

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291726** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.23

(51) Int. Cl. **C07K 14/31** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.28

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА, СОДЕРЖАЩЕГО
АМИНОКИСЛОТНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СТАФИЛОКИНАЗЫ, И СПОСОБ
ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

(96) **2022000055 (RU) 2022.06.28**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"СУПРАГЕН" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Маркин Сергей Сергеевич, Семенов
Андрей Михайлович, Семенов
Михаил Петрович, Леонтьев
Станислав Геннадьевич (RU)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии и неотложной медицинской помощи. Предложен способ лечения пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), включающий проведение тромболитической терапии, отличающийся тем, что назначают рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела у пациентов от 18 лет, который вводят внутривенно однократным болюсом в течение 10 с. Кроме того, представлено применение рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, для лечения пациентов с массивной ТЭЛА. Изобретение обеспечивает ускорение и упрощение введения препарата, что позволяет повысить эффективность лечения в виде нормализации давления в легочной артерии и функции правого желудочка, снизить летальность и минимизировать до нулевых значений число геморрагических осложнений в виде больших кровотечений и геморрагического инсульта.

A1

202291726

202291726

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-302286EA/032

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА, СОДЕРЖАЩЕГО АМИНОКИСЛОТНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СТАФИЛОКИНАЗЫ, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Область техники

Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии и неотложной медицинской помощи.

Перечень последовательностей

Перечень последовательностей, названный 302286EA перечень последовательностей.txt, имеющий размер 1,49 Кбайт и созданный 24 июня 2022 года, включен в настоящее описание путем ссылки.

Уровень техники

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является сложной клинической проблемой. Распространенность ТЭЛА высока и достигает 30-40 человек на 100 тыс. населения (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, Флебология, 4, 2015, выпуск 2).

ТЭЛА является одной из главных причин смертности, заболеваемости и госпитализации в Европе (Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии, 2014. Российский кардиологический журнал, 2015, 8).

Было показано, что в 6 странах ЕС (население около 450 млн. человек) смертность от ТЭЛА выше, чем от СПИДа, рака молочной железы, рака предстательной железы и дорожно-транспортных происшествий вместе взятых, и составляет 11% от всего обследованного населения.

В РФ смертность от ТЭЛА очень высока и колеблется в пределах 10-30% в зависимости от современной диагностики и применения адекватных методов лечения, в первую очередь, тромболитической терапии.

Показанием для тромболитической терапии является ТЭЛА высокого риска, т.н. массивная ТЭЛА, определенная по размерным шкалам и стратификации риска. Массивная ТЭЛА определяется при наличии признаков шока или гипотонии, что соответствует III-V классу PESI:

- при классе III - 86-105 баллов определяется средний риск смертности (3,2-7,1%);
- при классе IV - 106-125 баллов определяется высокий риск смертности (4-11,4%);
- при классе V PESI - более 125 баллов - очень высокий риск смертности (10-24,5%).

В соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями при массивной ТЭЛА применяются следующие тромболитические препараты: стрептокиназа, урокиназа и альтеплаза, являющаяся золотым стандартом применения при ТЭЛА. Альтеплаза применяется по стандартной схеме: суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть

введена в течение 2 часов: 10 мг в/в струйно в течение 1-2 мин, 90 мг в/в капельно в течение 2 часов, т.е. в суммарной дозе 1 мг/кг, при эмболии легочной артерии не следует превышать дозу Акtilизе в 100 мг, т.к. увеличивается риск кровотечений. У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг максимально - 97,5 мг (Инструкция по медицинскому применению Акtilизе).

Одним из показаний к применению Акtilизе является тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой, т.е. гемодинамическим коллапсом. Установлено, что лечение Акtilизе приводит к достоверному снижению частоты легочной гипертензии, обусловленной массивной эмболией легочной артерии.

В исследовании PEITHO (Pulmonary Embolism THrOmbolysis) исследовался генномодифицированный препарат альтеплазы - препарат тенектеплазы у пациентов с массивной ТЭЛА с признаками дисфункции правого желудочка.

В исследовании PEITHO была показана высокая эффективность тенектеплазы по частоте повторного возникновения гемодинамического коллапса в течение 7 дней после проведения тромболитического лечения, отличавшиеся от группы сравнения в которой применялся гепарин (1,6% vs 5,0%; $p=0,002$).

Вместе с тем, по критериям безопасности были отмечены статистически значимые различия по частоте внутричерепных кровоизлияний в группе тенектеплазы по сравнению с группой гепарина (6,3% vs 1,2%; $p < 0,001$); причем эти различия увеличивались у пациентов старше 75 лет (11,1% vs 0,6%; $p < 0,0001$).

Таким образом, несмотря на высокую эффективность, результаты безопасности тенектеплазы не позволили включить ее в список рекомендуемых тромболитиков при ТЭЛА.

В связи с этим, поиск эффективных и безопасных средств для тромболитической терапии ТЭЛА является актуальной научно-практической задачей.

Одним из эффективных тромболитиков является неиммуногенная стафилокиназа. Высокая фибринселективность стафилокиназы позволила ей стать препаратом первой линии в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и ишемического инсульта в 1990-х. В пилотных исследованиях стафилокиназы большинство пациентов с ОИМпST имели более высокую степень реперфузии коронарной артерии в сравнении с группой альтеплазы, однако, применение стафилокиназы сопровождалось выработкой антистафилокиназных IgG, циркулировавших в крови в течение нескольких месяцев после инфузии препарата. Замена аминокислот Lys⁷⁴ на Ala, Glu⁷⁵ на Ala и Arg⁷⁷ на Ala в последовательности стафилокиназы позволила более чем в 200 раз снизить титр нейтрализующих антистафилокиназных IgG у пациентов с ОИМпST.

В России препарат неиммуногенной стафилокиназы в качестве средства для лечения ОИМпST представлен рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную

последовательность стафилокиназы (SEQ ID NO:1), который был зарегистрирован в 2012 году с торговым наименованием Фортелизин.

Действующим началом препарата Фортелизин является одноцепочечная молекула, состоящая из 138 аминокислот, с молекулярной массой 15,5 кДа (субстанция Фортеплазе).

Фортеплазе активирует пламиноген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1. Фортеплазе реагирует только с пламиногеном, связанным с частично деградированным фибрином, находящимся в области тромба (т.н. γ -пламиноген), и не взаимодействует с пламиногеном в системном кровотоке, что объясняет ее высокую фибринселективность. Механизм фибринолитического действия Фортеплазе обусловлен ее первоначальным связыванием с пламиноном, находящимся на фибриновой сгустке, с последующей активацией γ -пламиногена и образованием тройного комплекса Фортеплазе-плазмин-пламиноген, который лизирует (растворяет) фибриновые сгустки в тромбе. Благодаря указанному фибринселективному механизму действия отсутствует зависимость дозы рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, от массы тела пациента.

Фибринселективность субстанции Фортеплазе обусловлена также высокой скоростью нейтрализации его комплекса с пламиноном в плазме крови по сравнению с тромбом, поэтому фибринолитический эффект не сопровождается снижением фибриногена крови. При применении рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, в крови не образуются нейтрализующие антистафилокиназные антитела в связи с проведенными заменами аминокислот в иммунодоминантном эпитопе нативной стафилокиназы. В редких случаях может наблюдаться транзиторное образование антител к рекомбинантному белку, содержащему аминокислотную последовательность стафилокиназы (в низких титрах).

После внутривенного введения рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, отмечается незначительное снижение фибриногена крови, менее чем на 10%, в течение 1-х суток после его введения.

Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, выводится из кровотока путем связывания с рецепторами в печени. При однократном болюсном введении 15 мг рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с ОИМпСТ отмечено двухфазное выведение указанного рекомбинантного белка. Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, обладает коротким периодом полувыведения. Начальный преобладающий период полувыведения ($t_{1/2\alpha}$) составляет $5,77 \pm 0,72$ мин (среднее значение \pm стандартное отклонение). Период полувыведения в терминальной фазе ($t_{1/2\beta}$) составляет $32,08 \pm 4,11$ мин.

При однократном болюсном введении 10 мг рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с ишемическим инсультом период полувыведения ($t_{1/2\alpha}$) составляет $5,11 \pm 0,56$ мин, а в терминальной фазе ($t_{1/2\beta}$) составляет $32,67 \pm 2,12$ мин.

Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, выводится с желчью, поэтому можно предположить, что нарушение функции почек не приводит к изменению его фармакокинетики.

Результаты клинического исследования ФРИДОМ1 показали, что применение рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция), фондапаринуксом натрия, варфарином, двойной антиагрегантной терапией и последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) сопровождается отсутствием геморрагического инсульта, низкой 30-дневной летальностью (3,7%) и частотой больших кровотечений (0,5%). Результаты этого исследования показали низкую годовую летальность от сердечно-сосудистых причин (5,4%) и общую летальность (5,9%) пациентов, получивших рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы.

Ангиографические данные показывают, что при применении рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, восстановление коронарного кровотока наблюдается не менее, чем у 70% пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Клиническое исследование ФРИДА показало, что у пациентов с ишемическим инсультом хорошее функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкин (МШР) 0-1 балл на 90-й день после введения рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, достигается у 50% пациентов. Летальность на 90-й день после возникновения симптомов при применении рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с ишемическим инсультом составляет 10,1%, количество симптомных геморрагических трансформаций - 3,0%. Применение рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, было эффективным при любой локализации, патогенетическом подтипе (по классификации TOAST) и тяжести ишемического инсульта, в том числе у пациентов с инсультом легкой степени тяжести.

При проведении тромболитической терапии рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы, наиболее частыми побочными реакциями являются кровотечения различной степени тяжести, которые встречаются существенно реже, чем при применении других фибринолитиков составляет 0,1-0,5%.

Эти результаты оказались определяющими для решения вопроса о возможности применения рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с массивной ТЭЛА, сопровождающейся шоком и гипотонией, где тромболитическая терапия является методом выбора.

Прототипом этого изобретения является способ лечения ТЭЛА с применением препарата Актилизе (субстанция альтеплаза), основанный на результатах исследования MARPET у пациентов с субмассивной ТЭЛА (Konstantinides S., N Engl J Med. 2002).

Исследование препарата Актилизе у пациентов с массивной ТЭЛА в сочетании с нестабильной гемодинамикой и правожелудочковой недостаточностью не проводилось, а в исследовании MARPET только у 30% пациентов имелись признаки правожелудочковой недостаточности.

Недостатком вышеназванного прототипа является необходимость длительной инфузии препарата Актилизе - в течение 2 часов в дозе 100 мг, а также отсутствие данных о летальных исходах, числа случаев гемодинамического коллапса, внутричерепного кровоизлияния, динамики давления в легочной артерии, показателей дисфункции правого желудочка в подгруппе пациентов с правожелудочковой недостаточностью, что не позволяет оценить эффективность и безопасность препарата Актилизе у этих пациентов.

Таким образом, целью настоящего изобретения является снижение летальности от ТЭЛА, уменьшение числа случаев гемодинамического коллапса, повышение эффективности лечения путем снижения давления в легочной артерии, нормализации функции правого желудочка, что достигается растворением тромботических масс в легочной артерии.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу лечения пациентов с ТЭЛА.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, для лечения пациентов с ТЭЛА.

Технический результат изобретения - ускорение и упрощение введения рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, - уменьшение летальности и числа случаев гемодинамического коллапса, особенно у лиц старше 75 лет, увеличение эффективности лечения - нормализация давления в легочной артерии, сократительной способности правого желудочка, насыщение крови кислородом, растворение тромботических масс в легочной артерии.

Достижение технического результата обеспечивается следующим образом.

Пациенты с ТЭЛА получают рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, в дозе 15 мг, который вводится внутривенно однократно болюсно в течение 10 сек у всех пациентов с любой массой тела. Указанный способ лечения применим у пациентов от 18 лет и старше без ограничения возраста.

Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, будет применяться у пациентов с массивной ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка и нестабильной гемодинамикой.

Массивная ТЭЛА оценивается от 11 до 17 баллов по данным МСКТ (Кириенко и соавт., Флебология, 2015) или по индексу Qanadli - более 20 баллов (Qanadli SD. Am J Roentgenol 2001).

Правожелудочковую дисфункцию определяют как повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт. ст., дилатацию правого желудочка более 30 мм, отношение диаметров правого желудочка к левому желудочку более 0,9.

Для оценки эффективности и безопасности рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, были пролечены 40 пациентов с массивной ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка и нестабильной гемодинамикой.

Таблица 1. Показатели эффективности рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с массивной ТЭЛА.

	СДЛА, мм рт. ст. (M ± m)	КДД ПЖ, мм (M ± SD)	КДД ПЖ/ КДД ЛЖ отн. ед. (M ± SD)	МСКТ (балл) (M ± SD) n=40	Qanadli (балл) (M ± SD) n=40
До ТЛТ	59,6±1,9	40,6±7,2	1,0±0,2	15,9±1,6	25,0±9,2
Через 24 ч после ТЛТ	42,6±1,6 ^x	36,3±9,9	0,8±0,2 ^x	12,1±3,6	20,0±8,8
Через 7 дней после ТЛТ	32,8±1,4 ^{xx}	34,7±6,6 ^x	0,8±0,2 ^x	н/д	н/д
При выписке	32,0±1,6	34,4±7,2 ^x	0,7±0,2 ^x	10,5±3,9 ^x (n=22)	17,3±8,8 ^x (n=22)

x- p < 0,05

xx- p < 0,01

В таблице 1 представлены результаты эффективности рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, (n=40) у пациентов с массивной ТЭЛА.

Отчетливо прослеживается статистически достоверное снижение и приближение к нормальным значениям давления в легочной артерии, диаметра правого желудочка и его отношению к левому желудочку, а также изменению объема тромботических масс в легочной артерии.

Таблица 2. Показатели безопасности рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с массивной ТЭЛА.

Критерии безопасности	Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы (n=40)
Смерть от всех причин в течение 7 дней, из них старше 75 лет	0 0
Гемодинамический коллапс в течение 7 дней из них старше 75 лет	1 0
Большие кровотечения в период госпитализации из них старше 75 лет	0 0

Геморрагический инсульт в период госпитализации	0
из них старше 75 лет	0

В таблице 2 представлены результаты безопасности рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы. В течение 7 дней после ТЛТ не было отмечено летальных исходов, геморрагического инсульта и больших кровотечений; определялся один случай гемодинамического коллапса легкой степени, купировавшегося медикаментозно и не приведший к летальному исходу.

Таким образом, применение рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, у пациентов с массивной ТЭЛА, осложненной правожелудочковой недостаточностью и гемодинамической нестабильностью показало свою высокую эффективность и безопасность.

Примеры

Пример 1.

Пациентка КГА, 50 лет, поступила в кардиореанимационное отделение ГБУЗ «БОКБ Святителя Иоасафа» 04.03.2021г с диагнозом: массивная тромбоэмболия легочной артерии, шок, дилатационная кардиомиопатия, пароксизм фибрилляции предсердий, ожирение III степени.

При поступлении - АД 90/45 мм рт.ст., ЧСС - 120 уд/ мин, Ps-84 уд/мин, дефицит пульса -36 уд, ЧДД - 27 в мин, SPO₂-84%, рост - 166 см, вес - 108 кг, ИМТ - 39,2.

При поступлении:

1). На ЭХО КГ - КДД ПЖ - 43мм, КДД ЛЖ - 41 мм, отношение КДДПЖ/КДДЛЖ - 1,05, ФВ - 45%, скорость кровотока через трикуспидальный клапан - 3,5 м/с, СДЛА - 57 мм рт.ст.

Заключение: правожелудочковая недостаточность с гемодинамической нестабильностью.

2). По данным МСКТ - индекс МСКТ - 16 баллов, индекс Quanadli - 24 балла, т.е. определяется массивное поражение легочных артерий.

Проведена ТЛТ рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы, в соответствии с заявленным способом. Через 24 часа отмечена положительная динамика: СДЛА снизилась с 57 до 36 мм рт.ст. КДД ПЖ - с 43 до 37 мм, КДД ПЖ/КДД ЛЖ с 1,05 до 0,9; ФВ увеличилась с 45% до 55%. Индекс МСКТ снизился с 16 до 14 баллов, а индекс Quanadli с 24 баллов до 19 баллов.

При выписке отмечено продолжение положительной динамики - СДЛА - 24 мм рт.ст., КДД ПЖ - 31 мм рт.ст., КДД ПЖ/ЛЖ - 0,76; индекс МСКТ -11 баллов, индекс Quanadli - 14 баллов.

Т.о. пациентка выписывается в удовлетворительном состоянии с нормализованной функцией правого желудочка и гемодинамикой.

Пример 2.

Пациентка ММВ, 81 год, поступила в кардиореанимационное отделение ГБУЗ ГКБ им. В.В.Виноградова 10.04.2021 с диагнозом массивная тромбоэмболия, кардиогенный шок.

При поступлении - АД -89/50 мм рт.ст., ЧСС 110-уд/мин, Ps -110уд/мин, дефицита пульса нет. ЧДД -25 в мин., SPO₂-91%. Рост - 165 см, вес-69 кг, ИМТ - 25,3.

На ЭХО КГ - КДД ПЖ - 42мм, КДД ЛЖ - 41 мм, отношение КДД ПЖ/КДД ЛЖ - 1,1, ФВ -55%, скорость кровотока через трикуспидальный клапан - 36 м/с, СДЛА - 68 мм рт.ст.

Заключение: правожелудочковая недостаточность с гемодинамической нестабильностью.

По данным МСКТ - массивная тромбоэмболия: индекс МСКТ - 17 баллов (максимальное количество). Индекс Quanadli - 40 баллов (максимальное количество).

Проведена ТЛТ рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы, заявленным способом. Через 24 часа определенная положительная динамика - СДЛА снизилась до 45 мм рт.ст., КДД ПЖ уменьшился до 37 мм, отношение КДД ПЖ к КДД ЛЖ снизился до нормальных значений - 0,9; индекс Quanadli снизился с 43 до 23 баллов, индекс МСКТ - с 17 до 12 баллов.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с положительной динамикой: СДЛА снизилось до нормы 29 мм рт.ст., КДД ПЖ - 31 мм, индекс Guanadli - 22 балла, индекс МСКТ -9 баллов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), включающий проведение тромболитической терапии, отличающийся тем, что назначают рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела у пациентов от 18 лет, который вводят внутривенно однократным болюсом в течение 10 сек.

2. Способ по п.1, в котором у пациентов с ТЭЛА дисфункция правого желудочка и нестабильная гемодинамика.

3. Применение рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела у пациентов от 18 лет внутривенно однократным болюсом в течение 10 сек для лечения пациентов с ТЭЛА.

4. Применение по п.3, в котором у пациентов с ТЭЛА дисфункция правого желудочка и нестабильная гемодинамика.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202291726**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

C07K 14/31 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07K 14/31, A61P 7/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	History of Changes for Study: NCT04688320. Recombinant Non-immunogenic Staphylokinase VS Alteplase for Massive PE a Randomized Non-inferiority Trial. U.S. National Library of Medicine, (v1), [online] 23.12.2020 [retrieved on 2022-11-14]. Retrieved on < https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04688320?V_1=View#StudyPageTop >, Study Description	1-4
A	КИРИЕНКО А. И. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. Флебология, 2022, т. 16, № 2, с. 114-121 https://doi.org/10.17116/flebo202216021114	1-4
A	АЛЕКСЕЕВА Я. В. и др. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский медицинский журнал, 2016, Том 31, № 2, реферат	1-4

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

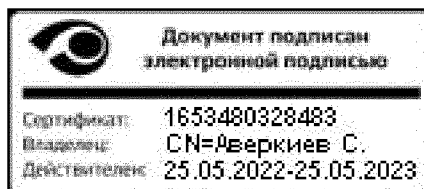
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 14 декабря 2022 (14.12.2022)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев