

УДК 615.275.4



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СУКЦИНАТА ГЕКСАПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Л.А. Балыкова¹, О.А. Радаева¹, К.Я. Заславская¹, П.А. Белый², В.Ф. Павелкина¹,
Н.А. Пятаев¹, А.Ю. Иванова^{3,4}, Г.В. Родоман⁵, Н.Э. Костина⁶, В.Б. Филимонов⁴,
Е.Н. Симакина⁷, Д.А. Быстрицкий⁸, А.С. Агафьина⁹, К.Н. Корянова¹⁰, Д.Ю. Пушкар^{2,11}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3-а

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», 394066, Россия, г. Воронеж, Московский пр-т, д. 151

⁷ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1», 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

⁹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б

¹⁰ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

¹¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Получена 01.12.2022

После рецензирования 20.12.2022

Принята к печати 30.12.2022

Для цитирования: Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, П.А. Белый, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, Н.Э. Костина, В.Б. Филимонов, Е.Н. Симакина, Д.А. Быстрицкий, А.С. Агафьина, К.Н. Корянова, Д.Ю. Пушкар. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):573-588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588

© Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, П.А. Белый, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, Н.Э. Костина, В.Б. Филимонов, Е.Н. Симакина, Д.А. Быстрицкий, А.С. Агафьина, К.Н. Корянова, Д.Ю. Пушкар, 2022

For citation: L.A. Balykova, O.A. Radaeva, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, V.F. Pavelkina, N.A. Pyataev, A.Yu. Ivanova, G.V. Rodoman, N.E. Kostina, V.B. Filimonov, E.N. Simakina, D.A. Bystritsky, A.S. Agafina, K.N. Koryanova, D.Yu. Pushkar. Efficacy and safety of original drug based on hexapeptide succinate in complex COVID-19 therapy in adults hospitalized patients. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):573-588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588

На сегодняшний день имеются данные, позволяющие говорить о высокой клинической эффективности применения янтарнокислой соли тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина (гексапептида сукцинат) для лечения COVID-19. Настоящая статья посвящена результатам клинических исследований оригинального российского лекарственного препарата на его основе.

Цель. Оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость внутримышечного и ингаляционного применения препарата гексапептида сукцината в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 28 февраля 2022 г. по 22 ноября 2022 г. на базе 10 исследовательских центров на территории РФ. В исследование были включены госпитализированные пациенты (n=312) старше 18 лет со среднетяжелым течением COVID-19, которые прошли процедуру скрининга и были рандомизированы на 3 группы: группа 1 получала стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями, действующими на момент проведения исследования в течение 10 сут; группа 2 получала препарат гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо) внутримышечно по 1 мг 1 раз/сут в течение 10 дней; группа 3 получала препарат гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо) ингаляционно по 10 мг 1 раз/сут в течение 10 дней.

Результаты. По результатам исследования терапия лекарственным препаратом гексапептида сукцинат как при внутримышечном, так и при ингаляционном введении обеспечивала ускорение выздоровления вплоть до полного отсутствия признаков заболевания более, чем у 80% госпитализированных пациентов с COVID-19. К окончанию курса терапии препаратом более 60% пациентов соответствовали критериям выписки из стационара и могли продолжить лечение в амбулаторных условиях. Около 70% пациентов в группе ингаляционного введения и 80% в группе внутримышечного введения гексапептида сукцинат имели сопутствующие заболевания (гипертензию – 28%, ожирение – 14%), что говорит об эффективности применения указанного лекарственного препарата у коморбидных пациентов. Применение препарата способствовало восстановлению поврежденных тканей легких, нормализации оксигенации, исчезновению одышки и уменьшению продолжительности симптомов заболевания по сравнению со стандартной терапией. В результате сравнительного анализа нежелательных явлений по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного клинического исследования эффективности и безопасности гексапептида сукцинат показали целесообразность применения препарата в схемах патогенетической терапии COVID-19.

Ключевые слова: амбервин; гексапептида сукцинат; острый респираторный дистресс-синдром; цитокиновый шторм; COVID-19; тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат

Список сокращений: НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ВМР – Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции»; АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИЛП – информационный листок пациента; ВПО – высокопоточная оксигенотерапия; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; SARS-CoV-2 – коронавирус, возбудитель COVID-19; КИ – клинические исследования; СО – стандартное отклонение; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

EFFICACY AND SAFETY OF ORIGINAL DRUG BASED ON HEXAPEPTIDE SUCCINATE IN COMPLEX COVID-19 THERAPY IN ADULTS HOSPITALIZED PATIENTS

L.A. Balykova¹, O.A. Radaeva¹, K.Ya. Zaslavskaya¹, P.A. Bely², V.F. Pavelkina¹,
N.A. Pyataev¹, A.Yu. Ivanova^{3,4}, G.V. Rodoman⁵, N.E. Kostina⁶, V.B. Filimonov⁴,
E.N. Simakina⁷, D.A. Bystritsky⁸, A.S. Agafina⁹, K.N. Koryanova¹⁰, D.Yu. Pushkar^{2,11}

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov,
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

³ Regional Clinical Hospital,

Bld. A, 3, Internatsionalnaya Str., Ryazan, Russia, 390039

⁴ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,

9, Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russia, 390026

⁵ Municipal clinical hospital No. 24, Moscow City Health Department,

10, Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

⁶ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1,

151, Moskovsky Ave., Voronezh, Russia, 394066

⁷ Smolensk Clinical Hospital No. 1,

40, Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

⁸ Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow City Health Department,

63, Volokolamsk Hwy, Moscow, Russia, 125367

⁹ City Hospital No. 40, Kurortny District,

9B, Borisov Str., Sestroretsk, St. Petersburg, Russia, 197706

¹⁰ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

¹¹ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow City Health Department,

21, Vuchetich Str., Moscow, Russia, 127206

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Received 01 Dec 2022

After peer review 20 Dec 2022

Accepted 30 Dec 2022

Currently, there are data that make it possible to speak about a high clinical efficacy of the use of succinic salt of tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine (hexapeptide succinate) for the COVID-19 treatment. This article is devoted to the results of clinical trials of the original Russian drug based on it.

The aim of the study was to evaluate a clinical efficacy, safety and tolerability of intramuscular and inhalation use of hexapeptide succinate in complex therapy in comparison with standard therapy in patients with moderate COVID-19.

Materials and methods. The research was conducted from February 28, 2022 to November 22, 2022 based on 10 research centers in the Russian Federation. The study included hospitalized patients (n=312) over 18 years of age with moderate COVID-19 who had undergone a screening procedure and were randomized into 3 groups: group 1 received standard therapy in accordance with the Interim Guidelines in force at the time of the study, within 10 days; group 2 received hexapeptide succinate (Ambervin® Pulmo) intramuscularly at the dose of 1 mg once a day for 10 days; group 3 received hexapeptide succinate (Ambervin® Pulmo) 10 mg once a day by inhalation for 10 days.

Results. According to the results of the study, therapy with the drug hexapeptide succinate, both intramuscular and inhaled, provided an acceleration of recovery up to the complete absence of the disease signs in more than 80% of hospitalized COVID-19 patients. By the end of the therapy course with the drug, more than 60% of patients had met the criteria for discharge from hospital and could continue the treatment on an outpatient basis. About 70% of patients in the inhalation group and 80% in the intramuscular hexapeptide succinate injection group had concomitant diseases (hypertension – 28%, obesity – 14%), which indicates the effectiveness of this drug use in comorbid patients. The use of the drug contributed to the restoration of damaged lung tissues, normalization of oxygenation, the disappearance of shortness of breath and a decrease in the duration of the disease symptoms compared with standard therapy. As a result of a comparative analysis of adverse events in terms of their presence, severity, causal relationship with the therapy and outcome, there were no statistically significant differences between the treatment groups.

Conclusion. Thus, the results of the clinical study of the succinate hexapeptide efficacy and safety showed the feasibility of using the drug in pathogenetic therapy COVID-19 regimens.

Keywords: ambervine; hexapeptide succinate; acute respiratory distress syndrome; cytokine storm; COVID-19; tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate

Abbreviations: AE – adverse events; SAE – serious adverse events; IG – Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection”; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate; PIS – patient information sheet; HFO – high-flow oxygen; NIVL – non-invasive lung ventilation; ALV – artificial lung ventilation; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; ARDS – acute respiratory distress syndrome; SARS-CoV-2 – coronavirus, the causative agent of COVID-19; CTs – clinical trials, SD – standard deviation; LPO – lipid peroxidation; RR – respiratory rate.

ВВЕДЕНИЕ

С середины 1970-х годов началась эра исследования эндогенных веществ, активирующих те же рецепторы, что и опиаты. Впоследствии данные исследования привели к открытию первого эндогенного опиоидного пептида. В 1975 г. были открыты два класса эндогенных пептидов – метионин-энкефалин (мет-энкефалин) и лейцин-энкефалин (лей-энкефалин). С тех пор открыто более 20 опиоидных пептидов. Каждый из этих пептидов с разным сродством связывается с тремя типами опиоидных рецепторов (μ , δ или κ) [1–5]. В настоящее время эндогенные опиоидные пептиды делятся на четыре семейства: энкефалины, динарфины, эндорфины и ноцицептин/орфанин FQ [6, 7].

Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин – первый в мире синтетический опиоидный пептид, созданный на основе эндогенного лейцин-энкефалина путем стандартной замены Gly2 на D-Ala2 и присоединения к C-терминальной части молекулы сильно заряженного остатка аргинина с целью получения периферического эффекта и стабильности пептида. Данная модификация молекулы лейцин-энкефалина способствовала нивелированию некоторых побочных эффектов, характерных для других опиатов: не вызывал привыкания и физической зависимости [8]. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин ранее применялся в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, резистентных к терапии и с недостаточным эффектом от лечения другими средствами, а затем препарат начали применять для лечения острых и хронических панкреатитов [8]. Дальнейшие исследования выявили кардиопротекторные свойства тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения [9]. В дальнейшем исследования продемонстрировали защитное действие препарата на легкие [10].

Клетки иммунной системы являются одними из основных мишеней опиоидных пептидов за счет детекции соответствующих рецепторов на поверхности иммуноцитов лимфатических узлов, костного мозга, селезенки. Эндорфины, динарфины и энкефалины включены в развитие и патогенез целого ряда аутоиммунных расстройств и поэтому могут изменять противовирусный и противомикробный ответ [11–14]. Принимая во внимание широкий диапазон терапевтического действия опиоидных пептидов, их высокий профиль безопасности и хорошую переносимость ввиду того, что они в основном состоят из природных аминокислот и обладают высокой селективностью действия, интерес к ним не угасал, продолжается поиск их возможного применения

при различных заболеваниях, в т.ч. при COVID-19 [15, 16].

Энкефалины работают как агонисты дельта-рецепторов, подавляя избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) и, таким образом, уменьшая последствия системной гипериммунной реакции (цитокинового шторма) [17–20]. Цитокиновый шторм является основной причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в частности при COVID-19, который требует перевода пациента на ИВЛ из-за резкой гипоксии [21–23].

Агонисты дельта-рецепторов, к которым относится тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин, стимулируют процессы регенерации и заживления, нормализуют микроциркуляцию в зоне повреждения, способствуют поддержанию структурного гомеостаза [13–15]. Гексапептид оказывает иммуномодулирующее действие, регулирует активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, усиливает активность фагоцитарного звена иммунитета (макрофагов и нейтрофилов). Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин повышает активность натуральных киллеров – НК-клеток (natural killer cells – NK), доступность которых падает при тяжелых инфекциях РНК-вирусами (грипп, вирус Эбола, COVID-19, SARS, MERS). Гексапептид стимулирует выработку эндогенных интерферонов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [24, 25]. В ходе проведенных доклинических исследований было показано, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин и его соли оказывают положительное влияние на течение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), достоверно уменьшая смертность животных, снижая воспаление и отек легочной ткани, а также подавляя цитокиновый шторм [25].

В исследовании Украинской Л.А. и соавт. (2002) показано, что применение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината при экспериментальной стресс-индуцированной альтерации легких уменьшало гиперактивацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), распад сурфактанта, выраженность отека и лейкоцитарной инфильтрации альвеол и увеличивало площадь газообмена. Ограничение альтерационных эффектов стресса путем введения гексапептида оказывает эффективное пульмопротекторное действие [26]. К настоящему времени в ряде экспериментальных исследований показано иммуномодулирующее действие гексапептида тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина [24, 27].

В 2022 г. разработан и зарегистрирован лекарственный препарат Амбервин® Пульмо (РУ № ЛП-008604 от 07 октября 2022, Патент № ЕА038010), содержащий тирозил-D-аланил-

глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат (гексапептида сукцинат) в дозировках 1,16 мг и 5,8 мг. Амбервин® Пульмо оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез в легких и тормозя поступление в системный кровоток одного из основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма – IL-6, а также других провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1, ФНО- α , HMGB1) и повышая образование IL-10 и VEGF, оказывающих противовоспалительное действие и повышающих защитные силы организма. Являясь аналогом лей-энкефалина, лекарственный препарат¹ оказывает вазопротективное действие, снижая проницаемость сосудистой стенки и предотвращая разрушение эндотелия, повышает толерантность к гипоксии, предотвращает и снижает выраженность острого повреждения легких, уменьшает риск снижения оксигенации и развития вторичных бактериальных осложнений².

Рассматриваемый лекарственный препарат за счет включенного в структуру гексапептида, фрагмента янтарной кислоты, проявляет антиоксидантные, антигипоксические свойства, в том числе в альвеолярных клетках легочной ткани, в эпителиальных клетках средних и верхних отделов дыхательной системы. Ингибирует ПОЛ, улучшает структуру и функции мембран клеток, снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, повышает резистентность организма к различным повреждающим факторам³.

Гексапептида сукцинат стимулирует процессы регенерации и заживления, способствует восстановлению поврежденных тканей, в том числе эпителиальных клеток альвеол, снижению выраженности интерстициального отека в нижних отделах дыхательных путей (альвеолы, бронхи, бронхиолы), нормализует микроциркуляцию в зоне повреждения, способствует поддержанию структурного гомеостаза, обладает противовоспалительным, дезинтоксикационным, антиоксидантным, репаративным и иммуномодулирующим действиями, повышая эффективность проводимой противовирусной и антибактериальной терапии.

Настоящая статья посвящена результатам клинического исследования применения данного лекарственного препарата в терапии пациентов с COVID-19.

ЦЕЛЬ. Оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость внутримышечного и ингаляционного применения препарата

тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность, безопасность и переносимость препарата тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат или гексапептида сукцината в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19, изучалась в рамках открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного клинического исследования III фазы (РКИ МЗ № 100 от 14.02.2022).

Исследования проводилось с 28 февраля 2022 г. по 22 ноября 2022 г. на базе 10 исследовательских центров на территории РФ:

1. ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;
2. ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»;
3. ГБУЗ города Москва «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»;
4. ГБУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»;
5. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России;
6. ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»;
7. ГБУЗ «Клиническая больница № 1» (г. Смоленск);
8. ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
9. СПб ГБУЗ «Городская Больница №40 Курортного района»;
10. Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

Дизайн исследования

Госпитализированные пациенты мужского и женского пола (n=313) в возрасте от 18 до 80 лет включительно, со среднетяжелым течением COVID-19 прошли процедуру скрининга и были рандомизированы на 3 группы в соотношении 1:1:1. Выбор препарата для пациентов осуществлялся в соответствии с рандомизационным номером, который присваивался пациентам на момент рандомизации.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбервин® Пульмо https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=1f912539-dd59-4a95-adeb-31621b26fb0b

² Там же.

³ Там же.

Рандомизация субъектов исследования по группам

Пациенты мужского и женского пола (не менее 312 человек) в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированные с COVID-19, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения, рандомизировались в 3 группы в соотношении 1:1:1 (Рис. 1).

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной online системы рандомизации (Interactive Web Randomization System – IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (э-ИРК). Перед началом исследования каждому врачу-исследователю, которому делегирована обязанность переноса данных в э-ИРК, был передан код доступа (комбинация имени пользователя и пароля) к э-ИРК, а также подробные письменные инструкции по работе с э-ИРК, включая подробные инструкции по процедуре рандомизации.

Рандомизация проводилась по следующему алгоритму: каждому пациенту, соответствующему всем критериям включения и не соответствующему ни одному из критериев невключения, посредством системы IWRS присваивался трехзначный рандомизационный номер. Рандомизационный номер пациента и другие соответствующие данные вносились врачом-исследователем в Журнал скрининга/рандомизации субъектов исследования. Если пациент преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовался.

Данное исследование являлось открытым, поэтому и пациент, и врач-исследователь знали какую терапию получал пациент.

1 группа (n=104) получала стандартную терапию в соответствии с ВМР⁴, действующими на момент проведения исследования в течение 10 сут;

2 группа (n=104) получала препарат гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо, ООО «ПРОМОМЕД РУС») внутримышечно по 1,16 мг 1 раз/сут в течение 10 дней;

3 группа (n=104) получала препарат гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо, ООО «ПРОМОМЕД РУС») ингаляционно с помощью небулайзера по 11,6 мг 1 раз/сут в течение 10 дней.

В качестве сопутствующей терапии пациенты 2 и 3 группы получали стандартную терапию, представленную в ВМР, действующих на момент проведения исследования. Внутримышечное и ингаляционное применение исследуемого

препарата осуществлялось в условиях стационара. Дизайн исследования представлен на рисунке 2. Общая длительность участия пациента в исследовании составила не более 30 дней.

Отбор субъектов для анализа

Первичный и вторичный показатели эффективности анализировались с использованием набора данных участников исследования, отбираемых по принципу соответствия протоколу, т.е. все пациенты, завершившие исследование в соответствии с Протоколом исследования. Участник исключался из набора данных в случае соответствия критерию исключения. В набор данных оценки безопасности вошли все рандомизированные пациенты, которые подверглись воздействию изучаемого препарата, независимо от степени следования Протоколу в ходе исследования.

Критерии включения

Наличие подписанной и датированной пациентом Формы информированного согласия ИЛП, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛП; подтвержденный случай COVID-19 на момент скрининга на основании результатов анализа на определение РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК); госпитализация, обусловленная заболеванием COVID-19; среднетяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (наличие как минимум 2 из следующих критериев: температура тела $>38^{\circ}\text{C}$; частота дыхательных движений (ЧДД) $>22/\text{мин}$; одышка при физических нагрузках; изменения при компьютерной томографии (КТ), типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 < 95\%$; С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови $>10 \text{ мг/л}$); объем поражения легких минимальный или средний (КТ 1–2); согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после его окончания. Надежными средствами контрацепции являются: половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом. В исследовании также могли принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 2 лет), а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения

Гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата; препятствия или невозможность выполнения внутримышечных инъекций и/или ингаляций; невозможность проведения процедуры КТ (например, гипсовая

⁴ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 (18.08.2022). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf

повязка или металлические конструкции в области исследования); артериальная гипотензия (снижением артериального давления (АД) ниже 100/60 мм рт. ст.) на момент скрининга и/или наличие гипотонических кризов в анамнезе; потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии; наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания на момент скрининга; наличие в течение 6 мес до скрининга вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого течения; наличие вероятного или подтвержденного случая COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения в анамнезе; вакцинация в течение менее 4 недель до скрининга; необходимость в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии на момент скрининга; нарушение функции печени (АСТ и/или АЛТ ≥ 3 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга; нарушение функции почек (СКФ < 60 мл/мин) на момент скрининга; положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С на момент скрининга; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой *in situ*; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; эпилепсия в анамнезе; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании); любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании; нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя); беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность; участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до включения в исследование; прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Критерии исключения

Решение об исключении субъекта из исследования принимал врач-исследователь.

Пациент выводился из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций:

1. Отрицательный результат анализа на наличие РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, отобранного на этапе скрининга (для пациентов с вероятным случаем COVID-19 на момент скрининга).
2. Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании.

При необходимости перевода пациента на ВПО, НИВЛ применение терапии, предусмотренной Протоколом, продолжался, пациент не исключался из исследования. Ингаляционное применение препарата гексапептида сукцинат осуществлялось через контур аппарата при сохранении заданных параметров оксигенации.

При необходимости перевода пациента на ИВЛ, ЭКМО пациент исключался из исследования, ему назначалась терапия в соответствии с клинической практикой исследовательского центра.

3. Прием препаратов запрещенной терапии или необходимость их назначения.
4. Беременность пациентки.
5. Ошибочное включение пациента, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения.
6. Другие нарушения Протокола, которые, по мнению врача-исследователя, являются значительными.
7. Отказ пациента от участия в исследовании.
8. Другие административные причины.

Критерии оценки эффективности

Первичный критерий эффективности:

- Частота достижения 0–1 категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визиту 4 (табл. 1).

Вторичные критерии эффективности:

- Частота пациентов с клиническим статусом менее 4 баллов по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визитам 3 и 4;
- Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории к Визитам 3 и 4;
- Время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 балл;
- Частота пациентов, соответствующих критериям выписки для продолжения лечения

в амбулаторных условиях в соответствии с ВМР к Визитам 2 и 3.

Критерии выписки (соответствие всем критериям, однако, пациент мог продолжить нахождение в стационаре после достижения критериев выписки, если врач-исследователь считал это необходимым или это требовалось по социальным причинам):

- стойкое улучшение клинической картины;
- уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 95\%$;
- температура тела $< 37,5^{\circ}\text{C}$;
- уровень СРБ < 10 мг/л;
- уровень лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9$ /л.
- Частота пациентов с ЧДД < 22 /мин к Визитам 2 и 3. Оценка проводилась только для пациентов, у которых на Визите 1 отмечалось ЧДД > 22 /мин;
- Частота пациентов с уровнем СРБ < 10 мг/л к Визитам 2 и 3;
- Оценка проводилась только для пациентов, у которых на Визите 0 отмечался уровень СРБ > 10 мг/л;
- Частота пациентов с уровнем лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9$ /л к Визитам 2 и 3;

Оценка проводилась только для пациентов, у которых на Визите 0 отмечался уровень лимфоцитов крови $< 1,2 \times 10^9$ /л;

- Оценка степени поражения легких по данным КТ к Визиту 4;
- Частота пациентов с $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ на протяжении 2 дней подряд к Визитам 2, 3 и 4. Оценка проводилась только для пациентов, у которых на Визите 1 $\text{SpO}_2 < 95\%$;
- Частота случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии;
- Частота случаев применения ВПО, НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО;
- Частота случаев развития ОРДС;
- Частота пациентов со смертельным исходом.

Дополнительные исследуемые параметры

- Частота пациентов, достигших референсных значений к Визитам 2, 3 по каждому из следующих показателей: ИЛ 6, D димер, ферритин, фибриноген, СРБ, лимфоциты, лейкоциты, тромбоциты, триглицериды, ЛДГ;
- Изменение (%) к Визитам 2, 3 по каждому из следующих показателей: ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, СРБ, лимфоциты, лейкоциты, тромбоциты, триглицериды, ЛДГ.

Критерии оценки безопасности

- Общее количество НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте;

- Частота нежелательных реакций;
- Частота СНЯ, в том числе связанных с применением исследуемого препарата/стандартной терапии;
- Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;
- Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ/СНЯ.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22 (актуальная версия, лицензия GPL-2/GPL-3).

Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума.

Качественные данные (порядковые, номинальные) представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ.

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка, критерий Колмогорова-Смирнова). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки.

Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, и статистическая значимость различий была по умолчанию двусторонней и относилась к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно).

Для анализа первичного критерия эффективности предполагается использование межгруппового сравнения долей при помощи одностороннего варианта точного теста Фишера или критерия χ^2 («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более. Доля пациентов, достигших 0–1 категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визиту 4, представлена с двусторонним 95% ДИ по группам лечения. Представлена разница в долях между группами лечения и двусторонним 95% ДИ для разницы в долях, рассчитанным по методу Ньюкомба-Вилсона. Вторичные критерии эффективности и дополнительные исследуемые параметры представлены описательно для каждой группы.

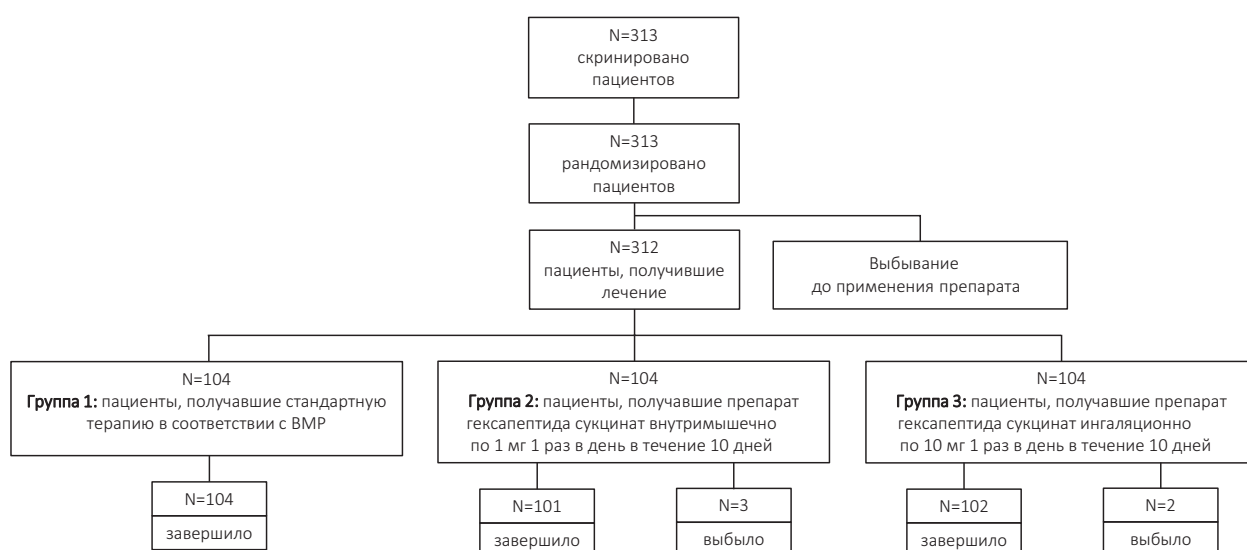


Рисунок 1 – Распределение субъектов по группам

Примечание: ВМР – Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 от 18.08.2022 (здесь и рис. 2).

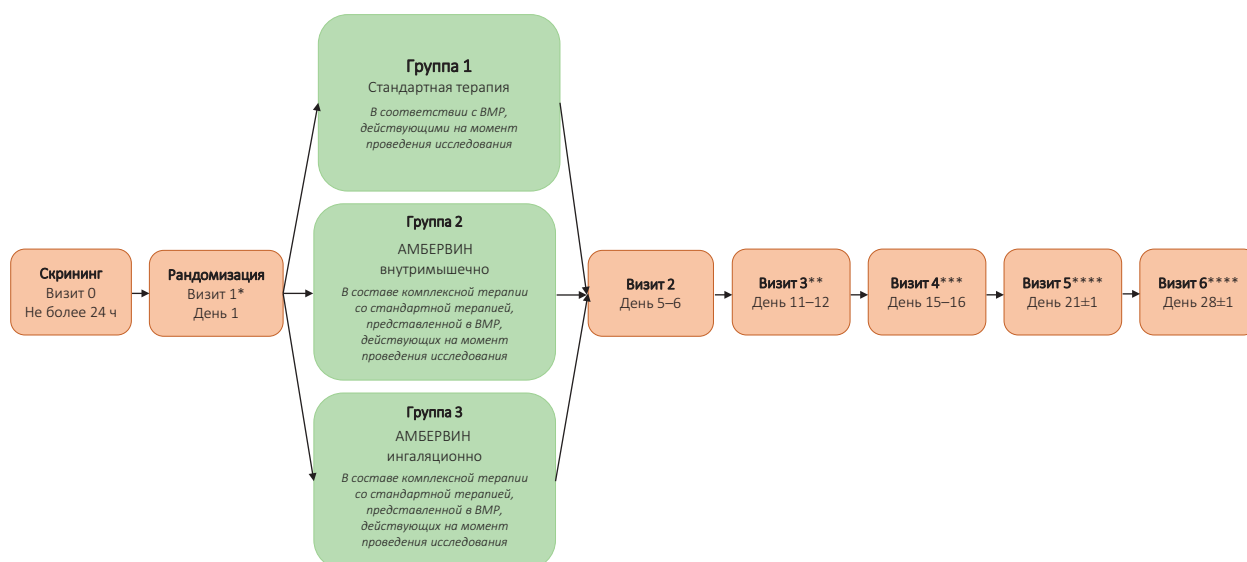


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание: * – Визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальное обследование, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением SpO₂ повторно не проводились, оценка критериев включения и невключения проводилась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата. ** – Для пациентов группы 1: если выписка из стационара осуществлялась ранее, на момент выписки пациенту проводились процедуры Визита 3, КТ легких и оценка изменений в легких при помощи «эмпирической» визуальной шкалы (по данным КТ легких). Если выписка из стационара осуществлялась ранее 7 дня, то КТ легких и оценка изменений в легких при помощи «эмпирической» визуальной шкалы (по данным КТ легких) проводилась на усмотрение врача-исследователя. *** – Если выписка из стационара осуществлялась на 13 или 14 день от начала терапии, на момент выписки проводился визит, соответствующий по объему процедур, предусмотренных для очного визита. Всем пациентам, которые выписывались ранее 15 дня, на 15–16 день проводился визит, соответствующий по объему процедур, предусмотренных для визита, проводимого посредством телефонного звонка. **** – Если выписка из стационара осуществлялась ранее, то вместо очного визита проводился визит посредством телефонного звонка.

Таблица 1 – Категориальная порядковая шкала клинического улучшения течения COVID-19

Статус пациента	Описание	Категория
Амбулаторный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован:	Госпитализирован, кислородная терапия отсутствует	3
– легкое течение заболевания	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
– тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 2 – Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Стандартная терапия, n=104	Гексапептида сукцинат в/м, n=104	Гексапептида сукцинат ингаляционно, n=104
Возраст, лет (M ±SD)	57,64±16,44	57,54±16,02	59,46±16,46
Мужской пол, n (%)	50 (48,08)	53 (50,96)	43 (41,35)
ИМТ, кг/м ² (M ±SD)	27,87±5,72	26,91±5,90	27,86±5,30
Сопутствующие заболевания/состояния*			
Гипертензия, n (% от всех СЗ)	60 (29,56)	49 (25,13)	64 (29,22)
Ожирение, n (% от всех СЗ)	34 (16,75)	21 (10,77)	33 (15,07)

Примечание: *кроме указанных в таблице, были выявлены следующие сопутствующие заболевания/состояния с частотой 5 и менее %: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда, стенокардия, остеохондроз, сахарный диабет 2 типа, менопауза.

Таблица 3 – Обобщенные данные сравнительной оценки эффективности гексапептида сукцинат

Контрольная точка	Группы		
	Стандартная терапия	Гексапептида сукцинат (в/м)	Гексапептида сукцинат (ингаляционно)
Первичный критерий			
Достижение 0–1 категории			
Визит 4 (День 15)	66,35% (69/104)	85,15% (86/101)	83,33% (85/102)
Вторичные критерии эффективности			
Клинический статус менее 4 баллов			
Визит 3 (День 11)	69,23% (72/104)	87,13% (88/101)	83,33% (85/102)
Визит 4 (День 15)	94,23% (98/104)	99,01% (100/101)	99,02% (101/102)
Улучшение клинического статуса на 2 и более категории			
Визит 3 (День 11)	52,88% (55/104)	58,42% (59/101)	59,80% (61/102)
Визит 4 (День 15)	90,38% (94/104)	98,02% (99/101)	96,08% (98/102)
Время до улучшения клинического статуса на ≥ 1 балл			
Медиана времени, дни	7	6	6
Соответствие критериям выписки для продолжения лечения в амбулаторных условиях в соответствии с ВМР			
Визит 2 (День 5)	13,46% (14/104)	16,83% (17/101)	17,65% (18/102)
Визит 3 (День 11)	52,88% (55/104)	67,33% (68/101)	67,65% (69/102)
ЧДД<22/мин			
Визит 2 (День 5)	60,98% (25/41)	71,43% (25/35)	85,71% (36/42)
Визит 3 (День 11)	92,68% (38/41)	100,00% (35/35)	100,00% (42/42)
СРБ<10 мг/л			
Визит 2 (День 5)	52,78% (38/72)	59,46% (44/74)	55,88% (38/68)
Визит 3 (День 11)	79,17% (57/72)	83,78% (62/74)	92,65% (63/68)
Лимфоциты крови > 1,2×10 ⁹ /л к Визитам 2 и 3			
Визит 2 (День 5)	55,26% (21/38)	67,86% (19/28)	69,23% (27/39)
Визит 3 (День 11)	71,05% (27/38)	75,00% (21/28)	76,92% (30/39)
Степень поражения легких по данным КТ			
Визит 4 КТ-0 (День 15)	30,77% (28/91)	33,33% (33/99)	33,33% (34/102)
КТ-2	9,89% (9/91)	6,06% (6/99)	5,88% (6/102)
SpO ₂ ≥95% на протяжении 2 дней подряд			
Визит 2 (День 5)	64,29% (36/56)	72,41% (42/58)	74,14% (43/58)
Визит 3 (День 11)	87,50% (49/56)	96,55% (56/58)	96,55% (56/58)
Визит 4 (День 15)	91,07% (51/56)	100,00% (58/58)	98,28% (57/58)

**Таблица 4 – Описание общего числа НЯ,
зарегистрированных у пациентов в исследуемых группах**

НЯ (РТ по MeDRA)*	Количество НЯ, абс. (% от общего числа НЯ)			
	Группа гексапептида сукцинат (в/м), n=104	Группа гексапептида сукцинат (ингаляционно), n=104	Группа «стандартная терапия», n=104	Всего, n=312
Аритмия	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,33%)	1 (3,33%)
Гипергликемия	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,33%)	1 (3,33%)
Головная боль	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Диарея	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,33%)	1 (3,33%)
Дыхательная недостаточность	1 (10%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (30%)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Конкремент в мочевыводящих путях	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Повышение уровня АЛТ	3 (30%)	1 (12,5%)	2 (16,67%)	6 (20%)
Повышение уровня АСТ	1 (10%)	2 (25%)	2 (16,67%)	5 (16,67%)
Повышение уровня глюкозы в крови	2 (20%)	1 (12,5%)	1 (8,33%)	4 (13,33%)
Повышение уровня креатинина в крови	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Тошнота	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,33%)	1 (3,33%)
Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,33%)	1 (3,33%)
Удлинение протромбинового времени	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,67%)	2 (6,67%)
Сердечно-сосудистая недостаточность	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
Итого:	10 (100%)	8 (100%)	12 (100%)	30 (10%)

Примечание: *РТ (preferterm) – уровень международного словаря медицинских и терапевтических терминов MeDRA; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Популяция безопасности: пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования, и для которых есть оценка состояния и/или НЯ хотя бы для одной временной точки после применения. Если исследуемый препарат не был принят добровольцем/пациентом, его данные не включались в статистический анализ, однако представлялись в итоговом отчете исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов

Процедуру скрининга и рандомизации прошли 313 пациентов, 312 – были включены в исследование, один пациент исключен из исследования до приема препарата по причине соответствия критерию исключения «Отказ пациента от участия в исследовании»: 104 пациента получили стандартную терапию в соответствии с текущими ВМР, 104 пациента – гексапептида сукцинат внутримышечно (в/м) и 104 пациента – гексапептида сукцинат ингаляционно. Группы были сопоставимы по демографическим,

антропометрическим и клиническим характеристикам (табл. 2).

Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил 58,21 лет (от 18 до 80 лет), женщин было немного больше 53,21% (n=166), чем мужчин – 46,79% (n=146). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 27,55 кг/м² (от 15,30 до 51,42 кг/м²), что соответствует избыточной массе тела по классификации ВОЗ. У 242 пациентов (77,56%) были выявлены сопутствующие заболевания. Самые частые сопутствующие заболеваниями (СЗ): гипертензия – 28% (n=173) и ожирение – 14% (n=88). Другие сопутствующие заболевания/состояния, которые встречались с частотой от 2 до 5%: фибрилляция предсердий (3,2%), хроническая сердечная недостаточность (2,4%), ишемия миокарда (2,6%), стенокардия (2,6%), остеохондроз (2,1%), сахарный диабет 2 типа (4,8%), менопауза (2,4%). У 163 (52,24%) пациентов были выявлены отклонения показателей ЭКГ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и коморбидному статусу пациентов.

Результаты оценки эффективности

Обобщенные данные сравнительного анализа по критериям эффективности представлены в таблице 3.

Первичный критерий эффективности

В группе гексапептида сукцината внутримышечное введение доля пациентов, достигших 0–1 категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визиту 4, составила 85,15% (86/101), в группе гексапептида сукцината ингаляционное введение 83,33% (85/102), в группе стандартной терапии – 66,35% (69/104). 95% ДИ для доли пациентов, достигших 0–1 категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визиту 4, в группе препарата гексапептида сукцинат внутримышечное введение составил 95% ДИ [0,7637; 0,9118], гексапептида сукцинат ингаляционное введение составил 95% ДИ [0,7437; 0,8972], в группе стандартной терапии – 95% ДИ [0,5634; 0,7514]. Разница в долях между группой препарата гексапептида сукцината внутримышечное введение и группой стандартной терапии составила 0,188 (18,80%), 95% ДИ для разницы в долях между группами составил – 95% ДИ [0,0638; 0,3049]. Разница в долях между группой препарата гексапептида сукцината ингаляционное введение и группой стандартной терапии составила 0,1699 (16,99%), 95% ДИ для разницы в долях между группами составил – 95% ДИ [0,0443; 0,2886].

В результате проведенного анализа были выявлены статистически значимые различия по частоте достижения 0–1 категории по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визиту 4 как между группой препарата гексапептида сукцината, внутримышечное введение и группой стандартной терапии ($p=0,0017$), так и между группой гексапептида сукцината, ингаляционное введение и группой стандартной терапии ($p=0,0050$).

Таким образом, было показано, что в отличие от стандартной терапии гексапептида сукцинат, как при внутримышечном, так и при ингаляционном способе применения, обеспечил ускорение выздоровления вплоть до полного отсутствия признаков заболевания более, чем у 80% госпитализированных пациентов с COVID-19.

Более того, так как среди участников исследования были пациенты с сопутствующими заболеваниями, можно сделать вывод о высокой эффективности терапии гексапептида сукцинатом, как у пациентов без сопутствующих заболеваний, так и у пациентов с коморбидной патологией, имеющих факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в отношении ускорения выздоровления и выписки из стационара, а также снижения риска отягощенного течения COVID-19 и перевода в ОПИТ,

что подтверждает клиническую эффективность и фармакоэкономическую обоснованность применения изученных схем терапии.

Курс терапии лекарственным препаратом гексапептида сукцинатом способствовал ускорению выздоровления и выписки из стационара, предотвращению прогрессирования COVID-19 до более тяжелого течения, что свидетельствует о высокой эффективности и обосновывает внедрение в клиническую практику схем терапии на основе исследуемого препарата.

Вторичные критерии эффективности

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с клиническим статусом менее 4 баллов по категориальной порядковой шкале клинического улучшения были выявлены статистически значимые различия к Визиту 3 между группой препарата гексапептида сукцината (в/м) и группой стандартной терапии ($p=0,0020$), а также между группой препарата гексапептида сукцината (ингаляционно) и группой стандартной терапии ($p=0,0175$). Полученные данные свидетельствуют о более эффективном, по сравнению со стандартной терапией, действием гексапептида сукцината на динамику симптомов пациентов с COVID-19, приводящем к выраженному улучшению клинического состояния пациентов. Лечение гексапептида сукцинатом, как при внутримышечном, так и при ингаляционном применении, уже к окончанию терапии, через 10 дней от ее начала, обеспечило отсутствие ограничений повседневной активности более, чем у 80% пациентов с коронавирусной инфекцией. Эти данные подтверждают эффективность терапии в отношении течения заболевания, улучшения качества жизни пациентов.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с улучшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории были выявлены статистически значимые различия между группой препарата гексапептида сукцината (в/м) и группой стандартной терапии к Визиту 4 ($p=0,0334$). Таким образом, показано, что по сравнению со стандартной терапией, применение лекарственного препарата гексапептида сукцината приводит к более выраженному, быстрому и существенному улучшению состояния пациентов с COVID-19.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов, соответствующих критериям выписки для продолжения лечения в амбулаторных условиях в соответствии с ВМР, были выявлены статистически значимые различия между группой препарата гексапептида сукцината (ингаляционно) и группой стандартной терапии к Визиту 3 ($p=0,0305$), а также между группой препарата гексапептида сукцината (в/м) и группой стандартной терапии

($p=0,0348$). Таким образом, было показано, что в отличие от стандартной терапии в основной группе к окончанию терапии препаратом гексапептида сукцинатом, как при внутримышечном, так и при ингаляционном применении, более чем 60% пациентов соответствовали критериям выписки и могли продолжать лечение в амбулаторных условиях, что снижает нагрузку на систему здравоохранения и говорит о целесообразности применения исследуемой терапии.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с ЧДД <22 /мин к окончанию терапии были выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$) между группой пациентов, получавших препарат гексапептида сукцинат (ингаляционное введение) и стандартной терапией: 85,7% (36/42) и 60,9% (25/41), соответственно, что говорит об улучшении состояния пациентов, исчезновении одышки и дыхательной недостаточности, что способствует уменьшению рисков развития осложнений COVID-19.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с уровнем с СРБ <10 мг/л к Визитам 2 и 3 не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. Стоит отметить, что в отличие от пациентов, получавших стандартную терапию, более чем у 50% пациентов, получавших препарат гексапептида сукцинат, уже к 5 дню терапии наблюдалось снижение показателя СРБ <10 мг/л. Следует подчеркнуть, что более чем у 90% пациентов, получавших препарат в ингаляционной форме к окончанию терапии было достигнуто снижение СРБ до нормальных значений, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата, уменьшении последствий системной гипериммунной реакции, снижении выраженности острого повреждения тканей, об уменьшении рисков развития осложнений COVID-19 и улучшении прогноза заболевания.

Среднее значение ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) степени поражения легких по данным КТ на Визите 4 в группе препарата гексапептида сукцината (в/м) составило $0,73 \pm 0,57$; в группе препарата гексапептида сукцината (ингаляционно) – $0,73 \pm 0,57$; в группе стандартной терапии – $0,79 \pm 0,61$.

Оценка степени поражения легких по данным КТ показала, что терапия препаратом гексапептида сукцинат приводит к значимому улучшению состояния легких по данным КТ, вплоть до полного исчезновения симптомов заболевания. Следует отметить, что по результатам внутригруппового анализа степени поражения легких, в отличие от группы стандартной терапии, в обеих группах препарата гексапептида сукцината было установлено статистически значимое различие между моментом скрининга пациентов в исследовании и 15–16 днем терапии ($p<0,0001$), что свидетельствует о наличии положительной динамики течения заболевания –

уменьшение степени поражения легких в группе исследуемого препарата, как при внутримышечном, так и при ингаляционном введении. Следовательно, применение исследуемого препарата способствует восстановлению поврежденных тканей легких, в том числе, эпителиальных клеток альвеол.

В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ на протяжении 2 дней подряд к Визиту 4 были выявлены статистически значимые различия между группой препарата гексапептида сукцината (в/м) и группой стандартной терапии ($p=0,0260$). Следует отметить, что к моменту окончания терапии, более 90% в группе исследуемого препарата достигли нормализации показателя оксигенации, что свидетельствует об уменьшении рисков развития осложнений COVID-19 и улучшении прогноза. Таким образом, применение гексапептида сукцината снижает выраженность диффузного альвеолярного повреждения ткани легких, что способствует предупреждению развития фиброза легких и нормализует вентиляционную функцию легких.

Дополнительные исследуемые параметры

В результате сравнения показателей биохимического анализа крови были выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 3 на Визите 2 по показателю «ЛДГ» ($p=0,016$). В группе исследуемого гексапептида сукцината, ингаляционное введение на Визите 2 наблюдались снижение показателя ЛДГ, причем значения этого фермента были ниже по сравнению с группой стандартной терапии, что может свидетельствовать о более выраженном уменьшении степени повреждения и восстановлении поврежденных тканей, в том числе, эпителиальных клеток альвеол, улучшении энергетического обмена в клетках и улучшении функции мембран клеток. Кроме того, в группах, получавших терапию исследуемым соединением, наблюдалось снижение таких показателей, как СОЭ, СРБ, ИЛ-6, Д-димер, лактат, триглицериды, что также подтверждает его противовоспалительное действие.

Оценка безопасности

Частота пациентов с зарегистрированными случаями НЯ/СНЯ составила 7,69% (24/312). Всего у 24 пациентов отмечалось 30 НЯ (табл. 4). При этом, развитие НЯ, в т.ч. 3 СНЯ, в большинстве случаев было обусловлено анамнезом пациента (ожирение, бронхиальная астма, сердечная недостаточность) и не было связано с приемом исследуемого препарата.

В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии. В группах исследуемого препарата

большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с развитием НЯ в группах исследуемого препарата зарегистрировано не было. По оценке врачей-исследователей, у пациентов отмечалась хорошая переносимость исследуемого препарата.

При анализе данных частоты случаев перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, применения ВПО, НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО, развития ОРДС, статистически значимые различия между исследуемыми группами выявлены не были.

Таким образом, оценка безопасности проводимой терапии говорит о положительном профиле «польза/риск» в отношении лекарственного препарата Амбервин® Пульмо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости применения препарата Амбервин® Пульмо, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и раствора для ингаляций у пациентов, госпитализированных с COVID-19» показали, что терапия исследуемым препаратом, как при внутримышечном, так и при ингаляционном введении, обеспечивала ускорение выздоровления

вплоть до полного отсутствия признаков заболевания более, чем у 80% госпитализированных пациентов с COVID-19. К окончанию курса терапии препаратом гексапептида сукцинатом, более 60% пациентов соответствовали критериям выписки из стационара и могли продолжить лечение в амбулаторных условиях, что снижает нагрузку на систему здравоохранения и подтверждает целесообразность применения исследуемой терапии. Важно отметить, что 70% пациентов в группе ингаляционного введения и 80% в группе внутримышечного введения исследуемого препарата имели сопутствующие заболевания (в основном гипертензию и ожирение), которые являются факторами риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения. Применение препарата способствовало восстановлению поврежденных тканей легких, в том числе, эпителиальных клеток альвеол, нормализация оксигенации, исчезновение одышки и уменьшение продолжительности симптомов заболевания по сравнению со стандартной терапией. В результате сравнительного анализа нежелательных явлений по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии. По оценке врачей-исследователей, исследуемый препарат характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста;
О.А. Радаева – разработка дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста;
К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, редактирование текста, анализ литературных источников; П.А. Белый – разработка дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста;
В.Ф. Павелкина – сбор источников, обработка данных, написание статьи; Н.А. Пятаев – сбор источников, обработка данных, написание статьи; А.Ю. Иванова – реализация дизайна исследования, обработка данных;
Г.В. Родоман – реализация дизайна исследования, обработка данных; Н.Э. Костина – реализация дизайна исследования, обработка данных; В.Б. Филимонов – реализация дизайна исследования, обработка данных;
Е.Н. Симакина – реализация дизайна исследования, обработка данных; Д.А. Быстрицкий – реализация дизайна исследования, обработка данных; А.С. Агафьина – реализация дизайна исследования, обработка данных; К.Н. Корянова – сбор источников, обработка данных, написание статьи;
Д.Ю. Пушкарь – разработка и реализация дизайна исследования, обработка данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булгаков С.А. Агонисты опиатных рецепторов в гастроэнтерологической практике // Доказательная гастроэнтерология. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 14–18. DOI:10.17116/dokgastro201541-214-18
2. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A., Morris H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity // Nature. – 1975. – Vol. 258, No. 5536. – P. 577–580. DOI:10.1038/258577a0

3. Goldstein A., Lowney L.I., Pal B.K. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 1971. – Vol. 68, No. 8. – P. 1742–1747. DOI:10.1073/pnas.68.8.1742
4. Petrocelli G., Pampanella L., Abruzzo P.M., Ventura C., Canaider S., Facchin F. Endogenous Opioids and Their Role in Stem Cell Biology and Tissue Rescue // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 7. – Art. ID: 3819. DOI:10.3390/ijms23073819
5. Fricker L.D., Margolis E.B., Gomes I., Devi L.A. Five Decades of Research on Opioid Peptides: Current Knowledge and Unanswered Questions // *Mol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 98, No. 2. – P. 96–108. DOI:10.1124/mol.120.119388
6. Kibaly C., Xu C., Cahill C.M., Evans C.J., Law P.Y. Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2019. – Vol. 20, No. 1. – P. 5–18. DOI:10.1038/s41583-018-0092-2
7. Eisenstein T.K. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. ID:2904. DOI:10.3389/fimmu.2019.02904
8. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 103–112. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112
9. Шлозников Б.М., Лихванцев В.В., Кузнецов А.Ю., Перетрухин А.И., Тверской А.Л., Мачулин А.В., Гринько А.Н. Даларгин – основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии // *Анестезиология и реаниматология*. – 1989. – № 4. – С. 21–25.
10. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Кузнецов А.Ю., Перетрухин А.И., Какурин Ф.Ф., Гринько А.Н. Сравнительные аспекты применения Даларгина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца // *Анестезиология и реаниматология*. – 1992. – № 4. – С. 23–28.
11. Sharp B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling // *Brain Behav. Immun.* – 2006. – Vol. 20, No. 1. – P. 9–14. DOI:10.1016/j.bbi.2005.02.002
12. Гейн С.В. Опиоидергическая регуляция иммунных реакций. Молекулярная медицина. – 2010. – Т. 4. – С. 17–21.
13. Franchi S., Moretti S., Castelli M., Lattuada D., Scavullo C., Panerai A.E., Sacerdote P. Mu opioid receptor activation modulates Toll like receptor 4 in murine macrophages // *Brain Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, No. 3. – P. 480–488. DOI:10.1016/j.bbi.2011.12.010
14. Brejchova J., Holan V., Svoboda P. Expression of Opioid Receptors in Cells of the Immune System // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 315. DOI:10.3390/ijms22010315
15. Забродин О.Н. К норадренергическому компоненту механизмов стресс-лимитирующего и заживляющего эффектов Даларгина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 61–66. DOI:10.17816/RCF14461-66
16. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Башкина О.А., Андреева Л.А., Мясоєдов Н.Ф., Тюренков И.Н., Караулов А.В. Нейропептидная регуляция иммунитета // *Иммунология*. – 2018. – Т. 39, № 5–6. – С. 326–336. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-326-336
17. Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A., Assas B.M. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines // *Open Biol.* – 2020. – Vol. 10, No. 9. – P. 200160. DOI:10.1098/rsob.200160
18. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, No. 6. – P. 607–613. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.037
19. Chen R., Lan Z., Ye J., Pang L., Liu Y., Wu W., Qin X., Guo Y., Zhang P. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 589095. DOI:10.3389/fimmu.2021.589095
20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1033–1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
21. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, No. 19. – P. 1904–1905. DOI:10.1056/NEJMc1711824
22. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Пономарева А.В., Акинчиц А.Н., Кулакова И.С., Горбатенко В.С. Механизмы развития цитокинового шторма при covid-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии // *Фармация и фармакология*. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 380–391. DOI:10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
23. Земсков Д.Н., Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Белый П.А., Семенова Е.В., Ширманкина М.В., Корянова К.Н. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 // *Фармация и фармакология*. – 2022. – Т. 10, № 5. – С. 432–445. DOI:10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
24. Парахонский А.П. Регуляция иммунного ответа опиоидными пептидами // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 10 – С. 77–78.
25. Патент № 2728939 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/08, А61Р 31/14. Применение даларгина для производства средств лечения коронавирусной инфекции COVID-19: № 2020113639: заявл. 16.04.2020: опубл. 03.08.2020 / В.А. Виноградов, В.И. Скворцова, В.Н. Каркищенко [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).
26. Украинская Л.А., Васильева Л.С. Ограничение стресс-индуцированной альтерации легких путем активации стресс-лимитирующих систем // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2002. – Т. 31, № 2. – С. 28–29.
27. Балачевский Б.В., Курзанов А.Н., Славинский А.А. Даларгин-индуцируемая модуляция функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 5. – С. 75–77.

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Радаева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Павелкина Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-9582-9986. E-mail: pavelkina@rambler.ru

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Иванова Анастасия Юрьевна – врач-кардиолог, ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России; врач-анестезиолог ГБУ «Областная клиническая больница», г. Рязань. ORCID ID: 0000-0002-4112-5382. E-mail: Nastya_doctor@list.ru

Родоман Григорий Владимирович – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. ORCID ID: 0000-0001-6692-1425 E-mail: generalsurgery24@mail.ru

Костина Наталья Эдуардовна – заведующая отделением пульмонологии, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж. ORCID ID: 0000-0002-5128-5005. E-mail: nata166k@yahoo.com

Филимонов Виктор Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2199-0715. E-mail: filimonov1974@mail.ru

Симакина Елена Николаевна – врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением ОБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

Быстрицкий Дмитрий Алексеевич – специалист организационно-методического отдела Департамента здравоохранения г. Москвы по инфекционным болезням, врач-инфекционист, врач-методист, заведующий отделением по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID ID: 0000-0001-9253-9684. E-mail: bistritskiyda@ikb1.ru

Агафьина Алина Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинических исследований Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», г. Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0003-2598-4440. E-mail: a.agafina@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-6096-5723. E-mail: pushkardm@mail.ru