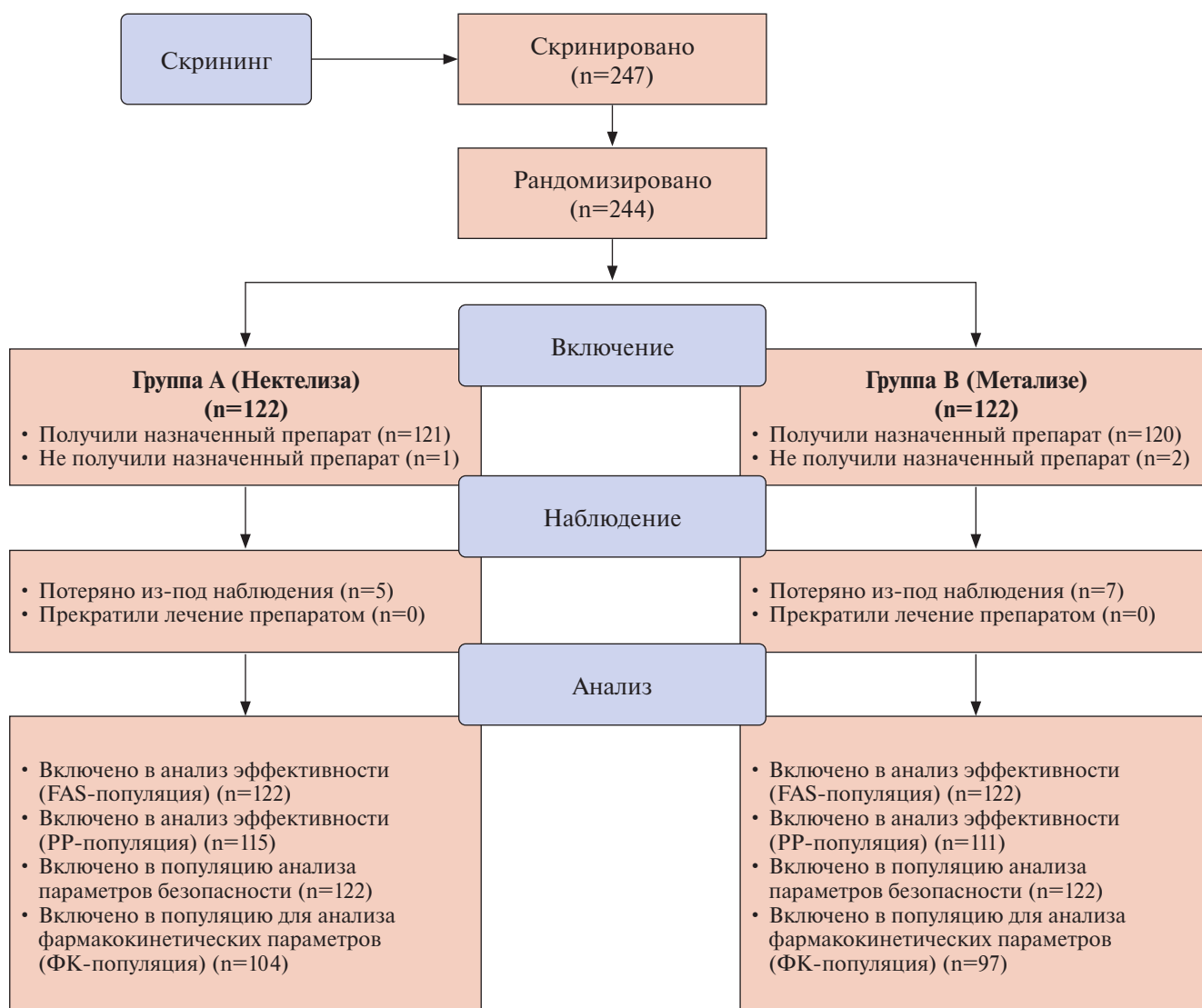


Рис. 1. Распределение пациентов исследования.

Результаты

В исследовании было скринировано 247 пациентов, 244 из которых (98,8%) соответствовали критериям включения/невключения и были рандомизированы в исследование в соотношении 1:1 (FAS-популяция) (по 122 пациента в каждой группе лечения). В анализ параметров безопасности были включены данные 243 пациентов (99,6%), поскольку один пациент в группе Метализе досрочно выбыл из исследования, не получив введение назначенного препарата, и был исключен из состава популяции безопасности. Двоим пациентам ошибочно был введен препарат, не соответствующий распределению, в связи с чем в анализ параметров безопасности данные пациенты были включены по фактически полученному лечению. Распределение пациентов в популяциях приведено на рисунке 1.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 36 до 75 лет. Средний возраст составил $59,4 \pm 9,4$ лет

в группе А (Нектелиза) и $57,9 \pm 9,8$ лет в группе В (Метализе). Большая часть пациентов были мужского пола (83,2%), европеоидной расовой принадлежности (99,6%). Были выявлены статистически значимые различия в распределении пациентов по полу между группами, однако при проведении анализа первичного критерия эффективности построение модели логистической регрессии показало, что фактор пола не влиял на шансы достижения 3 степени коронарного кровотока по критериям TIMI. Среди перенесенных и сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировались нарушения со стороны сосудов, нарушения со стороны сердца и нарушения метаболизма и питания. Анализ данных по элевации сегмента ST ЭКГ в 12 отведениях на этапе скрининга показал, что группы были сопоставимы по значениям элевации ST во всех отведениях ($p > 0,05$). Таким образом, проведенный анализ показал, что группы лечения были сопоставимы



- **Нектелиза** – первый зарегистрированный в России **биоаналог тенектеплазы** для тромболитической терапии **острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта** у пациентов старше 18 лет^{1,2}
- **Нектелиза** – полный цикл производства на территории Российской Федерации по международным **стандартам GMP²**

Торговое наименование: Нектелиза®

Международное непатентованное наименование: тенектеплаза

Регистрационный номер: ЛП-Н°(009170)-(РГ-RU)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Состав: каждый флакон препарата содержит 50 мг (10 000 ЕД) тенектеплазы. Вспомогательные вещества: аргинин, полисорбат 20, фосфорная кислота. Каждый стеклянный флакон растворителя содержит 10 мл воды для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; ферменты.

Показания. 1. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет. 2. Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта (ОИИ) в течение 4,5 часов с момента появления симптомов и после исключения внутричерепного кровоизлияния

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу (тенектеплазе) или к любому другому вспомогательному веществу; применение препарата противопоказано в случаях повышенного риска развития кровотечений (см. полную инструкцию).

Способ применения и дозы. Доза рассчитывается в зависимости от массы тела (см. полную инструкцию), необходимая доза вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции (болюсно) в течение 5–10 секунд. 1. Острый инфаркт миокарда: не позднее 6 ч. с начала возникновения симптомов, максимально – 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы); 2. Острый ишемический инсульт: не позднее, чем через 4,5 часа после появления симптомов и после исключения внутричерепного кровоизлияния, максимально 5000 единиц (25 мг тенектеплазы).

Побочное действие. Наиболее частым побочным эффектом, связанным с применением тенектеплазы, является кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации. Профиль безопасности тенектеплазы при ОИМ и ОИИ не отличается кроме возникновения реперфузионных аритмий при ОИМ и более высокой частоты внутричерепных кровоизлияний при ОИИ. Для ознакомления с побочными эффектами ознакомьтесь с официальной инструкцией по применению лекарственного препарата.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Нектелиза®

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нектелиза ЛП-Н°(009170)-(РГ-RU) от 10.03.25; <https://grls.rosminzdrav.ru>;

2. <https://www.generium.ru>

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский,
п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

	Группа А (Нектелиза), n=122	Группа Б (Метализе), n=122	p
Демографические данные			
Возраст, лет (M±SD)	59,4±9,4	57,9±9,8	0,223
Масса тела, кг (M±SD)	83,6±15,6	82,9±13,4	0,707
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,1±4,6	27,7±4,1	0,438
Пол (м/ж) (n (%))	95/27 (77,8/22,1)	108/14 (88,5/11,5)	0,026
Данные анамнеза по классам систем органов и предпочтительным терминам			
Нарушения со стороны сосудов (N (%))	105 (86,1%)	102 (85,0%)	0,592
— артериальная гипертензия	103 (84,4%)	100 (82%)	0,607
Нарушения со стороны сердца (N (%))	97 (79,5%)	92 (75,4%)	0,444
— сердечная недостаточность	45 (36,9%)	36 (29,5%)	0,221
— хроническая сердечная недостаточность	31 (25,4%)	27 (22,1%)	0,547
— стенокардия	17 (13,9%)	13 (10,7%)	0,436
— инфаркт миокарда	10 (8,2%)	12 (9,8%)	0,655
Нарушения метаболизма и питания (N (%))	92 (75,4%)	88 (72,1%)	0,560
— дислипидемия	60 (49,2%)	53 (43,4%)	0,369
— ожирение	38 (31,1%)	34 (27,9%)	0,574
— гипергликемия	13 (10,7%)	15 (12,3%)	0,688
— гиперхолестеринемия	12 (9,8%)	15 (12,3%)	0,540
— сахарный диабет 2 типа	12 (9,8%)	12 (9,8%)	1,000

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

по исходным характеристикам. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее часто (от 50% до 100%) сопутствующее медикаментозное лечение пациентов включало антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, применение препаратов группы бета-адреноблокаторов, анальгезирующих средств, рентген-контрастных веществ, препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему и других препаратов для лечения заболеваний сердца, что соответствует стандартам оказания медицинской помощи пациентам с ОИМ. В соответствии с действующими стандартами лечения пациентов с ОИМ в качестве немедикаментозного лечения применялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В ходе исследования ЧКВ было проведено практически всем выжившим пациентам. Исключение составили 5 выживших пациентов, которым не было выполнено ЧКВ по различным причинам (у троих пациентов отсутствовали показания для проведения ЧКВ, 1 пациенту проведение ЧКВ было противопоказано, т.к. диаметр инфаркт-связанной артерии был <1 мм, одному пациенту ЧКВ не было выполнено по техническим причинам).

Эффективность

По результатам независимой оценки коронарографии достижение реперфузии миокарда (TIMI 3) в популяции FAS было выявлено у 65 пациентов из 121 (53,7%) в группе А (Нектелиза) и у 68 пациентов из 119 (57,1%) в группе Б (Метализе). Средняя разница составила -3,4% с 95% ДИ от -16,0% до 9,1%. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,594). Полученный 95% ДИ для FAS-

популяции находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Аналогичный результат был получен для РР-популяции: средняя разница между группами составила -5,1% с 95% ДИ от -18,1 до 7,8%. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,438). Полученный 95% ДИ для РР-популяции также находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Результаты анализа эффективности ТЛТ по данным независимой оценки КАГ представлены в таблице 2.

Для учета влияния различных ковариат (пол, возраст) было проведено построение модели логистической регрессии для шансов достижения реперфузии (TIMI 3). Анализ не выявил факторов, имеющих статистически значимую ассоциацию с шансами достижения коронарного кровотока TIMI 3 как в FAS-популяции, так и в РР-популяции (p>0,05).

Анализ данных по результатам независимой оценки коронарографии показал, что реперфузия (TIMI 3+2) в популяции FAS была достигнута у 70,3% группы А (Нектелиза) и у 69,8% группы Б (Метализе). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,933), среднее значение величины различий составило 0,5% с 95% ДИ от -11,1% до 7,7%. Аналогичные результаты были получены в популяции РР: реперфузия миокарда была достигнута у 69,6% пациентов группы А (Нектелиза) и у 70,9% пациентов группы Б (Метализе) (среднее значение для разности -1,3% (95% ДИ от -13,3% до 10,6%), p=0,826). В целом между группами по достижению любой степени коронарного кровотока в пораженном сосуде по критериям TIMI

Таблица 2

Данные по частоте достижения реперфузии миокарда по результатам независимой оценки коронарографии

Группа	FAS-популяция		PP-популяция	
	Реперфузия миокарда TIMI 3	P (χ²)	Реперфузия миокарда TIMI 3	P (χ²)
Группа А (Нектелиза)	65/121 (53,7%)	0,594	61/115 (53,0%)	0,438
Группа Б (Метализе)	68/119 (57,1%)		64/110 (58,2%)	
95% ДИ для разности	-3,4% (-16,0%; 9,1%)		-5,1% (-18,1%; 7,8%)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, FAS — full analysis set, все пациенты, включенные в исследование, PP-популяция — пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола и для которых имелись данные по оценке, по крайней мере, одного параметра эффективности.

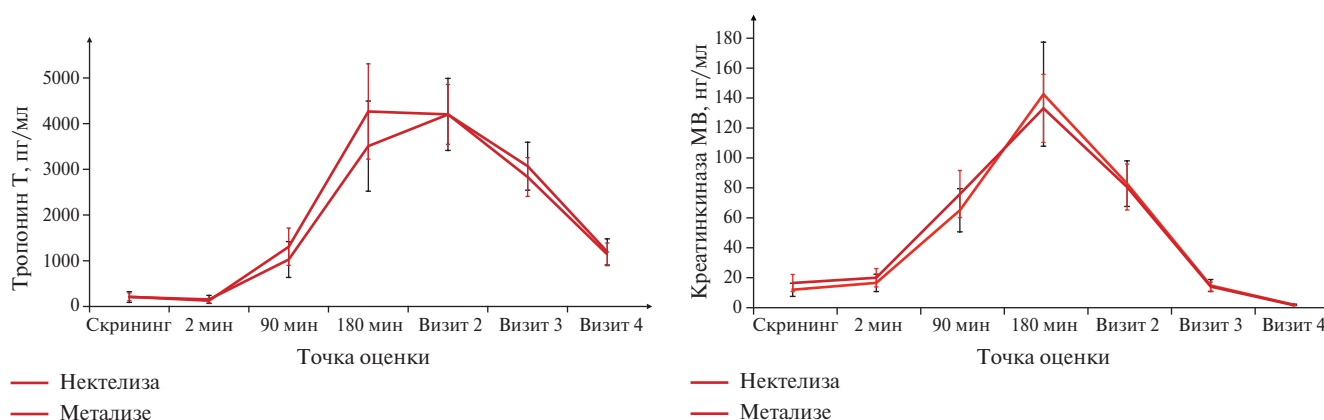


Рис. 2. Сравнительная динамика уровней тропонина Т и креатинкиназы МВ входе исследования (до введения, через 2 мин, 180 мин, 360 мин, на 2, 3 и 7 день после введения исследуемого препарата/референтного препарата).

не было выявлено статистически значимых отличий ни в FAS-популяции, ни в PP-популяции ($p > 0,05$).

Анализ частоты реперфузии миокарда при применении препаратов Нектелиза и Метализе по данным ЭКГ через 60 мин от начала введения препарата показал, что реперфузия миокарда (снижение сегмента ST $\geq 50\%$) в FAS-популяции наступила у 57,5% в группе А (Нектелиза) и у 67,8% в группе Б (Метализе) ($p = 0,233$). Аналогичные результаты получены для PP-популяции.

Анализ маркеров ОИМ (тропонина Т и креатинкиназы МВ) показал динамику, характерную для клинического течения ОИМ. Статистически значимых различий между группами ни в одной точке не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 2).

Для оценки смертности и сердечно-сосудистой смертности за время исследования был использован метод Каплана-Мейера (рис. 3). Статистически значимых отличий между группами лечения не выявлено (FAS-популяция, $p = 0,524$; PP-популяция, $p = 0,319$). За время исследования умерло 10 пациентов (4 пациента группы А, 6 пациентов группы Б), из них 4 пациента от сердечно-сосудистых причин (по 2 пациента в каждой группе) в первые 30 дней после перенесенного ОИМ.

Анализ данных по результатам регистрации постинфарктных осложнений (истинного кардиогенного шока, клинических признаков застойной СН, острой аневризмы ЛЖ, разрыва сердца, ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, инфаркта мозга) по-

казал, что среди постинфарктных осложнений наиболее часто регистрировались клинические признаки застойной СН в обеих группах лечения: у 17,2% пациента в группе А (Нектелиза) и у 20,5% пациентов в группе Б (Метализе). Все остальные осложнения встречались с частотой $< 5\%$. Аналогичные данные были получены для PP-популяции. Статистически значимых отличий между группами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Комбинированные события "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт" были зарегистрированы у 2,5% пациентов группы А (Нектелиза) и у 6,6% пациентов группы Б (Метализе). Комбинированные события "смерть от ССЗ + рецидив ИМ + инсульт + СН" были зарегистрированы у 19,7% пациентов из группы А (Нектелиза) и у 26,2% пациентов из группы Б (Метализе). Схожая частота развития комбинированных событий наблюдалась в PP-популяции. Между группами не было статистически значимых отличий по частоте развития комбинированных событий в течение 30 сут. после перенесенного ОИМ ($p > 0,05$).

Анализ показал, что исследуемый препарат Нектелиза эквивалентен референтному препарату Метализе по основному критерию эффективности. Было показано отсутствие различий по всем дополнительным критериям оценки эффективности.

Показателями фибринолитической активности являлись динамика уровней фибриногена и D-димера и определялись на скрининге, сразу после введения, через 180 и 360 мин после введения исследуемого и рефе-

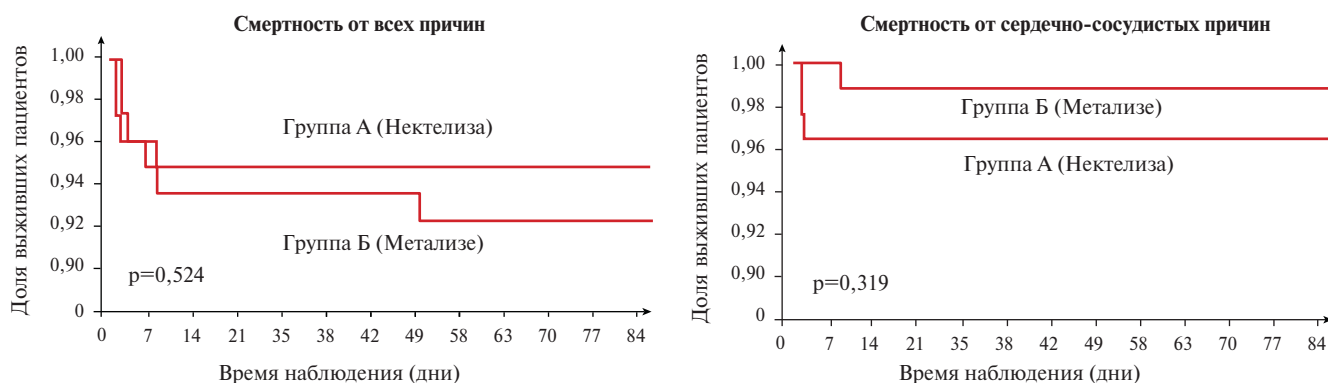


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера для смертности за время исследования (FAS-популяция).

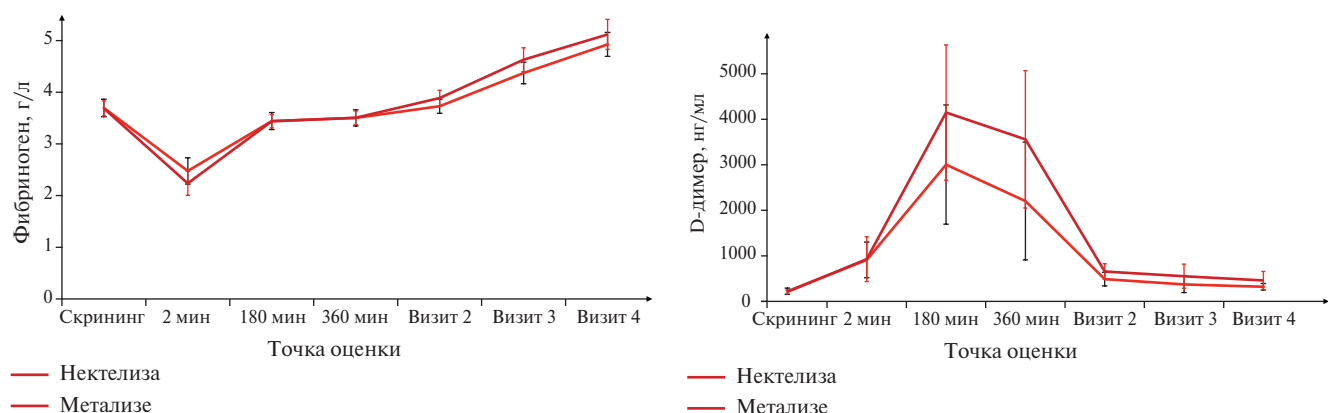


Рис. 4. Сравнительная динамика уровней показателей фибринолитической активности входе исследования (до введения, через 2 мин, 180 мин, 360 мин, на 2, 3 и 7 день после введения исследуемого препарата/референтного препарата).

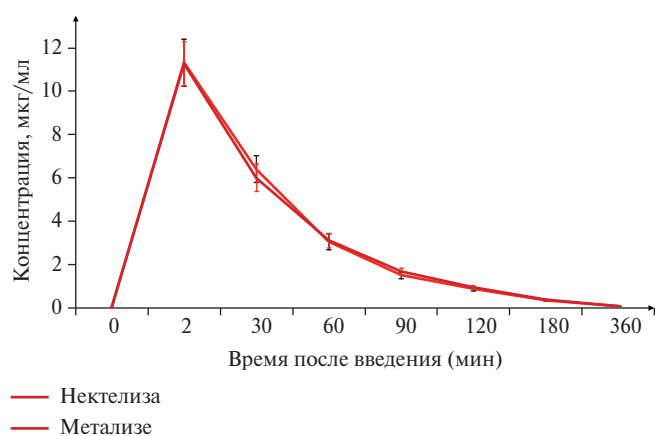


Рис. 5. Усредненные ФК-кривые (ФК-популяция).

референтного препарата в дни 2, 3 и 7 (рис. 4). При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых отличий по уровням фибриногена и D-димера в каждой из точек в обеих популяциях ($p > 0,05$).

Фармакокинетика

Для оценки индивидуальных значений ФК-параметров были использованы актуальные значения времени взятия образца. На рисунке 5 приведены усредненные ФК-кривые "концентрация — время". Были получены следующие значения ФК-параметров (указаны

медианы и Q1, Q3): в группе исследуемого препарата Нектелиза $AUC_{0-t} = 540,52$ (409,07, 691,77) $\text{мкг} \times \text{мин} / \text{мл}$, $C_{\max} = 11,08$ (8,71, 13,73) $\text{мкг} / \text{мл}$, $AUC_{0-\infty} = 557,07$ (418,21, 739,03) $\text{мкг} \times \text{мин} / \text{мл}$, $T_{\max} = 2$ (2, 2) мин, $T_{1/2} = 69,3$ (62,5, 74,1) мин, $K_{el} = 0,0100$ (0,0093, 0,0111) мин^{-1} , $Cl = 80,03$ (59,50, 103,81) $\text{мл} / \text{мин}$, $V_d = 7,98$ (5,83, 10,04) л; в группе референтного препарата Метализе $AUC_{0-t} = 538,61$ (455,36, 657,31) $\text{мкг} \times \text{мин} / \text{мл}$, $C_{\max} = 11,19$ (8,91, 13,64) $\text{мкг} / \text{мл}$, $AUC_{0-\infty} = 550,42$ (466,45, 671,28) $\text{мкг} \times \text{мин} / \text{мл}$, $T_{\max} = 2$ (2, 2) мин, $T_{1/2} = 66,3$ (61,7, 72,2) мин, $K_{el} = 0,0105$ (0,0096, 0,0112) мин^{-1} , $Cl = 80,80$ (61,84, 95,60) $\text{мл} / \text{мин}$, $V_d = 7,92$ (5,64, 10,27) л.

Статистически значимых отличий между группами по концентрации тенектеплазы в образцах крови пациентов ни в одной из измеряемых временных точек не выявлено ($p > 0,05$), что говорит о схожести ФК-профилей исследуемого препарата Нектелиза и референтного препарата Метализе. Проведенное межгрупповое сравнение ФК параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{\max}$, $T_{1/2}$, K_{el} , Cl , V_d не выявило статистически значимых отличий между группами ($p > 0,05$).

Безопасность

Данные 243 пациентов, получивших однократное введение исследуемого препарата Нектелиза или препарата сравнения Метализе, были учтены для анализа

Таблица 3

НЯ, по мнению исследователя, связанные с введением исследуемого препарата (НР)

Описание	Группа А (Нектелиза), N=122		Группа Б (Метализе), N=121		p-value
	N	%	N	%	
Любой предпочтительный термин	9	7,4	19	15,7	0,042
Общие нарушения и реакции в месте введения	4	3,3	6	5,0	0,539
Гематома в месте инъекции	4	3,3	5	4,1	0,749
Гематома в месте прокола сосуда	0	0,0	1	0,8	0,498
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2	1,6	7	5,8	0,102
Гематурия	2	1,6	7	5,8	0,102
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2	1,6	6	5,0	0,172
Спонтанная гематома	0	0,0	5	4,1	0,029
Анемия	1	0,8	1	0,8	1,000
Постгеморрагическая анемия	1	0,8	0	0,0	1,000
Желудочно-кишечные нарушения	2	1,6	3	2,5	0,684
Десневое кровотечение	1	0,8	1	0,8	1,000
Пищеводное кровотечение	0	0,0	2	1,7	0,247
Желудочно-кишечное кровотечение	1	0,8	0	0,0	1,000
Гематемезис	1	0,8	0	0,0	1,000
Нарушения со стороны нервной системы	0	0,0	3	2,5	0,122
Геморрагический инсульт	0	0,0	3	2,5	0,122
Нарушения со стороны сердца	0	0,0	2	1,7	0,247
Стенокардия	0	0,0	1	0,8	0,498
Брадикардия	0	0,0	1	0,8	0,498
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	0	0,0	2	1,7	0,247
Кровоподтек	0	0,0	1	0,8	0,498
Реоклюзия коронарной артерии	0	0,0	1	0,8	0,498
Нарушения со стороны сосудов	0	0,0	2	1,7	0,247
Гематома	0	0,0	1	0,8	0,498
Гипотензия	0	0,0	1	0,8	0,498
Лабораторные и инструментальные данные	1	0,8	0	0,0	1,000
Снижение количества тромбоцитов	1	0,8	0	0,0	1,000
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1	0,8	0	0,0	1,000
Носовое кровотечение	1	0,8	0	0,0	1,000

безопасности. Всего в исследовании было зарегистрировано 753 эпизода НЯ, развившихся у 213 пациентов. При сравнении по любому ПТ статистически значимых различий по частоте НЯ между группами лечения не было ($p=0,981$).

Среди всех зарегистрированных НЯ только 15 эпизодов имели связь с исследуемым препаратом Нектелиза, 35 НЯ имели связь с референтным препаратом Метализе. Таким образом, доля пациентов с нежелательными реакциями (НР) в группе А (Нектелиза) составила 7,4%, в группе Б (Метализе) составила 15,7%. Большая часть НР представляла собой геморрагические осложнения ТЛТ. При межгрупповом сравнении по любому ПТ доля пациентов с НР в группе Б (Метализе) была достоверно выше ($p=0,042$). Также статистически достоверная разница зарегистрирована в доле пациентов с НР "спонтанная гематома" за счет большего количества пациентов группы Б (Метализе) ($p=0,029$). По остальным НР статистически значи-

мых отличий между группами лечения не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3).

Все зарегистрированные НР описаны ранее в литературе и инструкции референтного препарата.

Критериям серьезности в исследовании отвечали 55 эпизодов (СНЯ), развившихся у 40 пациентов: 24 у 19 пациентов в группе А (Нектелиза) и 31 у 21 пациента в группе Б (Метализе). Статистически значимых различий по числу СНЯ между группами лечения не выявлено ($p>0,05$). Три СНЯ, завершившиеся летальным исходом, имели связь с применением референтного препарата Метализе, представляли собой геморрагические осложнения ТЛТ (геморрагический инсульт).

За время исследования было отмечено 43 эпизода НЯ у 24 пациентов, которые были квалифицированы, как геморрагические осложнения ТЛТ, и были связаны с исследуемой терапией. Оценка частоты и тяжести геморрагических осложнений проводилась по трем классификациям: группы TIMI, BARC и ISTH. Межгрупповое

Таблица 4

Частота развития геморрагических осложнений по критериям группы TIMI

Показатель	Группа А (Нектелиза), N=122		Группа Б (Метализе), N=121		p-value
	Число пациентов	%	Число пациентов	%	
Большие кровотечения	1	0,8%	3	2,5%	0,255
Умеренные кровотечения	0	0,0%	2	1,7%	
Минимальные кровотечения	7	5,7%	11	9,1%	
Геморрагический инсульт	0	0%	3	2,5%	0,122

сравнение не выявило статистически значимой разницы по частоте и тяжести геморрагических осложнений ни в одной из классификаций ($p>0,05$).

В соответствии с классификациями группы TIMI к большим кровотечениям относились 6 НЯ: 3 случая геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, постгеморрагическая анемия, которые развились у 4 пациентов. Частота развития геморрагических осложнений в каждой группе представлена в таблице 4.

По классификации ISTH было определено 7 эпизодов больших кровотечений — 3 случая геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью, постгеморрагическая анемия, пищеводное кровотечение, 3 из которых развились у 1 пациента группы А (Нектелиза) и 4 у 4 пациентов группы Б (Метализе). Все фатальные кровотечения (type 5b) по классификации BARC представляли собой геморрагические инсульты.

Частота развития геморрагических инсультов составила 1,2% в популяции безопасности, при этом все 3 случая зарегистрированы у пациентов группы Б (Метализе) (2,5%), все завершились летальным исходом.

Около половины всех зарегистрированных НЯ (49,5%) разрешились без последствий, 1,3% НЯ завершились летальным исходом. Всего в исследовании было зарегистрировано 10 летальных исходов: 4 в группе А (Нектелиза) и 6 в группе Б (Метализе). Межгрупповое сравнение по исходам НЯ выявило статистически значимые различия ($p=0,028$), при этом отличия в долях пациентов незначительные, и не имеют клинической значимости, учитывая особенности исследуемой популяции.

Большинство НЯ не требовали медикаментозной коррекции (70,7%). В отношении 29,3% эпизодов НЯ для их купирования потребовалось медикаментозное лечение, проведение повторного ЧКВ или другие методы лечения. Статистически значимых отличий между группами по принятым мерам в отношении НЯ не зарегистрировано ($p=0,934$).

Оценка лабораторных показателей, параметров физикального обследования, жизненно важных функций организма, ЭКГ также не выявило существенных различий между группами.

Анализ показателей иммуногенности не выявил статистически значимых отличий между группами по частоте обнаружения АЛА ($p>0,05$). Нейтрализующие антитела к тенекеплазе определялись у двух пациен-

тов (по одному в каждой группе лечения) на 7 день. Ни у одного из пациентов с наличием АЛА не было зарегистрировано реакций гиперчувствительности.

Обсуждение

Разработка и исследования биоаналогов в Российской Федерации проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности оригинальному препарату.

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного простого слепого исследования в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Нектелиза в сравнении с препаратом Метализе у пациентов с острым ИМпСТ с централизованной заслепленной оценкой результатов коронарографии.

В качестве первичной конечной точки исследования выбрана доля пациентов с ангиографической реперфузией 3 степени по критериям TIMI. Частота достижения полной реваскуляризации (реперфузия TIMI 3) инфаркт-связанной артерии на 90 мин является релевантной клинической конечной точкой, поскольку она высоко коррелирует с достижением клинических исходов, таких как смертность и функция ЛЖ³ [3]. По сравнению со степенью реперфузии TIMI 2, полная реваскуляризация в течение 90 мин после проведения тромболизиса ассоциируется с 46% снижением уровня смертности⁴. В опубликованном метаанализе по оценке связи степени восстановления коронарного кровотока, смертностью и клиническими исходами Anderson JL, et al. было показано, что полная реперфузия (TIMI 3) является положительным прогностическим фактором для выживаемости, степени восстановления функции ЛЖ, восстановления скорости нормализации уровня сердечных ферментов и низкого риска развития СН [4]. Общая смертность по 5 исследованиям, включенным в метаанализ, составила 8,8% для TIMI 0-1; 7,0% для TIMI 2 и 3,7% для TIMI 3 ($p<0,0001$ при сравнении TIMI 3 и TIMI <3, и $p<0,001$ при сравнении TIMI 3 и 2).

³ Guideline on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome EMA/CHMP/760125/2016 20 July 2017.

⁴ Fath-Ordubadi F, Huehns T, Al-Mohammad A, et al. 1022-105 TIMI Grade 2 Flow is not Equivalent to TIMI 3: Implications for the Use of Thrombolytic Therapy. A Meta-Analysis of the Trials. JACC. 1995 Feb, 25 (2_Supplement_1) 401A. doi:10.1016/0735-1097(95)93121-R.

Настоящее исследование проводилось с целью показать, что доля пациентов с ангиографической реперфузией 3 степени в группе исследуемого препарата не будет отличаться от доли пациентов в группе сравнения более чем на 20% (абсолютная разница).

По результатам независимой оценки коронарографии 3 степень коронарного кровотока по критериям TIMI в популяции FAS была выявлена у 53,7% в группе А (Нектелиза) и у 57,1% в группе Б (Метализе). Средняя разница составила -3,4% с 95% ДИ от -16,0% до 9,1%. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,594$). Таким образом, полученный 95% ДИ для FAS-популяции находился в пределах установленных границ эквивалентности $\pm 20\%$. Полученные данные согласуются с результатами опорного исследования референтного препарата, на основании которого производился расчет выборки (частота реперфузии TIMI 3-62,7%) [5].

По дополнительным конечным точкам эффективности также не выявлено статистически значимых различий между группами лечения.

Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами Нектелиза и Метализе по воздействию на уровни фибриногена и D-димера в динамике у пациентов с ОИМ, что свидетельствует о том, по что исследуемый препарат Нектелиза и референтный препарат Метализе обеспечивают одинаковые фармакодинамические эффекты.

Препарат Нектелиза продемонстрировал профиль безопасности схожий с профилем безопасности препарата Метализе.

Среди всех зарегистрированных в ходе исследования НЯ 15 эпизодов имели связь с исследуемым препаратом Нектелиза, 35 НЯ имели связь с референтным препаратом Метализе. Доля пациентов с НР в группе А (Нектелиза) составила 7,4%, в группе Б (Метализе) составила 15,7%. При межгрупповом сравнении по развитию любого НР доля пациентов в группе Б (Метализе) была достоверно выше ($p=0,042$). Также статистически достоверная разница в доле пациентов с зафиксированной спонтанной гематомой за счет пациентов группы Метализе ($p=0,029$). Данное отличие вероятно обусловлено влиянием коморбидного фона пациентов, а также потенцирующим действием препаратов сопутствующей терапии (например, антиагрегантов и антикоагулянтов). По остальным НР статистически значимых

отличий между группами лечения не выявлено ($p>0,05$). Большая часть НР представляла собой геморрагические осложнения ТЛТ. Все зарегистрированные НР описаны ранее в литературе и инструкции референтного препарата⁵. Частота развития геморрагических инсультов составила 1,2% в популяции безопасности, при этом все 3 случая зарегистрированы у пациентов группы Б (Метализе). Данные по частоте развития внутричерепных кровоизлияний (в т.ч. геморрагического инсульта) согласуются с литературными данными по референтному препарату — частота возникновения внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ, предшествующей ЧКВ, составляет $\sim 1,6\%$ ⁵.

Заключение

Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного простого слепого исследования подтверждают терапевтическую эквивалентность по основному критерию эффективности биоаналогичного лекарственного препарата Нектелиза (АО "ГЕНЕРИУМ", Россия) и оригинального (референтного) лекарственного препарата Метализе ("Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ", Германия) при лечении пациентов с острым ИМпСТ, а также отсутствие различий по изучаемым параметрам эффективности, безопасности, иммуногенности и фармакокинетики.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам аналитической лаборатории в лице к.б.н. Лягоскина И. В, научному менеджеру проекта к.м.н. Матюшиной Р.О., операционному менеджеру проекта Онищуку А.А., медицинскому монитору д.м.н. Зозуле О.В., специалисту по управлению данными Гутковской Л.А. за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

Отношения и деятельность. Финансирование для этого исследования было предоставлено АО "ГЕНЕРИУМ". АО "ГЕНЕРИУМ" отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было сделано авторами и одобрено АО "ГЕНЕРИУМ". Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

⁵ Metalyse: EPAR-Product Information/Annex I — Summary of product characteristics.

Литература/References

1. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IWJCUK.
2. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. Clin Pharmacokinet. 2002;41(15):1229-45. doi:10.2165/00003088-200241150-00001.
3. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation. 2000;101(2):125-30. doi:10.1161/01.cir.101.2.125.
4. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996;78(1):1-8. doi:10.1016/s0002-9149(96)00217-2.
5. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. 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;98(25):2805-14. doi:10.1161/01.cir.98.25.2805.