

# Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ

© А.И. КИРИЕНКО<sup>1</sup>, Е.Б. ЯРОВАЯ<sup>2</sup>, В.А. КУЦЕНКО<sup>2</sup>, А.А. ОРЛОВСКИЙ<sup>2</sup>, С.В. ИВАНОВ<sup>3</sup>, М.П. СЕМЕНОВ<sup>3</sup>, А.М. СЕМЕНОВ<sup>3</sup>, С.Г. ЛЕОНТЬЕВ<sup>1</sup>, С.С. МАРКИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «СупраГен», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель** клинического исследования ФОРПЕ — оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы при ее однократном болюсном введении в сравнении с болюсно-инфузионным введением алтеплазы у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий.

**Материал и методы.** Неиммуногенная стафилокиназа обладает высокой тромболитической активностью и фибринселективностью. Клиническое исследование ФОРПЕ — многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование «не меньшей эффективности» (non-inferiority) в двух параллельных группах. На клинических базах пациенты (общее число 310 человек с учетом возможного 10% выбывания) с подтвержденным по данным мультиспиральной компьютерной томография с контрастированием легочных артерий диагнозом «массивная тромбоэмболия легочных артерий» будут поровну рандомизированы методом конвертов на две группы для назначения неиммуногенной стафилокиназы или алтеплазы. В протоколе исследования представлены критерии включения и невключения, расчет объема необходимой выборки пациентов и план проведения исследования. Основным критерий оценки эффективности тромболитической терапии с применением неиммуногенной стафилокиназы или алтеплазы — смерть от всех причин в течение 7 сут. Критерии безопасности — ишемический и геморрагический инсульт в течение 7 сут после тромболитического и кровотечения по критериям BARC (3-го и 5-го типов).

**Результаты.** По итогам исследования будут получены данные об эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий; составлен отчет с приложениями индивидуальных данных и статистического анализа результатов. Результаты исследования будут опубликованы и представлены на конференциях.

**Регистрация.** Протокол исследования ФОРПЕ утвержден Минздравом России (№16 от 15.01.19 с дополнениями от 05.07.21), Советом по этике Минздрава России (№182 от 04.12.18) и зарегистрирован на clinicaltrials.gov (№NCT04688320, FORPE).

**Ключевые слова:** массивная тромбоэмболия легочных артерий, тромболитический, неиммуногенная стафилокиназа, алтеплаза.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кириенко А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8792-1694>

Яровая Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Куценко В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Орловский А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>

Иванов С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

Семенов М.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>

Семенов А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>

Леонтьев С.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5675-4248>

Маркин С.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

**Автор, ответственный за переписку:** Семенов А.М. — e-mail: [gendirector@supergene.ru](mailto:gendirector@supergene.ru)

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Орловский А.А., Иванов С.В., Семенов М.П., Семенов А.М., Леонтьев С.Г., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. *Флебология*. 2022;16(2):114–121. <https://doi.org/10.17116/flebo202216021114>

## Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE

© A.I. KIRIENKO<sup>1</sup>, E.B. YAROVAYA<sup>2</sup>, V.A. KUTSENKO<sup>2</sup>, A.A. ORLOVSKY<sup>2</sup>, S.V. IVANOV<sup>3</sup>, M.P. SEMENOV<sup>3</sup>, A.M. SEMENOV<sup>3</sup>, S.G. LEONTIEV<sup>1</sup>, S.S. MARKIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>SuperGene LLC, Moscow, Russia

**ABSTRACT**

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of single bolus of non-immunogenic staphylokinase compared to infusion of alteplase in patients with massive pulmonary embolism.

**Material and methods.** Non-immunogenic staphylokinase has a high thrombolytic activity and fibrin selectivity. The FORPE Clinical Trial is a randomized open-label multiple-center parallel-group non-inferiority study. At the clinical sites, patients ( $n=310$  considering possible 10% dropout) with massive pulmonary embolism confirmed by CT pulmonary angiography will be equally randomized into 2 groups for appointment of non-immunogenic staphylokinase or alteplase. The study protocol presents the inclusion and exclusion criteria, analysis of sample size. The primary efficacy endpoint of thrombolytic therapy with non-immunogenic staphylokinase vs alteplase was overall mortality within 7 days. Safety criteria will be ischemic and hemorrhagic stroke within 7 days after thrombolysis and bleeding BARC type 3 and 5.

**Results.** Data on efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in patients with massive pulmonary embolism will be obtained. A report with attachments of individual and statistical data will be drawn up. Scientific results will be published and presented at various conferences.

**Registration.** The FORPE trial protocol was approved by the Ministry of Health of Russia No. 16 dated January 15, 2019 with additions dated July 5, 2021, the Ethics Council of the Ministry of Health of Russia No. 182 dated December 4, 2018 and registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) No. NCT04688320 (FORPE).

**Keywords:** massive pulmonary embolism, thrombolysis, non-immunogenic staphylokinase, alteplase.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Kirienko A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8792-1694>

Yarovaya E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Kutsenko V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Orlovsky A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0794-4683>

Ivanov S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

Semenov M.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>

Semenov A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>

Leont'ev S.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5675-4248>

Markin S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

**Corresponding author:** Semenov A.M. — e-mail: [gendirector@supergene.ru](mailto:gendirector@supergene.ru)

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kirienko AI, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Orlovsky AA, Ivanov SV, Semenov MP, Semenov AM, Leontiev SG, Markin SS. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. *Flebologiya*. 2022;16(2):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/lebo202216021114>

**Введение**

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) представляет собой сложную клиническую проблему. Распространенность ТЭЛА в России является высокой и достигает 30–40 случаев на 100 тыс. населения [1]. ТЭЛА — одна из главных причин в структуре смертности, заболеваемости и госпитализации в Европе [2]. Показано, что в 6 странах ЕС (население около 450 млн человек) смертность от ТЭЛА выше, чем от СПИДа, рака молочной и предстательной железы и дорожно-транспортных происшествий в совокупности, и составляет 11% от всего обследованного населения [2]. В РФ показатель смертности от ТЭЛА колеблется в пределах 10–30%. Показателем для тромболитической терапии является ТЭЛА высокого риска смерти, так называемая «массивная» ТЭЛА, определенная по размерным шкалам и стратификации риска. Массивная ТЭЛА диагностируется при наличии признаков шока или гипотонии, что соответствует III–V классам PESI [1].

В соответствии с Европейскими [1] и Российскими [2] рекомендациями при массивной ТЭЛА применяют следующие тромболитические препараты:

— стрептокиназа по обычной схеме введения в течение 12–24 ч или по ускоренной схеме в течение 2 ч;

— урокиназа по обычной (12–24 ч) и ускоренной схемам в течение 2 ч;

— альтеплаза по стандартной схеме 100 мг в течение 2 ч.

В недавно завершеном исследовании REITHO был применен «золотой стандарт» тромболитической терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) — использование тенектеплазы у больных ТЭЛА промежуточного риска с признаками поражения правого желудочка по схеме однократного болюса в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность тенектеплазы. Однако было отмечено значительное (6,3%) количество случаев геморрагического инсульта, что не позволило включить тенектеплазу в список рекомендуемых тромболитиков при ТЭЛА [3]. Таким образом, 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 выбора при лечении ОИМпST и ишемического инсульта в 1990-х годах. В пилотных исследованиях стафилокиназы большинство пациентов с ОИМпST имели более высокую степень ре-

перфузии коронарной артерии в сравнении с группой альтеплазы, однако применение стафилокиназы сопровождалось выработкой антистафилокиназных IgG, циркулировавших в крови в течение нескольких месяцев после инфузии препарата [4]. Замена аминокислот Lys<sup>74</sup> на Ala, Glu<sup>75</sup> на Ala и Arg<sup>77</sup> на Ala в последовательности стафилокиназы позволила более чем в 200 раз снизить титр нейтрализующих антистафилокиназных IgG у пациентов с ОИМпСТ [5].

В России препарат неиммуногенной стафилокиназы был зарегистрирован в 2012 г. с торговым наименованием фортелизин (МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) как средство для лечения ОИМпСТ.

В исследовании ФРИДОМ1 была выявлена равная эффективность и безопасность однократного болюсного введения 15 мг вне зависимости от массы тела неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с тенектеплазой, вводимой однократным болюсом в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, у больных с ОИМпСТ. В рамках этого исследования были продемонстрированы высокая эффективность неиммуногенной стафилокиназы и ее безопасность, отсутствие больших кровотечений и геморрагического инсульта у пациентов с ОИМпСТ, осложненным кардиогенным шоком [6].

Еще в одном недавно проведенном исследовании FRIDA было установлено, что неиммуногенная стафилокиназа, вводимая однократным болюсом в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела, является не менее эффективным и безопасным средством тромболитической терапии для лечения пациентов с ишемическим инсультом в течение 4,5 ч после появления симптомов в сравнении с болюсно-инфузионным введением алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) [7].

Эти результаты оказались определяющими для решения вопроса о возможности применения неиммуногенной стафилокиназы у больных массивной ТЭЛА, сопровождающейся шоком и гипотонией, при которой тромболитическая терапия является методом выбора.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы при ее однократном болюсном введении в сравнении с болюсно-инфузионным введением алтеплазы у пациентов с массивной ТЭЛА.

## Материал и методы

Протокол исследования ФОРПЕ был утвержден Минздравом России (протокол №16 от 15.01.19 с дополнениями от 05.07.21), Советом по этике Минздрава России (протокол №182 от 04.12.2018) и зарегистрирован на clinicaltrials.gov (протокол №NCT04688320, FORPE). Национальный исследова-

тель-координатор — академик РАН, д.м.н., проф. А.И. Кириенко. Критерии включения и исключения в исследование ФОРПЕ представлены в табл. 1.

*Дизайн исследования и расчет объема необходимой выборки пациентов.* Исследование запланировано как многоцентровое сравнительное на «не меньшую эффективность» (non-inferiority) в параллельных группах. На клинических базах пациенты с установленным диагнозом «массивная ТЭЛА как первичного, так и рецидивирующего характера» будут поровну распределены случайным образом методом конвертов на две группы для назначения неиммуногенной стафилокиназы или алтеплазы (1:1). Рандомизационная последовательность будет определена независимыми специалистами с помощью генератора случайных чисел и не будет известна ни спонсору, ни главным исследователям в клинических центрах.

Расчет необходимой численности проведен с учетом мощности 80% и планирования исследования «не меньшей эффективности» (non-inferiority) в параллельных группах [10]. Нулевая гипотеза состояла в том, что тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой менее эффективна, чем стандартная тромболитическая терапия алтеплазой. Это соответствует тому, что частота основного критерия эффективности в группе сравнения ( $P_{\text{алтеплаза}}$ ) выше, чем в группе тестируемого препарата ( $P_{\text{неиммуногенная стафилокиназа}}$ ) с учетом границы «не хуже» ( $\delta > 0$ ):

$$H_0: P_{\text{неиммуногенная стафилокиназа}} - P_{\text{алтеплаза}} \leq -\delta.$$

Альтернативная гипотеза состоит в том, что терапия неиммуногенной стафилокиназой не менее эффективна, чем стандартная тромболитическая терапия алтеплазой:

$$H_A: P_{\text{неиммуногенная стафилокиназа}} - P_{\text{алтеплаза}} > -\delta.$$

Расчет объема выборки для гипотезы «не хуже» основного показателя, представляющего собой долю ответчиков, и равномерного 1:1 размещения в группы терапии проведен по следующей формуле [11]:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(\delta - \Delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

где  $n$  — число пациентов в каждой из сравниваемых групп;  $p_1$  — доля ответчиков (достижения основного критерия эффективности) в группе тестируемого препарата;  $p_2$  — доля ответчиков в группе препарата сравнения алтеплазы;  $\Delta = p_1 - p_2$  — ожидаемая разность между долями ответчиков в группах тестируемого препарата и препарата сравнения;  $\delta$  — граница «не хуже»;  $\alpha$  и  $\beta$  — вероятности ошибки I и II рода соответственно;  $Z_{1-\alpha}$  и  $Z_{1-\beta}$  — критические значения стандартного нормального распределения.

Предел клинической значимости положен равным 10%. Представим обоснование такого выбо-

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Table 1. Inclusion and non-inclusion criteria

Критерии включения:
<p>Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше</p> <p>Верифицированный диагноз: «Массивная ТЭЛА (с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочной артерии (ЛА))»</p> <p>Признаки перегрузки/дисфункции правого желудочка (ПЖ) (как минимум один)* в сочетании со стойкой артериальной гипотонией или шоком**</p> <p>Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после окончания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: внутриматочные спирали, оральные контрацептивы, контрацептивный пластырь, инъекционные контрацептивы пролонгированного действия, двойной барьерный метод контрацепции. В исследовании также могут принять участие женщины, не способные к деторождению (документально подтвержденные состояния: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менапауза более 1 года);</li> <li>- мужчины, использующие барьерные средства контрацепции. В исследовании также могут принять участие мужчины, не способные к деторождению (документально подтвержденные состояния: вазэктомия, бесплодие)</li> </ul> <p>Наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании</p>
Критерии невключения:
<p>Повышенный риск кровотечений:</p> <p>обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес, геморрагический диатез;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- внутримозговое (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта;</li> <li>- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;</li> <li>- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 мес за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 ч;</li> <li>- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);</li> <li>- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 мес, недавняя черепно-мозговая травма;</li> <li>- длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (&gt;2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены);</li> <li>- тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;</li> <li>- подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес;</li> <li>- новообразование с повышенным риском развития кровотечения;</li> <li>- одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например, варфарина при МНО &gt;1,3;</li> <li>- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен;</li> <li>- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;</li> <li>- острый панкреатит;</li> <li>- бактериальный эндокардит, перикардит;</li> <li>- подозрение на расслаивающую аневризму аорты;</li> <li>- любые другие состояния, по мнению врача связанные с высоким риском кровотечения.</li> </ul> <p>Лактация, беременность</p> <p>Известная гиперчувствительность к неиммуногенной стафилокиназе, алтеплазе</p>

*Примечание.* \* — конечный диастолический диаметр ПЖ более 30 мм в парастернальной позиции; отношение диаметров ПЖ и левого желудочка (ЛЖ) в диастолу более 0,9; гипокинез свободной стенки ПЖ (признак McConnell); скорость кровотока через трикуспидальный клапан в систолу более 2,6 м/с [8]. \*\* — стойкая артериальная гипотония или шок (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт.ст. длительностью более 15 мин или снижение САД более чем на 40 мм рт.ст. с длительностью более 15 мин) вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом [9].

ра. По опубликованным результатам исследований, госпитальная летальность от массивной ТЭЛА без лечения составляет 30% [12]. Поскольку плацебо-контроль неэтичен, с учетом особенностей заболевания (очевидна незначительная роль эффекта плацебо) отсутствие лечения можно считать эквивалентом эффекта плацебо. Госпитальная летальность после тромболиза алтеплазой составляет от 8 до 13,4% (в среднем 10%) [13, 14]. Ожидаемая летальность в обеих группах лечения составляет 10%. Предел клинически допустимого различия выбран таким образом, чтобы обеспечить сохранение не менее 50% эффекта препарата сравнения относительно плацебо/от-

сутствия лечения, т.е. предел различия принят как  $(30\% - 10\%) / 2 = 10\%$ . При планируемой мощности исследования 80% и одностороннем доверительном интервале (ДИ) 2,5% получается, что минимальное число включенных в исследование пациентов оценивается как 141 пациент в каждую терапевтическую группу для поддержания 80% мощности сравнения. С учетом возможного 10% выбывания объем выборки увеличен до 310 пациентов — по 155 пациентов в каждую группу.

*Статистический анализ.* Все показатели, внесенные в клиническую базу данных, будут представлены в виде листингов по каждому пациенту и отсортированы по группам (неиммуногенная стафилокиназа

или алтеплаза), номеру пациента и визиту. Показатели (переменные исследования) с интервальным типом шкалы будут объединены для каждой группы с использованием следующих описательных показателей: количество данных за вычетом пропусков ( $n$ ), среднее арифметическое, стандартное отклонение ( $SD$ ), медиана, 25-й и 75-й процентиля (квартили  $Q_1$  и  $Q_3$  соответственно), минимум и максимум, стандартное отклонений и стандартная ошибка среднего, 95% ДИ для среднего. В рамках общего подхода ДИ будут построены с использованием асимптотических методов для 95% доверительной области. Все статистические гипотезы будут проверяться при двусторонних альтернативах.

Границей «не меньшей эффективности» была выбрана госпитальная летальность, составляющая 10%. Для проверки гипотезы о «не меньшей эффективности» будет рассчитана разница в уровне госпитальной летальности с 95% ДИ в группах неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы (разница абсолютного риска) и проведено ее сравнение с выбранным пределом клинической значимости в 10%.

Частота развития дополнительных критериев эффективности и безопасности будет описана с помощью абсолютных и относительных значений, приведены двусторонние 95% ДИ. Различия частот будут описаны через абсолютную и относительную разницу рисков с 95% ДИ для этих показателей.

Для всех неблагоприятных явлений будут определены их абсолютные и относительные частоты и соответствующие 95% ДИ (по модифицированному методу Вальда). Кроме того, для каждого неблагоприятного явления, наблюдавшегося неоднократно, будет вычислена «выборочная доля» как отношение числа пациентов, по крайней мере, с одним подобным случаем к общему числу пациентов и ее ДИ.

Сравнение распределений случайных величин будет произведено с помощью стандартных непараметрических методов. Сравнение между двумя группами будет выполнено при помощи теста Манна—Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных). Динамика количественных показателей в группах будет осуществляться при помощи непараметрического теста Фридмана, аналога дисперсионного анализа повторных измерений.

Для оценки выживаемости в двух группах лечения будут построены кривые Каплана—Мейера. Парное сравнение кривых выживаемости предполагается провести с помощью лог-рангового теста.

Уровень ошибки I рода при проверке всех гипотез полагается равным 0,05.

Статистическая обработка данных будет проведена с использованием статистических пакетов R 3.0.1 The R Foundation for Statistical Computing и Graph Pad Prism 7, Graph Pad Software Inc.

## План проведения исследования ФОРПЕ

В исследование будут включены 310 пациентов с массивной ТЭЛА. Срок наблюдения составит 30 сут: 1—7 сут — в отделении реанимации, в оставшиеся дни до выписки пациентов — в стационаре (в среднем 14 сут), амбулаторный визит на 30-е сутки (табл. 2).

В каждом исследовательском центре субъекту исследования присваивается порядковый номер, который соответствует последовательности включения пациента в исследование. Порядковый номер вносится в Индивидуальную регистрационную карту (ИРК).

До начала участия пациента в клиническом исследовании два экземпляра формы информированного согласия с внесенным в нее именем пациента должны быть подписаны и лично датированы пациентом или законным представителем пациента, а также лицом, которое проводило обсуждение информированного согласия. Один экземпляр подписанного и датированного письменного информированного согласия будет предоставлен пациенту, второй будет храниться у исследователя.

В случаях, когда состояние пациента не позволит ему выразить свою волю и законный представитель будет отсутствовать, а необходимость проведения лечения неотложна, вопрос о медицинском вмешательстве в интересах пациента и включении его в исследование решает консилиум, а при невозможности собрать консилиум — непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением главного исследователя, должностных лиц ЛПУ, законного представителя и пациента с предоставлением ему возможности лично подписать форму информированного согласия (утверждено Советом по этике Минздрава России, протокол №182 от 04.12.18).

У всех пациентов будет собран, по возможности, тщательный медицинский анамнез, проведены оценка жизненно важных показателей, признаков гемодинамического коллапса, стратификации риска для определения прогноза по классификации PESI, физикальное обследование, МСКТ с контрастированием легочной артерии ЛА, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с определением среднего давления в легочной артерии (СДЛА), ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) системы нижней полой вены, взяты образцы крови и мочи для проведения лабораторных исследований.

Объем эмболического поражения по данным МСКТ будет оцениваться в баллах. Сегментарную ветвь, расположенную дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда, принимают за 1 балл. Затем суммируют количество баллов. Каждой сумме соответствует определенный объем ТЭЛА: от 1 до 6 баллов — тромбоэмболия мелких ветвей ЛА; от 7 до 10 баллов — субмассивная; от 11 до 17 бал-

Таблица 2. План проведения исследования

Table 2. Study flowchart

Параметр	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>5</sub>	V <sub>6</sub>
	0	1 сут	2 сут	7 сут	при выписке	30 сут (амбулаторно)
Критерии включения/невключения	+	—	—	—	—	—
Подписание информированного согласия	+	—	—	—	—	—
Демографические данные	+	—	—	—	—	—
Медицинский анамнез	+	—	—	—	—	—
Проводимое ранее лечение	+	—	—	—	—	—
Стратификация риска по классификации PESI	+	—	—	—	—	—
МСКТ с контрастированием ЛА	+	+	—	—	—	—
ЭхоКГ с определением СДЛА	+	+	—	+	+	—
УЗАС системы нижней полой вены	+	+	—	+	—	—
Оценка жизненно важных показателей	+	+	+	+	+	+
Определение наличия гемодинамического коллапса*	+	+	+	+	—	—
Физикальное обследование	+	—	—	—	—	—
Сопутствующие заболевания	+	—	—	—	—	+
Изменения по органам и системам	—	+	+	+	+	—
ЭКГ	+	+	—	+	+	—
Коагулограмма	+	+	—	—	—	—
Общий анализ крови	+	+	—	+	+	—
Биохимический анализ крови	+	—	—	—	+	—
Общий анализ мочи	+	+	—	—	+	—
Введение неиммуногенной стафилокиназы или алтеплазы	+	—	—	—	—	—
Изменения сопутствующей терапии	—	+	+	+	+	+
Регистрация нежелательных явлений/ серьезных нежелательных явлений	—	+	+	+	+	+
Оценка кровотечений	—	+	+	+	+	—

*Примечание.* \* — гемодинамический коллапс определяется как наличие хотя бы одного из следующих параметров: 1) необходимость сердечно-легочной реанимации; 2) САД <90 мм рт.ст. в течение не менее 15 мин или падение САД более чем на 40 мм рт.ст. как минимум на 15 мин с признаками периферической гипоперфузии (холодные конечности или отделение мочи менее 30 мл/ч, или вялость, адинамия); 3) необходимость во внутривенной инфузии катехоламинов для поддержания адекватной перфузии органов и САД >90 мм рт.ст. (исключая введение допамина в дозах менее 5 мкг/кг/мин).

лов — массивная ТЭЛА. Система эмболического поражения будет также оцениваться по индексу Qanadli [15]. Индекс Qanadli при отсутствии поражения равен 0, при частичном поражении — 1 и при полном — 2.

Критерием правожелудочковой дисфункции (ПЖД) при ТЭЛА принято считать повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. в сочетании с дилатацией ПЖ более 30 мм. Также будут оцениваться следующие параметры: диаметр правого предсердия (ПП), отношение конечных диастолических размеров (КДР) ПЖ/ЛЖ, наличие гипокинеза свободной стенки ПЖ, тромбоза правых отделов сердца, парадоксальное движение и/или уплощение межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса (ФВ) ЛЖ.

Препараты начнут применять после подписания информированного согласия. Неиммуногенная стафилокиназа будет вводиться внутривенно в дозе 15 мг однократно болюсно в течение 10—15 с; алтеплаза — в соответствии с инструкцией по применению.

Лечение пациентов будет осуществляться в соответствии с действующими рекомендациями [1, 2].

После проведения тромболиза будет проведена антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в течение 24 ч.

В случае начала антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином на догоспитальном этапе, внутривенный болюс не будет применяться, а будет продолжено его инфузионное введение. Через 24 ч будет осуществлен переход на низкомолекулярный гепарин, который запланировано применять в течение 7 сут. Прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК, варфарин) будет осуществляется не менее 6 мес. Критерии эффективности и безопасности представлены в табл. 3.

Для рассмотрения хода клинического исследования, включая оценку параметров безопасности и эффективности, а также для выработки рекомендаций о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений будет создан независимый комитет по мониторингу данных.

По итогам исследования будет составлен отчет с приложениями индивидуальных данных и статистических анализов. Статистическую обработку будет осуществлять независимый эксперт по статисти-

**Таблица 3. Критерии оценки эффективности и безопасности тромболитической терапии**  
**Table 3. Criteria of efficacy and safety of thrombolytic therapy**

Критерий оценки эффективности тромболитической терапии:	
Основной критерий эффективности	Смерть от всех причин в течение 7 сут
Дополнительный критерий эффективности	Показатели СДЛА ( $V_{12}$ , $V_{22}$ , $V_{42}$ , $V_{52}$ )
Дополнительный критерий эффективности	Гемодинамический коллапс в течение 7 сут
Дополнительный критерий эффективности	Повторная ТЭЛА в течение 7 сут
Дополнительный критерий эффективности	Смерть от ТЭЛА в течение 30 сут
Дополнительный критерий эффективности	Смерть от всех причин в течение 30 сут
Дополнительный комбинированный критерий эффективности	Смерть от всех причин в течение 30 сут + гемодинамический коллапс в течение 7 сут + повторная ТЭЛА в течение 7 сут + смерть от ТЭЛА в течение 30 сут
Критерии оценки безопасности тромболитической терапии:	
Основной критерий безопасности	Ишемический и геморрагический инсульты в течение 7 дней
Дополнительные критерии безопасности	Кровотечения по критериям BARC, типы 3 и 5 Количество и выраженность серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений по органам и системам

ке на основании данных ИРК. По итогам отчета результаты исследования планируется опубликовать в печати и представить на конференциях.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.И. Кириенко, С.Г. Леонтьев

Статистическая обработка — Е.Б. Яровая, В.А. Куценко, А.А. Орловский

Написание текста — С.С. Маркин, М.П. Семенов, А.М. Семенов, С.В. Иванов

Редактирование — А.И. Кириенко

#### Конфликт интересов

А.И. Кириенко получал лекторские вознаграждения от компаний «Аспен», «Байер», «Пфайзер», «Санофи», «Сервье», гранты за проведение клинических исследований от «Сервье» и вознагражде-

ния за консультационные услуги от «Аспен», «СупраГен». Леонтьев С.Г. получал лекторские вознаграждения от компаний «Аспен», «Байер», «Медак», «Пфайзер», «Санофи», «Сервье», «СупраГен», «Такеда». С.С. Маркин, А.М. Семенов, М.П. Семенов, С.В. Иванов являются сотрудниками компании «СупраГен». Е.Б. Яровая, А.А. Орловский, В.А. Куценко заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

Kirienko A.I. has received lectureship fees from Aspen, Bayer, Pfizer, Sanofi, Servier, clinical research grants from Servier, and consulting fees from Aspen, SupraGen. Leontiev S.G. received lectureship fees from Aspen, Bayer, Medak, Pfizer, Sanofi, Servier, SupraGen, Takeda. Markin S.S., Semenov A.M., Semenov M.P., Ivanov S.V. are employees of SupraGen. Yarovaya E.B., Orlovsky A.A., Kutsenko V.A. declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кательницкий И.И., Копенкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Лубнин А.Ю., Макасария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский А.В., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прыдко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелькин С.В., Семенова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терещенко С.Н., Фокин А.А., Хруслев М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулуток А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4):3-52. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin V, Arutyunov GP, Barinov VE, Bitsadze VO, Bodykhov MK, Britov AN, Butenko AV, Vavilova TV, Vorobyova NA, Voskanyan UE, Gavrilenko AV, Galstyan GM, Gelfand BR, Gilyarov MU, Golubev GSh, Zamyatin MN, Zolotukhin IA, Kobalava ZhD, Katelnickij II, Kopyonkin SS, Kuznetsov MR, Leont'ev SG, Lobastov KV, Lubnin AU, Makatsariya AD, Moiseev VS, Momot AP, Ostryakova EV, Panchenko EP, Perekhodov SN, Piradov MA, Poddubnaya IV, Pokrovskii AV, Protsenko DN, Prudkov MI, Pрыдко SI, Pyregov AV, Reshetnyak TM, Ryabinkina UV, Sapelkin SV, Semanova MN, Smirnov SV, Sokolov VA, Stakhovskaya LV, Stoiko UM, Sulimov VA, Sukhikh GT, Tereshchenko SN, Fokin AA, Khruslov MV, Shevela AI, Shimanko AI, Shulutko AM, Yavelov IS, Yakhontov DI. Russian guidelines for the diagnosis, danger and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015;9(4):3-52. (In Russ.).
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitol P, Noordegraaf AV, Zamorano JL, Zampieri M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033-3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
3. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong Se, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV, PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>

4. Vanderschueren S, Dens J, Kerdsinchai P, Desmet W, Vrolix M, De Man F, Van den Heuvel P, Hermans L, Collen D, Van de Werf F. Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1997;134:213-219.
5. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., Низов А.А., Пономарев Э.А., Лебедев П.А. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин (III фаза). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;1:105-110.  
Markin SS, Semenov AM, Markov VA, Nizov AA, Ponomarev EA, Lebedev PA. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent Fortelyzin (III Phase). *Rudn Journal of Medicine*. 2012;1:105-110. (In Russ.).
6. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышков Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Юневич Д.С., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Герасимец Е.А. Фортелизин в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский кардиологический журнал*. 2018;11:110-116.  
Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, Klein GV, Aksentev SB, Platonov DYU, Vyshlov EV, Ponomarev EA, Rabinovich RM, Makarov EL, Kulibaba EV, Yunevich DS, Kritskaia OV, Baranov EA, Talibov OB, Gerasimets EA. Fortelyzin in comparison with Metalyse for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):110-116. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>
7. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, Shamalov NA, Semenov MP, Gerasimets EA, Yarovaya EB, Semenov AM, Archakov AI, Markin SS, FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721-728.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6)
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady A, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Re-my-Jardin M, Bassand JP. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008;29(18):2276-2315.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>
9. Явелов И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 2). *Атеротромбоз*. 2010;1(4):55-86.  
Yavelov IS. Venous thrombosis and pulmonary embolism: prevention, diagnosis and treatment (part 2). *Atherothrombos*. 2010;1(4):55-86. (In Russ.).
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.  
Sergienko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M.: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.).
11. Chow S-Ch, Shao J, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research, 2nd Edition*. New York: Chapman and Hall/CRC; 2007.  
<https://doi.org/10.1201/9781584889830>
12. Olin JW. Pulmonary embolism. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2002; 3(2):68-75.
13. De Bonis S, Rendina D, Vargas G, Di Minno D, Piedimonte V, Gallotta G, Postiglione A. Predictors of in-hospital and long-term clinical outcome in elderly patients with massive pulmonary embolism receiving thrombolytic therapy. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(12):2273-2277.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02012.x>
14. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):864-874.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00002505>
15. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1415-1420.  
<https://doi.org/10.2214/ajr.176.6.1761415>

Поступила 15.02.2022

Received 15.02.2022

Принята к печати 18.03.2022

Accepted 18.03.2022