

Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ

Кириенко А. И.¹, Леонтьев С. Г.¹, Яровая Е. Б.², Константинов С. Л.³, Орлов Б. Б.⁴, Мерай Имад⁵, Дупляков Д. В.⁶, Олейников В. Е.^{7,8}, Васильева Е. Ю.⁹, Пономарев Э. А.¹⁰, Прибылов С. А.^{3,11}, Комарова А. Г.¹², Бобков В. В.¹³, Рабинович Р. М.¹³, Клейн Г. В.¹⁴, Шогенов З. С.¹⁵, Карабач Ю. В.¹², Золкин В. Н.¹⁶, Кулабухов В. В.¹⁷, Кашталап В. В.¹⁸, Линев К. А.¹⁹, Стряжкова Г. И.³, Яснопольская Н. В.⁴, Толмачева В. Ю.⁴, Чефранова Ж. Ю.²⁰, Лыков Ю. А.³, Панина Е. С.^{8,21}, Соловьева Н. В.²², Рыбин Е. В.²³, Фурман Н. В.²⁴, Кулибаба Е. В.²⁵, Макухин В. В.^{26,27}, Колединский А. Г.^{28,29}, Муллова И. С.⁶, Черепанова Н. А.⁶, Павлова Т. В.⁶, Саввинова П. П.⁹, Либов И. А.¹², Игошин А. С.¹², Богомазов И. Ю.¹⁶, Печерина Т. Б.¹⁸, Люднев Л. О.¹⁹, Власов П. Н.¹⁹, Авдеева И. В.^{7,8}, Максимов Д. Б.²¹, Комиссарова Е. В.²¹, Иванов В. С.²³, Вязова Н. Л.²⁸, Вышков Е. В.²⁹, Куртасов Д. С.²⁹, Куценко В. А.³⁰, Ивлев О. Е.^{2,30}, Сопленкова А. Г.^{2,30}, Терещенко С. Н.³¹, Явелов И. С.³⁰, Шахнович Р. М.³¹, Эрлих А. Д.¹, Талибов О. Б.³², Семенов А. М.³³, Семенов М. П.³³, Иванов С. В.^{33,34}, Ромашова Ю. А.³⁴, Береговых В. В.³⁴, Арчаков А. И.³⁴, Маркин С. С.^{33,34}

Цель. Оценка безопасности и эффективности однократного внутривенного болюсного введения неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии и с гемодинамической нестабильностью. Неиммуногенная стафилокиназа — модифицированная рекомбинантная стафилокиназа с низкой иммуногенностью, высокой тромболитической активностью и фибринселективностью.

Материал и методы. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование ФОРПЕ в двух параллельных группах проведено в 23 клинических центрах России. В исследование включено 310 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с гемодинамической нестабильностью и верифицированным диагнозом массивная тромбоэмболия легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий и дисфункцией правого желудочка по эхокардиографии. Пациенты были рандомизированы в группы неиммуногенной стафилокиназы (15 мг) либо алтеплазы (100 мг), оба препарата вводились внутривенно. Последовательность рандомизации была создана независимым специалистом по биостатистике с использованием случайных чисел, сгенерированных компьютером. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Исследование носило открытый характер, сотрудники отделения неотложной помощи, исследователи и пациенты были осведомлены о назначаемом препарате. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации. Граница "не меньшей эффективности" была установлена в размере 10% для разницы в смертности от всех причин в течение 7 дней после рандомизации между сравниваемыми группами. Проверку гипотезы "не меньшей эффективности" проводили с помощью t-критерия Уэлча для первичной конечной точки эффективности. Вторичные точки эффективности анализировались как в популяции "по намерению лечить", так и в популяции "по протоколу".

Результаты. Из 348 пациентов, скринированных в период с 25 декабря 2020г по 31 июля 2023г, в исследование были включены 310 (89%). 155 (50%) пациентов были рандомизированы в группу неиммуногенной стафилокиназы и 155 (50%) — в группу алтеплазы. В группе неиммуногенной стафилокиназы первичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 7 дней — составила 2% в популяции "по намерению лечить" и 2% в популяции "по протоколу", тогда как в группе алтеплазы — 3% (отношение шансов (ОШ) 0,75, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,11-4,49; $p=1,00$) и 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,52; $p=1,00$), соответственно. Разница в первичной конечной точке эффективности составила 0,6% (95% ДИ: -2,8 — -4,0) в популяции "по намерению лечить" и 0,6% (95% ДИ: -2,9 — -4,2) в популяции "по протоколу". Таким образом, нижний предел 95% ДИ не пересекал границу "не меньшей эффективности" ($p<0,001$). В группе неиммуногенной стафилокиназы не зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта, тогда как в группе алтеплазы было 3 случая (2%) геморрагического инсульта ($p=0,25$). У 11 пациентов (7%) в группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдались серьезные нежелательные явления по сравнению с 12 пациентами (8%) в группе алтеплазы ($p=1,00$).

Заключение. Неиммуногенная стафилокиназа не менее эффективна, чем алтеплаза, в лечении пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии с гемодинамической нестабильностью, и имеет более высокий профиль безопасности. В будущем необходимы наблюдательные исследования неиммуногенной стафилокиназы для продолжения оценки ее безопасности

и эффективности. Учитывая высокую безопасность и эффективность неиммуногенной стафилокиназы, целесообразно исследование ее применения у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа, массивная тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, рандомизированное клиническое исследование.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "Супраген".

Благодарности. Авторы выражают благодарность Отделению медицинских наук Российской академии наук, исследователям и научным сотрудникам клинических центров. Авторы глубоко признательны академику Российской академии наук, почетному президенту Российского общества флебологов, безвременно ушедшему из жизни профессору Александру Ивановичу Кириенко за руководство исследованием.

ID исследования: исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ³ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва; ⁵Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова — филиал ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ⁶ГБУЗ Самарской областной клинической кардиологической диспансер им. В.П. Полякова, Самара; ⁷ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза; ⁸ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ⁹ГБУЗ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского ДЗМ, Москва; ¹⁰ГБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; ¹¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, Курск; ¹²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва; ¹³ГБУЗ ТО Областная клиническая больница, Тверь; ¹⁴ГБОУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск; ¹⁵ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва; ¹⁶ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, Москва; ¹⁷ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва; ¹⁸ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ¹⁹КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск; ²⁰ФГАУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²¹ГБУЗ Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина, Пенза; ²²СПБ ГБУЗ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург; ²³СПБ ГБУЗ Елизаветинская больница, Санкт-Петербург; ²⁴ГБУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов; ²⁵ГБУЗ ВО Городская клиническая больница № 4, Владимир; ²⁶ФГБОУ ВО

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; ²⁷ГБУЗ Выселковская центральная районная больница им. В. Ф. Долгополова, Краснодарский край; ²⁸ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ²⁹ГБУЗ МО Сергиево-Посадская краевая клиническая больница, Сергиев Посад; ³⁰ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ³¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва; ³²ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва; ³³ООО "СупраГен", Москва; ³⁴ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия.

Кириенко А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, почетный Президент Ассоциации флебологов России, ORCID: 0000-0001-8792-1694, Леонтьев С. Г.* — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии, ORCID: 0000-0001-5675-4248, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Орлов Б. Б. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-5968-5575, Мерай Имад — к.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Олейников В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор, главный внештатный кардиолог Москвы, главный врач, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Пономарев Э. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Прибылов С. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-2913-493X, Комарова А. Г. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-9808-1931, Бобков В. В. — к.м.н., зав. региональным сосудистым центром, ORCID: 0000-0002-9424-2291, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Клейн Г. В. — зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0002-9042-7969, Шогенов З. С. — к.м.н., доцент, зав. региональным сосудистым центром, ORCID: нет, Карабач Ю. В. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009-0006-6992-6575, Золкин В. Н. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-9571-1590, Кулабухов В. В. — к.м.н., доцент, в.н.с., ORCID: 0000-0003-1769-7038, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Линева К. А. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, ORCID: 0009-0007-9314-4503, Стряжкова Г. И. — кардиолог, ORCID: 0009-0000-4685-1802, Яснопольская Н. В. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4388-7890, Толмачева В. Ю. — хирург, ORCID: 0009-0001-9246-6291, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Лыков Ю. А. — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Панина Е. С. — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-3778-7519, Соловьева Н. В. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6262-8632, Рыбин Е. В. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-3565-2821, Фурман Н. В. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-5686-6431, Кулибаба Е. В. — к.м.н., доцент, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-9094-8716, Макухин В. В. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики, ORCID: нет, Колединский А. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Муллоа И. С. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Черепанова Н. А. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. отделением клинических исследований, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Саввинова П. П. — к.м.н., зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0001-8596-5212, Либов И. А. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-0912-6342, Игошин А. С. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6197-6512, Богомазов И. Ю. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Печерина Т. Б. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии,

ORCID: 0000-0002-4771-484X, Люднев Л. О. — анестезиолог-реаниматолог, ORCID: нет, Власов П. Н. — анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-4912-4293, Авдеева И. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Максимов Д. Б. — к.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8610-4342, Комиссарова Е. В. — терапевт, ORCID: 0000-0001-6687-549X, Иванов В. С. — к.м.н., кардиолог, ORCID: нет, Вязова Н. Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Вышлов Е. В. — д.м.н., профессор, кардиолог, ORCID: 0000-0003-1536-9313, Куртасов Д. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-6071-3406, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ивлев О. Е. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-3663-6305, Сопленкова А. Г. — м.н.с. лаборатории биостатистики, м.н.с. лаборатории искусственного интеллекта в биоинформатике и медицине, институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Явелов И. С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Талибов О. Б. — к.м.н., доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6381-2450, Семенов А. М. — к.э.н., доцент, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Иванов С. В. — к.б.н., специалист по клиническим исследованиям, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0438-9108, Ромашова Ю. А. — к.б.н., зам. директора по научно-организационной работе, ORCID: 0000-0001-9580-0251, Береговых В. В. — д.т.н., профессор, академик РАН, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0210-4570, Арчаков А. И. — д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2290-8090, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
LeontievSG2024@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМД — Независимый комитет по мониторингу данных, ОИМнСт — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, r-tPA — рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа.

Рукопись получена 01.10.2024
Рецензия получена 16.10.2024
Принята к публикации 23.10.2024



Для цитирования: Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б., Константинов С. Л., Орлов Б. Б., Мерай Имад, Дупляков Д. В., Олейников В. Е., Васильева Е. Ю., Пономарев Э. А., Прибылов С. А., Комарова А. Г., Бобков В. В., Рабинович Р. М., Клейн Г. В., Шогенов З. С., Карабач Ю. В., Золкин В. Н., Кулабухов В. В., Кашталап В. В., Линева К. А., Стряжкова Г. И., Яснопольская Н. В., Толмачева В. Ю., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Панина Е. С., Соловьева Н. В., Рыбин Е. В., Фурман Н. В., Кулибаба Е. В., Макухин В. В., Колединский А. Г., Муллоа И. С., Черепанова Н. А., Павлова Т. В., Саввинова П. П., Либов И. А., Игошин А. С., Богомазов И. Ю., Печерина Т. Б., Люднев Л. О., Власов П. Н., Авдеева И. В., Максимов Д. Б., Комиссарова Е. В., Иванов В. С., Вязова Н. Л., Вышлов Е. В., Куртасов Д. С., Куценко В. А., Ивлев О. Е., Сопленкова А. Г.,

Терещенко С. Н., Явелов И. С., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д., Талибов О. Б., Семенов А. М., Семенов М. П., Иванов С. В., Ромашова Ю. А., Береговых В. В., Арчаков А. И., Маркин С. С. Неиммунотропная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6157. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157. EDN KUIRTS

ский препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6157. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157. EDN KUIRTS

Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial

Kirienko A. I.¹, Leontyev S. G.¹, Yarovaya E. B.², Konstantinov S. L.³, Orlov B. B.⁴, Meray Imad⁵, Duplyakov D. V.⁶, Oleynikov V. E.^{7,8}, Vasilyeva E. Yu.⁹, Ponomarev E. A.¹⁰, Pribylov S. A.¹¹, Komarova A. G.¹², Bobkov V. V.¹³, Rabinovich R. M.¹³, Klein G. V.¹⁴, Shogenov Z. S.¹⁵, Karabach Yu. V.¹², Zolkin V. N.¹⁶, Kulabukhov V. V.¹⁷, Kashtalap V. V.¹⁸, Linev K. A.¹⁹, Stryabkova G. I.³, Yasnopolskaya N. V.⁴, Tolmacheva V. Yu.⁴, Chefranov Zh. Yu.³, Lykov Yu. A.²⁰, Panina E. S.^{8,21}, Solovieva N. V.²², Rybin E. V.²³, Furman N. V.²⁴, Kulibaba E. V.²⁵, Makukhin V. V.^{26,27}, Koledinsky A. G.^{28,29}, Mullova I. S.⁶, Cherepanova N. A.⁶, Pavlova T. V.⁶, Savvinova P. P.⁹, Libov I. A.¹², Igoshin A. S.¹², Bogomazov I. Yu.¹⁶, Pecherina T. B.¹⁸, Lyudnev L. O.¹⁹, Vlasov P. N.¹⁹, Avdeeva I. V.^{7,8}, Maksimov D. B.²¹, Komissarova E. V.²¹, Ivanov V. S.²³, Vyazova N. L.²⁸, Vyshlov E. V.²⁹, Kurtasov D. S.²⁹, Kutsenko V. A.^{2,30}, Ivlev O. E.^{2,30}, Soplenkova A. G.^{2,30}, Tereshchenko S. N.³¹, Yavelov I. S.³⁰, Shakhnovich R. M.³¹, Erlikh A. D.¹, Talibov O. B.³², Semenov A. M.³³, Semenov M. P.³³, Ivanov S. V.^{33,34}, Romashova Yu. A.³⁴, Beregovykh V. V.³⁴, Archakov A. I.³⁴, Markin S. S.^{33,34}

Aim. To assess the safety and efficacy of a single intravenous bolus of non-immunogenic staphylokinase compared with alteplase in patients with massive pulmonary embolism and hemodynamic instability. Non-immunogenic staphylokinase is a modified recombinant staphylokinase with low immunogenicity, high thrombolytic activity and fibrin selectivity.

Material and methods. This multicenter, open-label, randomized, comparative clinical trial FORPE in two parallel groups was conducted in 23 clinical centers in Russia. A total of 310 patients aged 18 years and older with hemodynamic instability and computed tomography pulmonary angiography verified massive pulmonary embolism and right ventricular dysfunction were included. The patients were randomly assigned in either non-immunogenic staphylokinase (15 mg) or alteplase (100 mg) group. Both medicines were administered intravenously. An independent biostatistician created a randomization sequence using computer-generated random numbers. Randomization was performed using the envelopes. The study was open-label, and emergency unit staff, investigators, and patients were informed about the assigned drug. The primary efficacy endpoint was 7-day all-cause death after randomization. The non-inferiority margin was set at 10% for the difference in 7-day all-cause mortality after randomization between the compared groups. Non-inferiority was tested using the Welch t-test for the primary efficacy endpoint. Secondary efficacy endpoints were analyzed in both the intention-to-treat and per-protocol populations.

Results. Of 348 patients screened between December 25, 2020, and July 31, 2023, 310 (89%) were included in the study. Of the total number, 155 (50%) patients were randomized to the non-immunogenic staphylokinase group and 155 (50%) to the alteplase group. In the non-immunogenic staphylokinase group, the primary efficacy endpoint, 7-day all-cause death, was 2% in the intent-to-treat population and 2% in the per-protocol population, whereas in the alteplase group it was 3% (odds ratio (OR) 0,75, 95% confidence interval (CI) 0,11-4,49; p=1,00) and 3% (OR 0,75, 95% CI 0,11-4,52; p=1,00), respectively. The difference in the primary efficacy endpoint was 0,6% (95% CI -2,8 to -4,0) in the intent-to-treat population and 0,6% (95% CI -2,9 to -4,2) in the per-protocol population. Thus, the lower limit of the 95% CI did not cross the non-inferiority margin (p<0,001). There were no cases of hemorrhagic stroke in the non-immunogenic staphylokinase group, whereas there were three cases (2%) of hemorrhagic stroke in the alteplase group (p=0,25). Serious adverse events were experienced by 11 patients (7%) in the non-immunogenic staphylokinase group compared with 12 patients (8%) in the alteplase group (p=1,00).

Conclusion. Non-immunogenic staphylokinase is at least as effective as alteplase in the treatment of patients with massive pulmonary embolism with hemodynamic instability and has a higher safety profile. Future observational studies of non-immunogenic staphylokinase are needed to continue assessing its safety and efficacy. Given the high safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase, its use should be studied in patients with moderate-to-high risk pulmonary embolism.

Keywords: non-immunogenic staphylokinase, massive pulmonary embolism, thrombolytic therapy, randomized clinical trial.

Relationships and activities. The work was carried out within the Program of Fundamental Research in the Russian Federation for the long-term period (2021-2030) (№ 122030100170-5). The study drugs (non-immunogenic staphylokinase and alteplase) were provided by OOO SupraGen.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, researchers and research staff of clinical centers. The authors are deeply grateful to Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President of the Russian Phlebological Association, the late Professor Alexander Ivanovich Kirienko for supervising the study.

Trial ID: ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁴Yudin City Clinical Hospital, Moscow; ⁵Vinogradov University Clinical Hospital — branch of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁶Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁷Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; ⁸Penza State University, Penza; ⁹Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ¹⁰City Clinical Emergency Hospital № 25, Volgograd; ¹¹Kursk State Medical University, Kursk; ¹²Botkin City Clinical Hospital named, Moscow; ¹³Regional Clinical Hospital, Tver; ¹⁴Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; ¹⁵Veresaevo City Clinical Hospital, Moscow; ¹⁶Pletnev City Clinical Hospital, Moscow; ¹⁷Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; ¹⁸Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ¹⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ²⁰Belgorod National Research University, Belgorod; ²¹Zakharyin Clinical Hospital № 6, Penza; ²²City Mariinsky Hospital, St. Petersburg; ²³Elizabeth Hospital, St. Petersburg; ²⁴Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov; ²⁵City Clinical Hospital № 4, Vladimir; ²⁶Kuban State Medical University, Krasnodar; ²⁷Dolgopopol Vyselki Central District Hospital, Krasnodar Krai; ²⁸Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²⁹Sergiev Posad District Clinical Hospital, Sergiev Posad; ³⁰National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³²Russian University of Medicine, Moscow; ³³OOO SupraGen, Moscow; ³⁴Orehovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia.

Kirienko A. I. ORCID: 0000-0001-8792-1694, Leontyev S. G.* ORCID: 0000-0001-5675-4248, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Orlov B. B. ORCID: 0000-0001-5968-5575, Meray Imad ORCID: 0000-0001-6818-8845, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Ponomarev E. A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Pribylov S. A. ORCID: 0000-0002-2913-493X, Komarova A. G. ORCID: 0000-0002-9808-1931, Bobkov V. V. ORCID: 0000-0002-9424-2291, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Klein G. V. ORCID: 0000-0002-9042-7969, Shogenov Z. S. ORCID: none, Karabach Yu. V. ORCID: 0009-0006-6992-6575,

Zolkin V. N. ORCID: 0000-0001-9571-1590, Kulabukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1769-7038, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Linev K. A. ORCID: 0009-0007-9314-4503, Stryabkova G. I. ORCID: 0009-0000-4685-1802, Yasnopolskaya N. V. ORCID: 0000-0002-4388-7890, Tolmacheva V. Yu. ORCID: 0009-0001-9246-6291, Chefranova Zh. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Panina E. S. ORCID: 0000-0002-3778-7519, Solovieva N. V. ORCID: 0000-0002-6262-8632, Rybin E. V. ORCID: 0000-0002-3565-2821, Furman N. V. ORCID: 0000-0002-5686-6431, Kulibaba E. V. ORCID: 0000-0001-9094-8716, Makukhin V. V. ORCID: none, Koledinsky A. G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Cherepanova N. A. ORCID: 0000-0002-7704-0866, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Savvinova P. P. ORCID: 0000-0001-8596-5212, Libov I. A. ORCID: 0000-0002-0912-6342, Igoshin A. S. ORCID: 0000-0002-6197-6512, Bogomazov I. Yu. ORCID: none, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0002-4771-484X, Lyudnev L. O. ORCID: none, Vlasov P. N. ORCID: 0000-0003-4912-4293, Avdeeva I. V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Maksimov D. B. ORCID: 0000-0001-8610-4342, Komissarova E. V. ORCID: 0000-0001-6687-549X, Ivanov V. S. ORCID: none, Vyazova N. L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0003-1536-9313, Kurtasov D. S. ORCID: 0000-0001-6071-3406, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ivlev O. E. ORCID: 0000-0002-3663-6305, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Talibov O. B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Semenov A. M. ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M. P. ORCID: 0000-0002-6877-4817,

Ivanov S. V. ORCID: 0000-0003-0438-9108, Romashova Yu. A. ORCID: 0000-0001-9580-0251, Beregovykh V. V. ORCID: 0000-0002-0210-4570, Archakov A. I. ORCID: 0000-0002-2290-8090, Markin S. S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author:

LeontievSG2024@yandex.ru

Received: 01.10.2024 Revision Received: 16.10.2024 Accepted: 23.10.2024

For citation: Kirienko A. I., Leontyev S. G., Yarovaya E. B., Konstantinov S. L., Orlov B. B., Meray Imad, Duplyakov D. V., Oleynikov V. E., Vasilyeva E. Yu., Ponomarev E. A., Pribylov S. A., Komarova A. G., Bobkov V. V., Rabinovich R. M., Klein G. V., Shogenov Z. S., Karabach Yu. V., Zolkin V. N., Kulabukhov V. V., Kashtalap V. V., Linev K. A., Stryabkova G. I., Yasnopolskaya N. V., Tolmacheva V. Yu., Chefranova Zh. Yu., Lykov Yu. A., Panina E. S., Solovieva N. V., Rybin E. V., Furman N. V., Kulibaba E. V., Makukhin V. V., Koledinsky A. G., Mullova I. S., Cherepanova N. A., Pavlova T. V., Savvinova P. P., Libov I. A., Igoshin A. S., Bogomazov I. Yu., Pecherina T. B., Lyudnev L. O., Vlasov P. N., Avdeeva I. V., Maksimov D. B., Komissarova E. V., Ivanov V. S., Vyazova N. L., Vyshlov E. V., Kurtasov D. S., Kutsenko V. A., Ivlev O. E., Soplenkova A. G., Tereshchenko S. N., Yavelov I. S., Shakhnovich R. M., Erlikh A. D., Talibov O. B., Semenov A. M., Semenov M. P., Ivanov S. V., Romashova Yu. A., Beregovykh V. V., Archakov A. I., Markin S. S. Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6157. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157. EDN KUIRTS

Ключевые моменты

- Клиническое исследование ФОРПЕ является первым исследованием, в котором представлены результаты использования неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии с гемодинамической нестабильностью. Неиммуногенная стафилокиназа не уступает алтеплазе по эффективности и обладает высоким профилем безопасности. Применение неиммуногенной стафилокиназы не сопровождалось развитием больших кровотечений и геморрагического инсульта.
- Впервые по результатам мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий показано значительное уменьшение тромботических масс и снижение признаков дисфункции правого желудочка после проведения тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой.
- Уникальный механизм действия неиммуногенной стафилокиназы позволяет использовать ее в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела пациентов. Быстрое (10-15 с) однократное болюсное введение неиммуногенной стафилокиназы удобно для использования в неотложной медицине.

Key messages

- The FORPE is the first study to present the non-immunogenic staphylokinase administration experience in patients with massive pulmonary embolism with hemodynamic instability. Non-immunogenic staphylokinase is as effective as alteplase and has a high safety profile. The use of non-immunogenic staphylokinase was not accompanied by major bleeding and hemorrhagic stroke.
- For the first time, the results of computed tomography pulmonary angiography showed a significant reduction in thrombotic masses and a decrease of right ventricular dysfunction after thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase.
- The unique mechanism of action of non-immunogenic staphylokinase allows using in a single dose of 15 mg, regardless of the patient's body weight. Rapid (10-15 s) single bolus administration of non-immunogenic staphylokinase is convenient for use in emergency medicine.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием с высокой летальностью во всем мире [1]. Примерно 34% пациентов с массивной ТЭЛА умирают внезапно или в течение нескольких часов после начала симптомов [2]. Для пациентов с массивной ТЭЛА тромболитическая терапия может являться жизненно важным подходом к лечению [3], поскольку она уменьшает легочную обструкцию, легочную гипертензию и дисфункцию правого желудочка (ПЖ). Для лечения массивной ТЭЛА высокого риска в Российской Федерации ранее были одобрены алтеплаза, стрептокиназа и урокиназа [4].

Стрептокиназа и урокиназа являются тромболитиками первого поколения с низкой селективностью к фибрину и высоким риском геморрагических осложнений, что ограничивает их применение. Алтеплаза, рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа (r-tPA), одобрен во всем мире для лечения пациентов с массивной ТЭЛА или ТЭЛА высокого риска [5]; эти термины могут использоваться взаимозаменяемо [6].

Тенектеплаза, модифицированный r-tPA, изучалась у нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. Тромболитическая терапия с использованием тенектеплазы была ассоциирована со значительным снижением риска гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако она сопровождалась повышенной частотой тяжелых экстракраниальных и интракраниальных кровотечений [7].

Таким образом, разработка альтернативного, более эффективного и безопасного тромболитического средства для лечения массивной ТЭЛА является крайне актуальной научно-практической задачей.

Стафилокиназа является тромболитическим препаратом с высокой биологической активностью и фибринолитическими свойствами [8]. При добавлении стафилокиназы к человеческой плазме, содержащей фибриновый тромб, она реагирует с минимальным содержанием плазмина в концентрации 3 ppm на поверхности тромба, образуя комплекс плазмин-стафилокиназа. Этот комплекс, а также плазмин, связанный с фибрином, защищены от ингибирования α_2 -антиплазмином. При высвобождении из тромба (или образовании в плазме) комплекс плазмин-стафилокиназа быстро ингибируется α_2 -антиплазмином. При отсутствии тромба в плазме α_2 -антиплазмин быстро нейтрализует комплекс плазмин-стафилокиназа, высвобождая активную молекулу стафилокиназы и, таким образом, позволяя ей рециркулировать. Рециркуляция стафилокиназы снижает применяемую дозу в клинических условиях и делает ее независимой от массы тела [9].

Ингибирование комплекса плазмин-стафилокиназа в плазме происходит более чем в 100 раз выше,

чем в тромбе, что делает стафилокиназу высокоселективной к фибрину и предотвращает системное образование плазмина из плазминогена [10]. Таким образом, риск кровотечения при использовании стафилокиназы ниже, чем при использовании других неселективных к фибрину тромболитиков. Недавний расширенный кинетический анализ реакции стафилокиназы с плазмином показал, что ее каталитическая активность в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [11].

Уникальная селективность стафилокиназы к фибрину сделала ее первоочередным кандидатом для использования у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и ишемическим инсультом еще в 1990-х годах. Однако высокая иммуногенность стафилокиназы препятствовала ее широкому использованию. Замена аминокислот, включая Lys74Ala, Glu75Ala и Arg77Ala, привела к более чем 200-кратному снижению титров нейтрализующих антистафилокиназных антител IgG у пациентов с ОИМпST [12]. В исследовании ФРИДОМ1 неиммуногенная стафилокиназа в дозе 15 мг была не менее эффективна тенектеплазы; отсутствие внутричерепных кровоизлияний и высокая эффективность неиммуногенной стафилокиназы позволили ее зарегистрировать для лечения пациентов с ОИМпST [13, 14]. В настоящее время неиммуногенная стафилокиназа входит в Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с ОИМпST.

В исследовании ФРИДА было показано, что неиммуногенная стафилокиназа является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ишемическим инсультом в течение 4,5 ч от начала симптомов [15, 16]. Неиммуногенную стафилокиназу легко вводить в виде быстрого однократного болюса (10 с) в единой дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом с любой массой тела, что делает ее удобной для применения.

Принимая во внимание высокую тромболитическую активность неиммуногенной стафилокиназы и ее безопасность, показанную в предыдущих исследованиях и реальной клинической практике, было принято решение о проведении клинического исследования неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА и гемодинамической нестабильностью.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование ФОРПЕ в двух параллельных группах было проведено в 23 клинических центрах России. Протокол исследования утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации (разрешение № 16 от 15 января 2019г, версия 1.0) и этическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации (прото-

Таблица 1

Критерии включения и исключения.

Критерии включения	Критерии исключения
• Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; • Верифицированный диагноз массивная ТЭЛА (с помощью МСКТ); • Признаки дисфункции ПЖ (как минимум один): конечный диастолический диаметр ПЖ >30 мм в парастернальной позиции; отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу >1,0; гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Mc Connell); скорость кровотока через трикуспидальный клапан в систолу >2,6 м/с; • Признаки гемодинамической нестабильности (как минимум один): САД <90 мм рт.ст. длительностью >15 мин; снижение САД более чем на 40 мм рт.ст. с длительностью >15 мин вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом; необходимость использования вазопрессоров для поддержания САД ≥90 мм рт.ст., несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови; необходимость сердечно-легочной реанимации; • Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после: — женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие средства контрацепции. В исследовании также могут принять участие женщины, не способные к деторождению; — мужчины, использующие барьерные средства контрацепции	• Повышенный риск кровотечений: — обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес., геморрагический диатез; — внутричерепное (в т.ч. субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта; — геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; — ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 мес. за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 ч; — заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в т.ч. новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); — обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 мес., недавняя черепно-мозговая травма; — длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); — тяжелые заболевания печени, в т.ч. печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; — подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес.; — новообразование с повышенным риском развития кровотечения; — одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например, варфарина при МНО >1,3; — артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; — тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; — острый панкреатит; — бактериальный эндокардит, перикардит; — подозрение на расслаивающую аневризму аорты; — любые другие состояния, по мнению врача связанные с высоким риском кровотечения. • Лактация, беременность; • Известная гиперчувствительность к алтеплазе, неиммунной стафилокиназе

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочных артерий, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

кол № 182 от 4 декабря 2018г, версия протокола 1.0). Последующие изменения в протокол заключались в исключении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочных артерий на 7-й день после введения препарата, добавление анализа D-димера после тромболизиса, а также корректировку списка разрешенных антикоагулянтов для апиксабана. Изменения в протокол утверждены этическим комитетом Минздрава России (протокол № 278 от 22 июня 2021г, версия 2.0) и локальными этическими комитетами клинических центров. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

Участники исследования соответствовали следующим критериям: возраст от 18 лет и старше, массивная ТЭЛА с началом симптомов не более 14 дней до рандомизации, гемодинамическая нестабильность, определяемая в соответствии с критериями

Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [4] и Рекомендаций ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии [17], и дисфункция ПЖ, определяемая методом МСКТ. Критерии включения и исключения в исследование представлены в таблице 1. Протокол исследования опубликован ранее [18].

Исследование проводилось в соответствии с требованиями действующего законодательства, правилами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Все участники исследования или их законные представители предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование. Пациенты, неспособные подписать самостоятельно информированное согласие ввиду тяжести массивной ТЭЛА, могли быть включены в исследование на основании решения консилиума:

данное положение было указано в Протоколе исследования, Информационном листке пациента и форме Информированного согласия пациента на участие в исследовании, которые были одобрены Минздравом России (разрешение № 16 от 15.01.2019г), Советом по Этике МЗ РФ (протокол № 182 от 04.12.2018г, № 278 от 22.06.2021г) и Локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

Результаты эффективности и безопасности оценивались в клинических центрах, а затем анализировались Независимым комитетом по мониторингу данных (НКМД) при достижении 25%, 50%, 75% и 100% набора пациентов. Члены НКМД перечислены в Приложении 1 и являются соавторами этой статьи.

Промежуточный анализ результатов исследования выполнялся для оценки хода исследования, в частности, для возможного экстренного прекращения из-за низкой эффективности или недостаточной безопасности исследуемого препарата.

Рандомизация. Участники исследования были случайным образом распределены (1:1) для получения неиммуногенной стафилокиназы, либо алтеплазы методом конвертов от 1 до 310 (77 блоков из четырех препаратов и один блок из двух препаратов). Последовательность рандомизации была создана независимым биостатистиком с использованием сгенерированных компьютером случайных чисел. Чтобы обеспечить надлежащую рандомизацию и минимизировать предсказуемость содержимого конвертов, конверты вскрывались в порядке возрастания номеров сотрудниками отделения реанимации или неотложной кардиологии. Исследование носило открытый характер ввиду различий в режимах дозирования и формах выпуска исследуемого препарата и препарата сравнения. Пациенты также знали о назначенном им лечении. Главные исследователи не имели доступа к данным после того, как база данных была закрыта.

Процедуры. Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин[®], МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, ООО "СупраГен", Москва, Россия) вводилась в дозе 15 мг в виде однократного внутривенного болюса в течение 10–15 с, независимо от веса тела. Препарат алтеплазы (Актилизе[®], Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Германия) вводился в виде внутривенного болюса в дозе 10 мг в течение 1–2 мин, а оставшаяся доза 90 мг — путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 2 ч (максимум 100 мг). У пациентов с массой тела <65 кг общая доза алтеплазы не превышала 1,5 мг/кг. Обе группы лечения получали антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином. Введение нефракционированного гепарина начиналось в виде

внутривенного болюса сразу после рандомизации в обеих группах. Болюс не вводился пациентам, которые уже получили внутривенный болюс или инфузию нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина на догоспитальном этапе. В таких случаях начало инфузии откладывалось до 12 ч после последней инъекции низкомолекулярного гепарина. Скорость инфузии гепарина впоследствии корректировалась для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. Использование прямых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) и антагонистов витамина К не разрешалось в течение первых 48 ч после рандомизации. Согласно действующим клиническим рекомендациям, все пациенты получали антикоагулянтную терапию в течение как минимум 6 мес. [4]. После первых 6 мес. прекращение или продление лечения антикоагулянтами оставалось на усмотрение лечащего врача.

Состояние пациентов оценивалось исследователями во время скрининга, в течение первых суток после рандомизации, через 2 дня, 7 дней, 14 дней и 30 дней после рандомизации. На скрининге проводилось физикальное обследование, сбор анамнеза, стратификация риска смертности по PESI [19]. Для количественной оценки степени обструкции легочной артерии с помощью МСКТ рассчитывался индекс Qanadli и КТ индекс по А. И. Кириенко [4] исходно и через 24 ч после введения препарата [20] (Приложение 2). МСКТ также использовалась для оценки дисфункции ПЖ. Эхокардиография проводилась исходно, на 1-й и 7-й дни после введения препарата и при выписке для оценки систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Жизненно важные показатели пациентов (артериальное давление, частота сердечных сокращений, пульс, сатурация и частота дыхания) контролировались каждый час в течение первых 24 ч после тромболизиса и на последующих визитах. Амбулаторный визит проводился на 30-й день после рандомизации.

Оценка. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации. Вторичными конечными точками эффективности было изменение СДЛА на 7-й день после рандомизации, гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации, рецидив ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации, смерть от ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации, смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации. Комбинированная конечная точка эффективности заключалась в сумме гемодинамического коллапса в течение 7 дней после рандомизации, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации.

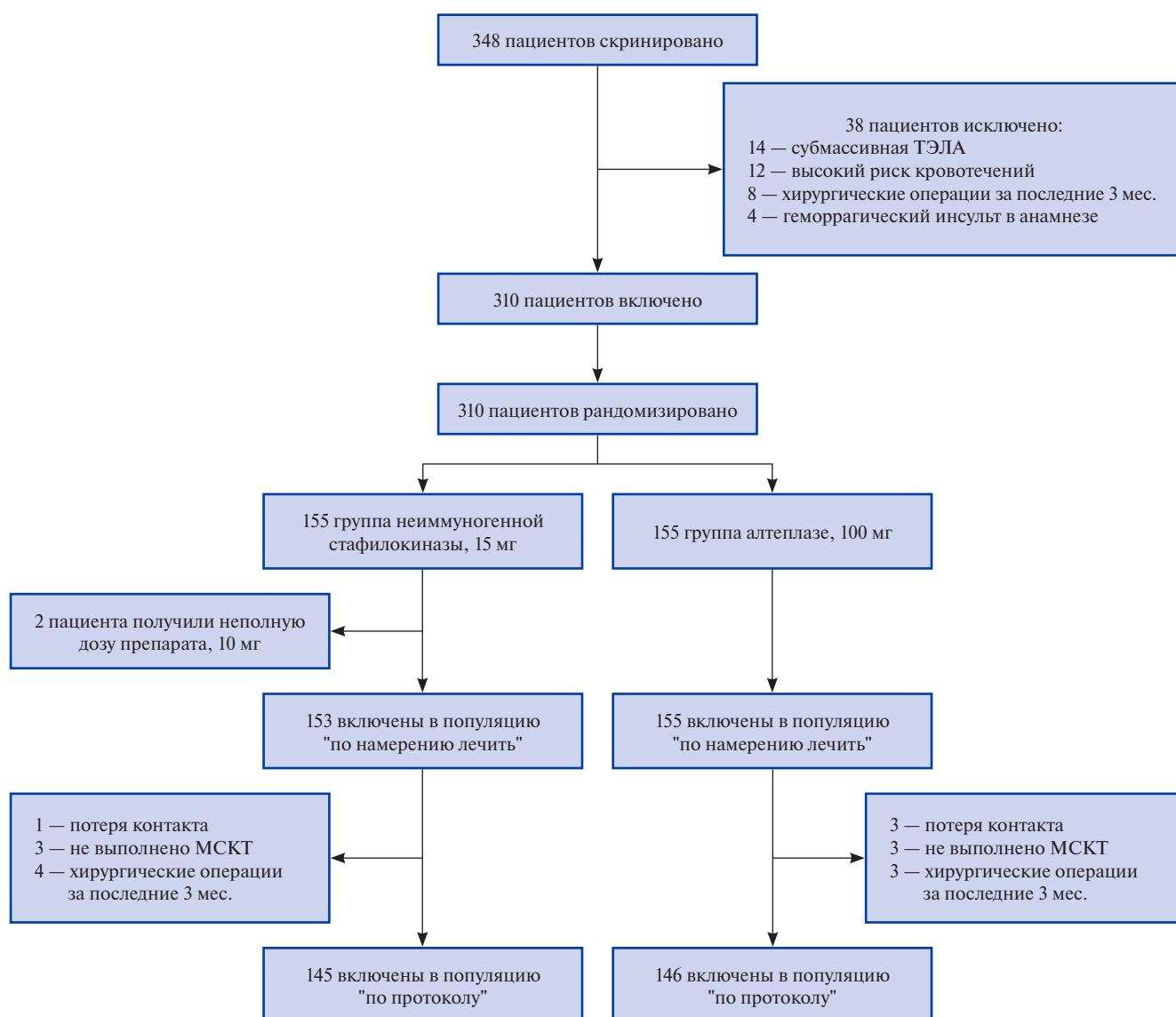


Рис. 1. Схема исследования.

Сокращения: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Конечными точками безопасности были ишемический и геморрагический инсульт в течение 7 дней после рандомизации, кровотечения 3 и 5 типов по классификации BARC [21] в течение 30 дней после рандомизации, количество и тяжесть серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в течение 30 дней после рандомизации.

Все первичные и вторичные конечные точки эффективности, а также СНЯ оценивались исследователями в клинических центрах. НКМД оценивал документальное оформление СНЯ независимо от сотрудников клинических центров и исследователей.

Статистический анализ. Размер выборки был рассчитан на основе результатов предыдущих исследований. Согласно опубликованным данным, уровень смертности от массивной ТЭЛА без лечения состав-

ляет 30% [22]. Госпитальная летальность у пациентов с массивной ТЭЛА после тромболиза с помощью болюсного и болюсно-инфузионного введения алтеплазы варьируется от 8% до 13,4%, в среднем 10% [23, 24]. Поскольку средняя разница между группами, получавшими и не получавшими лечение алтеплазой, составляла 20%, предел не меньшей эффективности для исследования был определен как 10%. Было рассчитано, что для достижения 80% статистической мощности потребуется 155 пациентов для каждой группы лечения (включая 10% потенциального выбывания) с двусторонним значением $p < 0,05$. Гипотеза "не меньшей эффективности" подтверждалась, если нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для смерти от всех причин в течение 7 дней после рандомизации не пересекала границу "не меньшей

Таблица 2

**Исходные демографические данные, клинические характеристики
и сопутствующие заболевания участников исследования**

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	p
Пол			
— Мужчин	71 (46%)	81 (52%)	0,31
— Женщин	84 (54%)	74 (48%)	0,31
Возраст, лет	64,1 (13,3)	61,9 (12,6)	0,07
Пациенты старше 75 лет	39 (25%)	23 (15%)	0,02
Масса тела, кг	92 (19)	92 (19)	0,82
Индекс массы тела, кг/м ²	31,9 (6,4)	31,2 (6,1)	0,32
Факторы риска ТЭЛА			
Тромбоз глубоких вен	112 (72%)	116 (75%)	0,70
Артериальная гипертензия	119 (77%)	122 (79%)	0,79
Ишемическая болезнь сердца	27 (17%)	27 (17%)	1,00
Аритмия	21 (14%)	21 (14%)	1,00
COVID-19	39 (25%)	31 (20%)	0,34
Диабет	28 (18%)	29 (19%)	1,00
Дислипидемия	25 (16%)	25 (16%)	1,00
Курение	25 (16%)	37 (24%)	0,12
ХОБЛ, бронхиальная астма	17 (11%)	16 (10%)	1,00
Анамнез			
ТЭЛА	15 (10%)	13 (9%)	0,84
Ишемический инсульт	9 (6%)	10 (7%)	1,00
Инфаркт миокарда	4 (3%)	5 (3%)	1,00
Транзиторная ишемическая атака	1 (1%)	2 (1%)	1,00
Протезирование тазобедренного или коленного сустава	4 (3%)	5 (3%)	1,00
Характеристика ТЭЛА			
Изолированная ТЭЛА	27 (17%)	24 (15%)	1,00
ТЭЛА, ассоциированная с тромбозом глубоких вен	128 (83%)	131 (85%)	1,00
Стратификация риска по шкале PESI, балл	135,0 (116-149,5)	128,0 (112,5-144,5)	0,10
PESI класс I	0 (0%)	0 (0%)	1,00
PESI класс II	3 (2%)	5 (3%)	0,72
PESI класс III	16 (10%)	18 (12%)	0,86
PESI класс IV	33 (21%)	50 (32%)	0,04
PESI класс V	103 (67%)	82 (53%)	0,02
Время от начала симптомов до тромболизиса, ч	27,0 (11,8-80,5)	17,1 (8,5-68,5)	0,02
Время от рандомизации до тромболизиса, мин	15,0 (5,0-30,0)	15,0 (8,0-30,0)	1,00
Индекс Qanadli, %	65,8 (19,8)	67,8 (19,7)	0,35
КТ индекс по А. И. Кириенко, балл	15,63±1,45	15,51±1,48	0,48
КДД ПЖ, мм	50,00 (45,00-56,25)	50,43 (46,74-55,17)	0,95
КДД ПЖ/ЛЖ	1,39 (1,30-1,52)	1,40 (1,34-1,51)	0,62
СДЛА, мм рт.ст.	60,4 (15,4)	59,9 (15,7)	0,96
Скорость кровотока через трикуспидальный клапан, м/с	2,94 (0,94)	2,94 (0,89)	0,70
Гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Mc Connell)	28 (18%)	24 (16%)	0,65
Тропонин I, нг/мл	0,29 [0,08; 1,03], n=50	0,23 [0,08; 1,91], n=52	0,75
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	90 (85-100)	90 (85-100)	0,98
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	60 (52-65)	60 (53-69)	0,47
Частота сердечных сокращений, уд./мин	110 (90-115)	110 (92-115)	0,41
Частота дыхания, вдохов в мин	24 (20-27)	24 (21-26)	0,98
SpO ₂ , %	89 (88-90)	89 (88-92)	0,30
D-димер, нг/мл	10250 (8562-14520)	10190 (8490-14680)	1,00

Примечание: данные представлены как n (%), M (SD) или Med (IQR).

Сокращения: КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

эффективности" в 10%. Гипотеза "не меньшей эффективности" проверялась с использованием t-критерия Уэлча для первичной конечной точки эффективности. Конечные точки анализировались как в популяции по намерению лечить, которая включала всех рандомизированных пациентов, так и в популяции по протоколу, которая включала пациентов, которые строго выполнили требования протокола и получили полную дозу исследуемого препарата.

Статистический анализ проводился с использованием среды статистического анализа R (версия 4.2). Непрерывные переменные описаны средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и квартилями (Med [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных использовался двусторонний точный тест Фишера. Отношение шансов (ОШ) и соответствующие 95% ДИ оценивались при помощи метода максимального правдоподобия для гипергеометрического распределения. Возможная связь между длительностью времени от начала симптомов ТЭЛА до проведения тромболитической терапии и смертью от всех причин исследовалась при помощи логистической регрессии. Смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации была включена в качестве зависимой переменной, а логарифм времени от начала симптомов до тромболиза в часах, а также пол, возраст, тип лечения и индекс массы тела были включены в качестве независимых переменных. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг) (№ 122030100170–5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "СупраГен".

Результаты

348 пациентов в 23 клинических центрах в России прошли скрининг в период с 25 декабря 2020 г по 27 июня 2023 г. Из них 38 пациентов не соответствовали критериям включения (рис. 1). Таким образом, 310 пациентов были рандомизированы в группу неиммуногенной стафилокиназы (155 (50%)) или алтеплазы (155 (50%)). 295 пациентов подписали форму информированного согласия самостоятельно; 12 пациентов (3 в группе неиммуногенной стафилокиназы и 9 в группе алтеплазы) были включены в исследование на основании решения консилиума; впоследствии они подписали информированное согласие самостоятельно. 3 пациента не подписали форму информированного согласия из-за смерти в отделении интенсивной терапии.

Два пациента в группе неиммуногенной стафилокиназы получили уменьшенную дозу исследуемого препарата из-за ошибки исследователя. С одним пациентом в группе неиммуногенной стафилокиназы и тремя пациентами в группе алтеплазы был потерян контакт, в связи с чем оценить эффективность и безопасность проведенной терапии на 30-й день не представлялось возможным. Кроме того, 7 пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и 6 пациентов в группе алтеплазы были исключены из анализа эффективности, поскольку они не соответствовали критериям включения (были ошибочно включены исследователями). Таким образом, 145 пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и 146 пациентов в группе алтеплазы были включены в анализ эффективности в популяции "по протоколу". Количество исключенных пациентов (19 в сумме) не превышает запланированный 10%-й порог потенциально выбывших из исследования участников, что позволяет доказать гипотезу "не меньшей эффективности" на достаточной выборке. Однако в анализ безопасности были включены все 310 пациентов.

Исходные демографические данные, клинические характеристики ТЭЛА и сопутствующие заболевания были схожи между группами лечения (табл. 2). Среди общего числа 152 (49%) пациента были мужчинами, а средний возраст участников составил 63 года. Однако пациенты в группе неиммуногенной стафилокиназы имели более высокий средний возраст ($p=0,07$) и средний балл PESI ($p=0,10$), чем пациенты группы алтеплазы. В группе неиммуногенной стафилокиназы было статистически значимо больше пациентов в возрасте 75 лет, чем в группе алтеплазы ($p=0,02$), а также пациентов с очень высоким риском смертности, относящихся к классу V по PESI ($p=0,02$).

Изолированная ТЭЛА наблюдалась у 17% пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и у 15% пациентов в группе алтеплазы, тогда как 83% и 85% пациентов, соответственно, имели ТЭЛА, ассоциированную с тромбозом глубоких вен [25]. Обе группы были сопоставимы по количеству факторов риска ТЭЛА — артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, дислипидемии, сахарному диабету, курению, хронической обструктивной болезни легких. Анамнез пациентов обеих групп был отягощен в равной степени предшествующими ТЭЛА, ишемическим инсультом, инфарктом миокарда, а также протезированием тазобедренного или коленного сустава. Пациенты с сопутствующей патологией продолжали приём ранее назначенных препаратов — гипотензивных средств (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), гиполипидемических, гипогликемических средств, диуретиков, бронхолитиков.

Таблица 3

Результаты эффективности в популяции "по протоколу"

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=145)	Алтеплаза (n=146)	ОШ (95% ДИ)	P
Первичная конечная точка эффективности				
Смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации	3 (2%)	4 (3%)	0,75 (0,11-4,52)	1,00
Вторичные конечные точки эффективности				
Гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации	1 (1%)	3 (2%)	0,33 (0,01-4,19)	0,62
Рецидив ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации	1 (1%)	2 (1%)	0,50 (0,01-9,73)	1,00
СДЛА, мм рт.ст.				
При поступлении	59,0 [50,0-69,0]	58,0 [51,0-69,0]		0,75
Через 7 дней после рандомизации	36,0 [31,0-44,0], P<0,001	35,0 [29,0-41,0], P<0,001		0,26
Смерть от ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации	4 (3%)	2 (1%)	2,04 (0,29-22,86)	0,45
Смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации	6 (4%)	4 (3%)	1,53 (0,35-7,54)	0,54
Комбинированная конечная точка эффективности — сумма гемодинамического коллапса в течение 7 дней после рандомизации, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации	7 (5%)	8 (5%)	0,88 (0,26-2,85)	1,00

Примечание: данные представлены как n (%) или Med (IQR).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Массивность тромботического поражения легочных артерий включенных в исследование пациентов подтверждена данными МСКТ. Индекс Qanadli и КТ-индекс по А. И. Кириенко у пациентов обеих групп отражает окклюзию 2/3 ветвей легочных артерий. Все пациенты имели признаки дисфункции ПЖ: конечный диастолический диаметр >30 мм (50,00 мм в группе неиммуногенной стафилокиназы и 50,43 мм в группе алтеплазы, $p=0,95$), отношение конечного диастолического диаметра ПЖ к левому желудочку >1,00 (1,39 и 1,40, соответственно, $p=0,62$), скорость кровотока через трикуспидальный клапан >2,6 м/с (2,94 м/с в обеих группах, $p=0,70$). Пациенты с массивным тромботическим поражением легочного русла имели легочную гипертензию II степени (СДЛА 60,4 мм рт.ст. и 59,9 мм рт.ст. в группе неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы, соответственно, $p=0,96$).

Все пациенты, включенные в исследование, были охарактеризованы как гемодинамически нестабильные: медиана систолического артериального давления (САД) составляла 90 мм рт.ст. ($p=0,98$), насыщение крови кислородом — 89% ($p=0,30$), одышка — 24 дых. дв./мин ($p=0,98$) и тахикардия с частотой сердечных сокращений 110 уд./мин ($p=0,41$) в обеих группах.

Десятикратное превышение нормы уровня тропонина I в группах исследования — 0,29 нг/мл в группе неиммуногенной стафилокиназы и 0,23 нг/мл в группе алтеплазы ($p=0,75$) является маркером повреждения миокарда.

У пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы время от начала симптомов до проведения

тромболизиса было в 1,6 раз больше по сравнению с пациентами в группе алтеплазы ($p=0,02$). Время от рандомизации до начала тромболизиса было одинаковым ($p=1,00$).

Первичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации — в группе неиммуногенной стафилокиназы составила 2% в популяции "по намерению лечить" и 2% в популяции "по протоколу"; в группе алтеплазы этот показатель составил 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,49; $p=1,00$) и 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,52; $p=1,00$), соответственно (табл. 3). Разница в смертности от всех причин в течение семи дней составила 0,6% (-2,8 — -4,0) в популяции "по намерению лечить" и 0,6% (-2,9 — -4,2) в популяции "по протоколу". Таким образом, нижний предел 95% ДИ не пересекает границу "не меньшей эффективности" ($p_{\text{не меньшей эффективности}} < 0,001$).

Обе группы были сопоставимы по количеству гемодинамических коллапсов, рецидивов ТЭЛА, значениям СДЛА и по смертности от ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации (табл. 3).

Вторичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации — составила 4% в группе неиммуногенной стафилокиназы и 3% в группе алтеплазы ($p=0,54$) (табл. 3).

Комбинированная конечная точка эффективности — сумма гемодинамического коллапса в течение 7 дней, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации — была достигнута у 7 пациентов (5%) в группе

Таблица 4

Динамика эмболического поражения легочных артерий и признаков дисфункции ПЖ

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)		Алтеплаза (n=155)		P
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Индекс Qanadli, %					
До тромболизиса	65,8±19,8	64,2-67,1	67,8±19,7	66,2-69,3	0,35
Через 24 ч после	47,4±20,0, p<0,001	45,6-48,3	45,9±19,8, p<0,001	43,9-47,2	0,73
КТ индекс по А. И. Кириенко, балл					
До тромболизиса	15,63±1,45	15,4-15,86	15,51±1,48	15,28-15,75	0,48
Через 24 ч после	12,54±3,32, p<0,001	12-13,09	12,29±3,46, p<0,001	11,72-12,85	0,53
Конечный диастолический диаметр правого желудочка, мм					
До тромболизиса	50,00 [45,00; 56,25]	48,75-52,50	50,43 [46,74; 55,17]	49,00-51,66	0,626
Через 24 ч после	39,68 [35,67; 44,46], p<0,001	38,00-41,82	40,26 [36,60; 44,00], p<0,001	39,04-41,48	0,904
Конечный диастолический диаметр правого желудочка/левого желудочка					
До тромболизиса	1,39 [1,30; 1,52]	1,36-1,42	1,40 [1,34; 1,51]	1,38-1,43	0,161
Через 24 ч после	1,07 [0,97; 1,16], p<0,001	1,02-1,10	1,09 [0,98; 1,18], p<0,001	1,05-1,12	0,120
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.					
До тромболизиса	60,44±15,39	58-62,88	60,27±15,18	57,85-62,68	0,97
Через 24 ч после	45,64±14,17, p<0,001	43,36-47,92	43,90±12,33, p<0,001	41,94-45,87	0,41
Через 7 дней	38,75±11,68	36,78-40,73	37,18±12,12	35,1-39,26	0,20
При выписке	36,26±12,15	34,29-38,24	36,35±12,27	34,37-38,33	0,85
Скорость регургитации через трикуспидальный клапан, м/с					
До тромболизиса	2,94±0,94	2,79-3,09	2,95±0,89	2,8-3,09	0,68
Через 24 ч после	2,45±0,92, p<0,01	2,3-2,6	2,40±0,88, p<0,01	2,26-2,55	0,63
Через 7 дней	2,15±0,90	2,0-2,31	2,15±0,93	1,99-2,31	0,79
При выписке	1,97±0,88	1,82-2,11	1,91±0,92	1,76-2,06	0,45
Гипокинез свободной стенки правого желудочка (признак Mc Connell), n (%)					
До тромболизиса	28 (18,1%)	12,3-25,0	24 (15,5%)	10,2-22,2	0,65
Через 24 ч после	12 (7,7%), p<0,001	4,1-13,1	14 (9,0%), p<0,001	5,0-14,7	0,84
Через 7 дней	6 (3,9%)	14-8,2	4 (2,6%)	0,7-6,5	0,75
При выписке	3 (1,9%)	0,4-5,6	4 (2,6%)	0,7-6,5	1,00

Примечание: данные представлены как n (%), M (SD) или Med (IQR).

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

неиммуногенной стафилокиназы и 8 пациентов (5%) в группе алтеплазы (p=1,00; табл. 3).

В качестве *post hoc* анализа была исследована связь между временем от начала симптомов до проведения тромболизиса и смертностью от всех причин в течение 7 дней после рандомизации с использованием логистической регрессии. Согласно результатам проведенного анализа, не было выявлено никакой значимой связи между задержкой лечения и смертностью (p=0,24). Однако возраст (p=0,012) и мужской пол (p=0,005) были достоверно связаны с увеличением смертности [26].

Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой способствовала снижению индекса Qanadli, КТ-индекса, СДЛА и признаков дисфункции ПЖ. В таблице 4 представлена динамика этих показателей.

В группе неиммуногенной стафилокиназы не было зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта, тогда как в группе алтеплазы было три случая (2%) геморрагического инсульта (p=0,25;

табл. 5). Согласно классификации BARC, два случая геморрагического инсульта в группе алтеплазы были классифицированы как кровотечение типа 3; гематома, потребовавшая переливания крови, и легочное кровотечение также были классифицированы как кровотечение типа 3 по BARC. В группе неиммуногенной стафилокиназы не было кровотечений типа 3 по BARC (p=0,12). Геморрагический инсульт в группе алтеплазы, который привел к смерти пациента, был расценен как кровотечение типа 5 по BARC. В группе неиммуногенной стафилокиназы кровотечений типа 5 по BARC не наблюдалось (p=1,00, табл. 5).

Среди пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы у 10 пациентов было по одному СНЯ, у 1 пациента было два СНЯ (рецидив ТЭЛА, приведший к смерти). В группе алтеплазы у 9 пациентов было по одному СНЯ, у 2 пациентов было по два СНЯ (рецидив ТЭЛА, приведший к смерти, и геморрагический инсульт, приведший к отеку мозга), и у 1 пациента было четыре СНЯ (геморрагический инсульт, приведший к отеку мозга, дислокации ствола мозга и смерти).

Таблица 5

Оценка безопасности

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	ОШ (95% ДИ)	P
Геморрагический инсульт в течение 7 дней после рандомизации	0 (0%)	3 (2%)	0,00 (0,00-2,41)	0,25
Кровотечение типа 3 по BARC в течение 30 дней после рандомизации	0 (0%)	4 (3%)	0,00 (0,00-1,50)	0,12
Кровотечение типа 5 по BARC в течение 30 дней после рандомизации	0 (0%)	1 (1%)	0,00 (0,00-0,39)	1,00
Ишемический инсульт в течение 7 дней после рандомизации	0 (0%)	0 (0%)	—	1,00
Количество СНЯ	12	17	—	0,81
Количество НЯ	391	432	—	—

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, НЯ — нежелательные явления, ОШ — отношение шансов, СНЯ — серьезные нежелательные явления.

Все СНЯ (100%) в группе неиммуногенной стафилокиназы не были связаны с исследуемым препаратом, тогда как в группе алтеплазы 47% СНЯ имели определенную связь с исследуемым препаратом ($p=0,009$). Перечень СНЯ представлен в Приложении 3.

Через 24 ч после проведения тромболиза в группе неиммуногенной стафилокиназы отмечено незначительное снижение фибриногена с 3,7 до 3,5 г/л (5,4%, $p=0,263$), в то время как в группе алтеплазы уровень фибриногена статистически значимо снизился с 3,5 до 2,3 г/л (34,3%, $p<0,001$). Различия между группами статистически достоверны ($p=0,001$). Полученные результаты находятся в полном соответствии с литературными данными и проведенными ранее клиническими исследованиями [13, 16], согласно которым применение неиммуногенной стафилокиназы приводит к минимальному снижению уровня фибриногена в крови по сравнению с другими тромболитическими препаратами — не более 10%, в то время как у стрептокиназы снижение от исходного уровня фибриногена составляет 84%, проурокиназы — 47%, алтеплазы — 60%, тенектеплазы — 15% (данные из инструкций по медицинскому применению соответствующих препаратов). При выписке уровень фибриногена соответствовал нормальным значениям в обеих группах — 3,9 г/л ($p=0,88$). Высокая фибринселективность неиммуногенной стафилокиназы приводит к минимальному фибринолизу в системном кровотоке, что может объяснять отсутствие геморрагических осложнений при ее использовании.

Обсуждение

Системная тромболитическая терапия — патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения массивной ТЭЛА, позволяющий быстро снизить постнагрузку на ПЖ путём лизиса тромбов в лёгочном артериальном русле, улучшить лёгочную перфузию и, таким образом, стабилизировать системную гемодинамику.

В метаанализе 15 клинических исследований тромболитической терапии ТЭЛА, включавшем 2057 пациентов, сообщалось о снижении ранней смертности с 3,9% (40/1024) в контрольной группе, получавшей гепарин, до 2,3% в группе тромболиза (24/1033) [27]. В ранних исследованиях урокиназы и стрептокиназы у гемодинамически нестабильных пациентов с массивной ТЭЛА, т.н. ТЭЛА высокого риска, выполненных в 70-80-х гг прошлого столетия, отмечен высокий уровень смертности (7%) и больших кровотечений (до 45%) [28-30]. Ретроспективное исследование алтеплазы у гемодинамически нестабильных пожилых пациентов с ТЭЛА высокого риска также показало высокую смертность (13%) и геморрагические осложнения в 7% случаев [23].

Последующие клинические исследования проводились у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска. В исследовании MAPPET при применении алтеплазы смертность в течение 7 дней составила 3% [31]. В исследовании REITHO у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска с поражением ПЖ тенектеплаза показала высокую эффективность в снижении 7-дневной смертности до 1,2%, однако высокая частота геморрагических осложнений (12%) не позволила включить тенектеплазу в список разрешенных препаратов для лечения ТЭЛА [7]. В настоящее время стартовало клиническое исследование REITHO-3, в котором пациентам с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с поражением ПЖ вводится уменьшенная доза алтеплазы (0,6 мг/кг инфузионно в зависимости от массы тела, максимально 50 мг) [32]. Ожидается, что снижение дозы алтеплазы будет способствовать сокращению развития нежелательных явлений.

Клиническое исследование ФОРПЕ является первым исследованием, в котором представлены результаты использования неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью. Было показано, что неиммуногенная стафилокиназа не уступает алтеплазе по первич-

ной конечной точке эффективности — смертности от всех причин в течение 7 дней после рандомизации у гемодинамически нестабильных пациентов с массивной ТЭЛА ($p_{\text{не меньшей эффективности}} < 0,001$).

Первичная конечная точка в группе неиммуногенной стафилокиназы была аналогична таковой в группе алтеплазы ($p=1,00$). 30-дневная смертность была несколько выше в группе неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с группой алтеплазы, что может быть объяснено более высоким средним возрастом в группе неиммуногенной стафилокиназы, большим числом пациентов старше 75 лет в группе неиммуногенной стафилокиназы, чем в группе алтеплазы, большим числом пациентов V класса риска смертности по PESI и большим числом пациентов с COVID-19 в анамнезе, отягчающим течение ТЭЛА [33].

Известно, что тромболитическая терапия сопряжена с высоким риском развития кровотечений. В исследовании ФОРПЕ применение неиммуногенной стафилокиназы не вызывало развитие больших кровотечений и геморрагического инсульта, в то время как на фоне использования алтеплазы геморрагический инсульт с отеком мозга и дислокацией ствола мозга зарегистрирован у 2% пациентов ($p=0,25$); большие кровотечения типа 3 и 5 по BARC зарегистрированы у 3% пациентов ($p=0,12$).

Исследование ФОРПЕ — первое клиническое исследование, проведенное у пациентов с массивной ТЭЛА с очень высоким риском ранней смерти (30%) согласно классификации PESI, со значительным преобладанием пациентов V класса в группе неиммуногенной стафилокиназы (67% vs 53% в группе алтеплазы, $p=0,02$). У всех пациентов, включенных в исследование, была нестабильная гемодинамика, тахикардия, тахипноэ, гипоксемия, легочная гипертензия и дисфункция ПЖ. Стоит отметить, что исходное САД в обеих группах составляло 90 (85–100) мм рт.ст., что указывает на то, что не у всех пациентов САД было <90 мм рт.ст. при госпитализации. Однако у всех пациентов наблюдалось по крайней мере одно клиническое проявление, которое позволяло классифицировать их состояние как гемодинамически нестабильное [4]. Так, у 19 пациентов (12%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и у 22 пациентов (14%) в группе алтеплазы наблюдалось падение САД более чем на 40 мм рт.ст. от нормального уровня более чем 15 мин и не вызванное впервые возникшей аритмией, гиповолемией или сепсисом. Кроме того, 15 пациентам (10%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и 20 пациентам (13%) в группе алтеплазы потребовались вазопрессоры для поддержания артериального давления на уровне >90 мм рт.ст., несмотря на адекватное наполнение и гипоперфузию органов. Наконец, двум пациентам (1%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и одному пациенту (1%) в группе алтеплазы потребовалась сердечно-

легочная реанимация при поступлении в стационар. Таким образом, пациенты, включенные в исследование, могли иметь при скрининге артериальное давление, близкое к норме, однако они отвечали признакам гемодинамической нестабильности.

В исследовании ФОРПЕ впервые использована МСКТ для оценки динамики объема эмболического поражения легочных артерий. МСКТ показала значительное снижение тромботических масс через 24 ч после тромболиза как в группе неиммуногенной стафилокиназы, так и в группе алтеплазы. Уменьшение объема тромботических масс после проведения тромболиза способствовало снижению давления в лёгочных артериях, увеличению сердечного выброса, сокращению признаков правожелудочковой дисфункции. Восстановление легочной перфузии позволило стабилизировать системную гемодинамику, уменьшить тахипноэ, улучшить газообмен и снизить тахикардию. Нормализация показателей жизненно-важных функций отмечалась уже в первые сутки после проведения тромболиза у большинства пациентов.

Неиммуногенная стафилокиназа используется в виде однократного болюса в дозе 15 мг в течение 10–15 с, независимо от массы тела у всех пациентов с массивной ТЭЛА, что упрощает их лечение. Быстрое однократное болюсное введение неиммуногенной стафилокиназы удобно для использования в неотложной медицине. Это обстоятельство может способствовать распространению тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА в рутинной клинической практике, аналогично ее использованию у пациентов с ОИМпST и ишемическим инсультом, что потенциально может повысить доступность и распространенность тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА.

Дизайн исследования ФОРПЕ предполагал открытое сравнение неиммуногенной стафилокиназы с алтеплазой, а не с плацебо, несмотря на то что в предыдущих исследованиях препарат алтеплазы сравнивался с плацебо у нормотензивных пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА [7, 31]. Согласно ограничениям этического комитета Министерства здравоохранения России, проведение плацебо-контролируемого исследования у пациентов с массивной ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью неэтично, поэтому исследование носило открытый характер с использованием в качестве препарата сравнения алтеплазы.

Заключение

Неиммуногенная стафилокиназа применяется в Российской Федерации в качестве тромболитического препарата для лечения пациентов с ОИМпST с 2012г. В 2020г в инструкцию по медицинскому применению было внесено показание тромболитическая терапия ишемического инсульта в течение 4,5 ч от на-

чала симптомов, а с ноября 2023г — массивная ТЭЛА. В будущем целесообразно провести дополнительные наблюдательные исследования для оценки безопасности и эффективности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА.

Учитывая высокий профиль безопасности неиммуногенной стафилокиназы, в настоящее время начато многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска ФОРПЕ-2 (Разрешение МЗ РФ № 106 от 21.03.2024г, ClinicalTrials.gov/NCT06362746). Ожидается, что проведение тромболитической терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА также может способствовать снижению смертности и частоты рецидивов ТЭЛА [34].

Доступ к данным. Обезличенные данные участников исследования могут быть предоставлены после

публикации результатов завершеного исследования по запросу. Данные могут быть переданы через защищенную онлайн-платформу после подписания соглашения о конфиденциальности.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Отделению медицинских наук Российской академии наук, исследователям и научным сотрудникам клинических центров. Авторы глубоко признательны академику Российской академии наук, почетному президенту Российского общества флебологов, безвременно ушедшему из жизни профессору Александру Ивановичу Кириенко за руководство исследованием.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030гг) (№ 122030100170–5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "СупраГен".

Литература/References

- Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):103-8. (In Russ.) Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):103-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118:1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova TV, et al. Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary thromboembolism. Russian Journal of Cardiology. 2015;(3):18-24. (In Russ.) Дупляков Д.В., Павлова Т.В., Муллова И.С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбозом легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):18-24. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-18-24.
- Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). Ed. acad. RAS L.A. Bokeria, acad. RAS I.I. Zatevakhina, acad. RAS A.I. Kiriyenko. Phlebology. 2015;9(2):1-52. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЕО). Под ред. акад. РАН Л.А. Бокерия, акад. РАН И.И. Затевахина, акад. РАН А.И. Кириенко. Флебология. 2015;9(2):1-52.
- Zuo Z, Yue J, Dong BR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4:CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.
- Gupta R, Fortman DD, Morgenstern DR, Cooper CJ. Short- and long-term mortality risk after acute pulmonary embolism. Curr Card Rep. 2018;20:135. doi:10.1007/s11886-018-1084-6.
- Meyer G, Vicaute E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
- Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. Nat Med. 1998;4:279-84. doi:10.1038/nm0398-279.
- Christener RB, Boyle MD. Role of Staphylokinase in the acquisition of plasmin-(ogen) dependent enzymatic activity by Staphylococci. J Infect Dis. 1986;173:104-12. doi:10.1093/infdis/173.1.104.
- Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs. Am J Med. 2000;109:52-8. doi:10.1016/s0002-9343(00)00380-6.
- Toul M, Nikitin D, Marek M, et al. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase. ACS Catal. 2022;12:3807-14. doi:10.1021/acscatal.1c05042.
- Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent Fortelyzin (III Phase). Rudn Journal of Medicine. 2012;1:105-10. (In Russ.) Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). Вестник РУДН, серия Медицина. 2012;1:105-10.
- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. 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):110-6. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. 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):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(8):5178. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
- Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021;20:721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
- Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(7):56-65. (In Russ.) Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):56-65. doi:10.17116/psn.2022.122.07.56.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Kirienko AI, Yarovaia EB, Kutsenko VA, et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center OpenLabel Randomized Trial FORPE. Flebologiya. 2022;16(2):114-21. (In Russ.) Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. Флебология. 2022;16(2):114-21. doi:10.17116/flebo202216021114.
- Donzé J, Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;100:943-8. doi:10.1160/th08-05-0285.
- Qanadli SD, Hajjam ME, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. Am J Roentgenol. 2001;176:1415-20. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- Olin JW. Pulmonary embolism. Rev Cardiovasc Med. 2002;3:S68-75.
- de Bonis S, Rendina D, Vargas G, et al. Predictors of in-hospital and long-term clinical outcome in elderly patients with massive pulmonary embolism receiving thrombolytic therapy. J Am Geriatr Soc. 2008;56:2273-7. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02012.x.

- 138

В системе Qanadli каждое легкое поделено на 10 сегментов (всего 20), т.е. максимальный индекс Qanadli при полном поражении обоих легких равен 40 (100%).

Подсчет индекса Qanadli осуществляется следующим образом:

- В каждом легком по 10 сегментарных артерий:

- 3 — в верхней доле,
- 2 — в средней доле,
- 5 — в нижней доле.

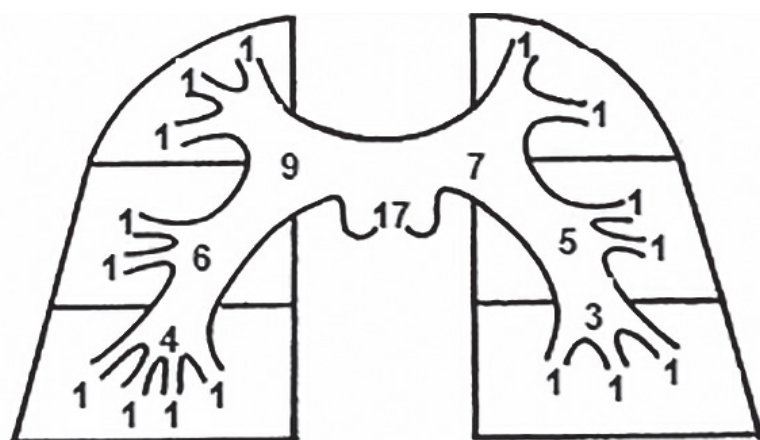
Эмболия в сегментарной артерии = 1 балл.

Эмболия, возникающая в проксимальной части артерии = числу сегментарных артерий дистальной части.

- Для оценки сосудистой проходимости необходимо оценить перфузию, где:

- 0 — нет окклюзии,
- 1 — частичная окклюзия,
- 2 — полная окклюзия.

Методика расчета КТ-индекса по А. И. Кириенко



Схематическое изображение артериального дерева легкого для расчета КТ-индекса по А. И. Кириенко [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под ред. акад. РАН Л.А. Бокерия, акад. РАН И.И. Затевахиной, акад. РАН А.И. Кириенко. Флебология. 2015;9(2):1-52].

Объем эмболического поражения легочных артерий оценивается в баллах. Сегментарную ветвь, расположенную дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда, принимают за 1 балл. Далее суммируют количество баллов:

Область поражения легочного русла	Количество баллов
Одна сегментарная ветвь легочной артерии, расположенная дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда	1
Правая среднедолевая ветвь	2
Левая среднедолевая ветвь	2
Левая верхнедолевая ветвь	2
Правая верхнедолевая ветвь	3
Левая нижнедолевая ветвь	3
Правая нижнедолевая ветвь	4
Левая главная ветвь	7
Правая главная ветвь	9
Легочный ствол	17

Каждой сумме соответствует определенный объем ТЭЛА: от 1 до 6 баллов — ТЭЛА мелких ветвей легочных артерий, от 7 до 10 баллов — субмассивная ТЭЛА, от 11 до 17 баллов — массивная ТЭЛА.

Приложение 3. Серьезные нежелательные явления

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	ОШ (95% ДИ)	P
Всего СНЯ	12 (8%)	17 (11%)	—	—
Пациентов с СНЯ	11 (7%)	12 (8%)	0,91 (0,35-2,34)	1,00
Смерть от всех причин	9 (6%)	4 (3%)	2,32 (0,63-10,54)	0,26
Из них: смерть от ТЭЛА	6 (4%)	2 (1%)	3,07 (0,54-31,57)	0,28
Смерть от COVID-19	1 (1%)	0 (0%)	—	1,00
Смерть от других причин	2 (1%)	2 (1%)	1,00 (0,07-13,95)	1,00
Рецидив ТЭЛА	1 (1%)	2 (1%)	0,50 (0,01-9,66)	1,00
Гемодинамический коллапс	1 (1%)	3 (2%)	0,33 (0,01-4,16)	0,62
Ишемический инсульт	1 (1%)	0 (0%)	—	1,00
Геморрагический инсульт	0 (0%)	3 (2%)	—	0,25
Отек мозга	0 (0%)	2 (1%)	—	0,50
Дислокация ствола мозга	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
Гематома бедра	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
Легочное кровотечение	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
СНЯ, определенно связанные с исследуемым препаратом	0/12 (0%)	8/17 (47%)	—	0,009
СНЯ, не связанные с исследуемым препаратом	12/12 (100%)	9/17 (53%)	—	0,009

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СНЯ — серьезные нежелательные явления, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.