

Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцинат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование

С.Н.Авдеев^{1,2}, Л.А.Балыкова³, Т.И.Чудиновских⁴, Н.Э.Костина⁵, Н.М.Селезнева³, Р.С.Козлов⁶, И.В.Гостева⁷, М.Ю.Зайцев⁸, А.В.Таганов⁹✉, Н.Ю.Пшеничная^{9,10}, О.А.Ахвердова¹¹, К.Н.Корянова^{9,11}, Е.С.Мищенко¹¹, К.Я.Заславская³, В.С.Щербакова¹², П.А.Белый¹³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, 68

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 610998, Россия, Киров, ул. Карла Маркса, 112

⁵ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области: 394066, Россия, Воронеж, Московский просп., 151

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы: 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, 2 / 44

⁸ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428017, Россия, Чебоксары, Московский просп., 47

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

¹⁰ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3А

¹¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 357532, Россия, Пятигорск, просп. Калинина, 11

¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В настоящее время актуален поиск новых методов лечения внебольничной пневмонии (ВП). В связи с этим поиск новых терапевтических решений, включая применение инновационных препаратов с выраженным противовоспалительными, антиоксидантными и регенерирующими свойствами, способствующими в составе комплексной терапии предотвращать повреждения легких и минимизировать осложнения, являются особенно востребованными. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения гексапептида сукцинат (тироэил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат – препарат Амбервин® Пульмо (АП), ООО Промомед Рус, Россия) у госпитализированных пациентов с ВП. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 208$), госпитализированные с ВП, рандомизированные на 2 группы. На фоне стандартной терапии в течение 10 суток пациенты 1-й группы ($n = 104$) получали препарат АП в форме ингаляций в дозе 11,6 мг 1 раз в сутки; пациенты 2-й группы ($n = 104$) получали плацебо в форме ингаляций 1 раз в сутки. Оценка назначенной терапии проводилась по первичным и вторичным критериям эффективности и критериям безопасности. **Результаты.** Клиническое излечение к Визиту 5 (день 10) отмечено у 57 (54,81 %)

из 104 пациентов, получавших АП (1-я группа), в группе плацебо – у 35 (36,08 %) из 97. Среднее значение времени (Mean \pm SD) в сутки до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара в группе получавших АП составило $2,54 \pm 0,89$ суток, в группе плацебо – $3,38 \pm 1,64$ суток. Статистически значимые преимущества применения АП по сравнению с получавшими плацебо в отношении остальных вторичных точек также свидетельствует о высокой эффективности применяемой терапии. По результатам проведенного анализа продемонстрирован благоприятный профиль безопасности АП. Новых данных по безопасности применения АП, которые повлияли бы на изменение профиля его безопасности, не выявлено. **Заключение.** У пациентов, получавших АП, в отличие от группы плацебо, уже на 3-и сутки терапии нормализовалась температура тела, наблюдалось облегчение симптомов заболевания, таких как кашель, отделение мокроты, головная боль, слабость, ночное потоотделение, озноб. На фоне приема АП показано снижение потребности в применении антибактериальных препаратов и уменьшение рисков развития осложнений ВП. По результатам проведенного клинического исследования доказана клиническая эффективность и фармакоэкономическая обоснованность терапии гексапептида сукцинатом.

Ключевые слова: гексапептида сукцинат, тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат, эффективность, безопасность, внебольничная пневмония.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Клиническое исследование проводилось при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

Этическая экспертиза. Данное клиническое исследование было одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации (рандомизированное контролируемое исследование № 552 от 27.11.24), а также Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 370 от 15.10.24). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

® Авдеев С.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Авдеев С.Н., Балыкова Л.А., Чудиновских Т.И., Костина Н.Э., Селезнева Н.М., Козлов Р.С., Гостева И.В., Зайцев М.Ю., Таганов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ахвердова О.А., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Белый П.А. Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцинаты у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 814–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831

Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Larisa A. Balykova³, Tatyana I. Chudinovskikh⁴, Natalia E. Kostina⁵, Natalia M. Selezneva³, Roman S. Kozlov⁶, Irina V. Gosteva⁷, Maxim Yu. Zaytsev⁸, Alexey V. Taganov⁹✉, Natalia Yu. Pshenichcnaya^{9, 10}, Olga A. Achverdova¹¹, Ksenia N. Koryanova^{9, 11}, Ekaterina S. Mishchenko¹¹, Kira Ya. Zaslavskaya³, Victoria S. Shcherbakova¹², Petr A. Belyy¹³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sehenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orehovyy bul'var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Bolshevikskaya 68, Saransk, 430005, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Karla Marks 112, Kirov, 610027, Russia

⁵ Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, Ministry of Health of the Voronezh region: Moskovskiy prospekt 151, Voronezh, 394066, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

⁷ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov” Moscow City Department of Healthcare: ul. Salyama Adilya 2/44, Moscow, 123423, Russia

⁸ Budgetary Institution of the Chuvash Republic “Emergency Medical Care Hospital” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic: Moskovskiy prospekt 47, Cheboksary, 428017, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

¹⁰ Federal Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Epidemiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Novogireevskaya 3A, Moscow, 111123, Russia

- ¹¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prospekt Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532, Russia
- ¹² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 4, Tver', 170100, Russia
- ¹³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

The search for treatment methods for community-acquired pneumonia (CAP) is currently urgent. Therefore, the search for new therapeutic solutions, including the use of innovative drugs with pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and regenerative properties that help prevent lung damage and minimize complications when used as part of combination therapy, is in high demand. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate (Amberwin® Pulmo (AP), Promomed Rus LLC, Russia) in hospitalized patients with CAP. **Methods.** The study included 208 patients hospitalized with CAP and randomized into 2 groups. Along with standard therapy, patients in group 1 ($n = 104$) received tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate by inhalation for 10 days at a dose of 11.6 mg once daily; group 2 ($n = 104$) received placebo by inhalation once daily. The prescribed therapy was assessed according to primary and secondary efficacy and safety endpoints. **Results.** Clinical cure by Visit 5 (day 10) was observed in 57 (54.81%) of 104 patients receiving AP (Group 1) and in 35 (36.08%) of 97 patients in the placebo group. The mean time (\pm SD, per day) to achieving the criteria of clinical stability or discharge from the hospital was 2.54 ± 0.89 days in the AP group and 3.38 ± 1.64 days in the placebo group. Statistically significant advantages of AP over placebo in other secondary endpoints also indicate the high efficacy of the therapy. The analysis demonstrated a favorable safety profile of the study drug. No new data on the safety of AP that would affect the change in its safety profile were identified. **Conclusion.** In patients receiving tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate, compared to the placebo group, body temperature normalized as early as the third day of therapy, and the symptoms improved, including cough, sputum production, headache, weakness, night sweats, and chills. The use of AP was associated with reduced need for antibacterial medications and lower risk of developing complications of CAP. The results of the clinical trial demonstrated the clinical efficacy and pharmacoeconomic feasibility of hexapeptide succinate therapy.

Key words: hexapeptide succinate, tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate, efficacy, safety, community-acquired pneumonia.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The clinical trial was conducted with the support of Promomed Rus LLC. The sponsor had no influence on the selection of material for publication, analysis, or interpretation of the data.

Ethical review. This clinical trial was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (randomized controlled trial No.552 dated November 27, 2024) and by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from meeting minutes No.370 dated October 15, 2024). Voluntary informed consent was obtained from all patients to participate in the study.

© Avdeev S.N. et al., 2025

For citation: Avdeev S.N., Balykova L.A., Chudinovskikh T.I., Kostina N.E., Selezneva N.M., Kozlov R.S., Gosteva I.V., Zaytsev M.Yu., Taganov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Achverdova O.A., Koryanova K.N., Mishchenko E.S., Zaslavskaya K.Ya., Shcherbakova V.S., Belyy P.A. Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 814–831 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из основных причин госпитализации и смертности, а также накладывает значительное бремя расходов на систему здравоохранения, что связано в первую очередь с необходимостью госпитализации и длительным периодом временной нетрудоспособности пациентов [1]. Поскольку течение заболевания варьируется от легкого, поддающегося амбулаторному лечению, до тяжелого, при котором требуется лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ранняя диагностика и определение соответствующего уровня медицинской помощи важны для улучшения долгосрочных результатов [2–5].

ВП является распространенным заболеванием, частота госпитализации при котором у пациентов в возрасте 65 лет и старше составляет около 2 % и связана с 30-дневной смертностью у 6 % госпитализированных пациентов. В исследованиях, проведенных до пандемии COVID-19 (*COronaVIrus Disease 2019*), бактериальные возбудители были идентифицированы у 11 %, вирусный возбудитель – у 23 %, отсутствие возбудителя любой этиологии – у 62 % пациентов [6].

Согласно клиническим рекомендациям, внебольничной считается пневмония, развивающаяся вне стационара, либо диагностированная в первые 48 ч с момента госпитализации. В перечень потенциальных возбудителей ВП включены > 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila*. Существенное влияние на этиологическую структуру ВП как на уровне отдельных населенных пунктов и регионов, так и глобально, могут вносить эпидемические вспышки и пандемии. Примером является пандемия инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), сезонные эпидемические вспышки гриппа, локальные эпидемические вспышки инфекций, вызванных отдельными возбудителями, такими как *L. pneumophila*, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (*Middle East Respiratory Syndrome – MERS*) и др.¹

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Пневмония (внебольничная). 2025. Доступно на: https://cr.minsdrav.gov.ru/view-cr/714_2

Следует отметить, что для атипичной ВП характерны утомляемость, лихорадка и снижение аппетита. Указанные симптомы более выражены у пациентов, инфицированных *Chlamydia psittaci pneumoniae*, тогда как кашель и выделение мокроты являются основными проявлениями *M. pneumoniae*. Плевральный выпот чаще встречается у пациентов, инфицированных *C. psittaci pneumoniae*. Кроме того, у этих пациентов также наблюдается усиление воспалительных реакций и снижение иммунитета [7].

По данным российских эпидемиологических исследований также показан высокий уровень заболеваемости ВП. У взрослого населения показатель колеблется в широком диапазоне в зависимости от возраста и составляет 1–11,6 % среди лиц молодого и среднего возраста и 25–44 % – для старших возрастных групп [8].

Антибактериальные препараты (АБП) являются «краеугольным камнем» лечения ВП, но роль дополнительной терапии, включая глюкокортикоиды (ГКС) и иммуномодуляторы, остается не до конца определенной. При комплексном ведении ВП предполагается персонализированное лечение, реабилитация после острого эпизода, рутинный скрининг сердечно-сосудистой системы и усиление профилактических мер (вакцинация). Следует отметить, что развитие прецизионной медицины, интеграция диагностики и индивидуально подобранной терапии позволит улучшить результаты и снизить глобальное бремя ВП^{2,3} [9].

Тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин является сильным основанием и используется в форме фармацевтически приемлемых для организма солей. Впервые роль опиоидных энкефалинов описана в работе *R. Miller et al.* (1978) [10], а с 1988 г. препарат в виде диацетата рассматривался к применению в качестве противовозенного средства.

Регуляторные пептиды характеризуются широким диапазоном терапевтического действия, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью вследствие наличия в их составе природных аминокислот, обладают высокой селективностью действия. В результате продолжается поиск их возможного применения при различных заболеваниях [11].

В настоящее время уже имеются убедительные данные, позволяющие определить терапевтический потенциал, основанный на механизме действия и клинической целесообразности применения солей тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в комплексной терапии ВП [12].

В 2022 г. разработан и зарегистрирован лекарственный препарат Амбервин® Пульмо (АП) (ООО Промомед Рус, Россия) (РУ № ЛП-008604 от 07.10.22⁴, патент № ЕА038010), содержащий тирозил-Д-ала-

нил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат (гексапептида сукцинат).

Препарат оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез в легких и тормозя поступление в системный кровоток одного из основных провоспалительных медиаторов – интерлейкина (IL)-6, а также других провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), белок HMGB1) и повышая образование цитокинов IL-10 и фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF), оказывающих противовоспалительное действие и повышающих защитные силы организма. Являясь аналогом лей-энкефалина, лекарственный препарат 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 осложнений [13].

Рассматриваемый препарат за счет включенного в структуру гексапептида, фрагмента янтарной кислоты, проявляет антиоксидантные, антигипоксические свойства, в т. ч. в альвеолярных клетках легочной ткани, эпителиальных клетках средних и верхних отделов дыхательной системы, ингибирует перекисное окисление липидов, улучшает структуру и функции мембран клеток, снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, повышает резистентность организма к различным повреждающим факторам [13]. Расчет выборки основывался на данных исследования III фазы эффективности и безопасности препарата цефтаролин по сравнению с цефтриаксоном при лечении взрослых пациентов с ВП [14]. По данным исследования, частота клинического излечения среди пациентов составляла 74,6 и 67,1 % для групп цефтаролина и цефтриаксона соответственно.

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

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат, тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат) у госпитализированных пациентов с ВП.

² Приказ Минздрава СССР от 09.06.86 № 465 «О разрешении к медицинскому применению». Доступно на: https://lawrussia.ru/texts/legal_310/doc310a781x192.htm

³ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Даларгин. Доступно на: <https://grls.rosmiinzdav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&Tra deNmR=%d0%94%d0%b0%d0%bb%d0%b0%d1%80%d0%b3%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c6&pageSiz=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

⁴ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Амбервин® Пульмо. Доступно на: https://grls.mizdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=039759a5-b237-4329-9b3f-000ff9292fcf

Препарат выпускается в лекарственной форме «лиофилизат» для приготовления раствора для внутримышечного введения и раствора для ингаляций.

Материалы и методы

Выполнено простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование III фазы, включавшее в себя следующие этапы:

- скрининг – ≤ 1 суток;
- рандомизация – ≤ 1 суток;
- терапия – ≤ 10 суток;
- наблюдение – ≤ 7 суток.

Длительность участия пациента в исследовании составила ≤ 19 суток. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

Исследование выполнено в период с 24.12.24 по 04.07.25 в 12 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Выбор популяции и критериев для оценки первичной конечной точки основан на рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration – FDA*, 2020) по исследованиям лекарственных препаратов для лечения пневмонии⁵ и отечественных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Пневмония (внебольничная)» (2024)⁶. В соответствии с рекомендациями руководства Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH E9*)⁷ для насто-

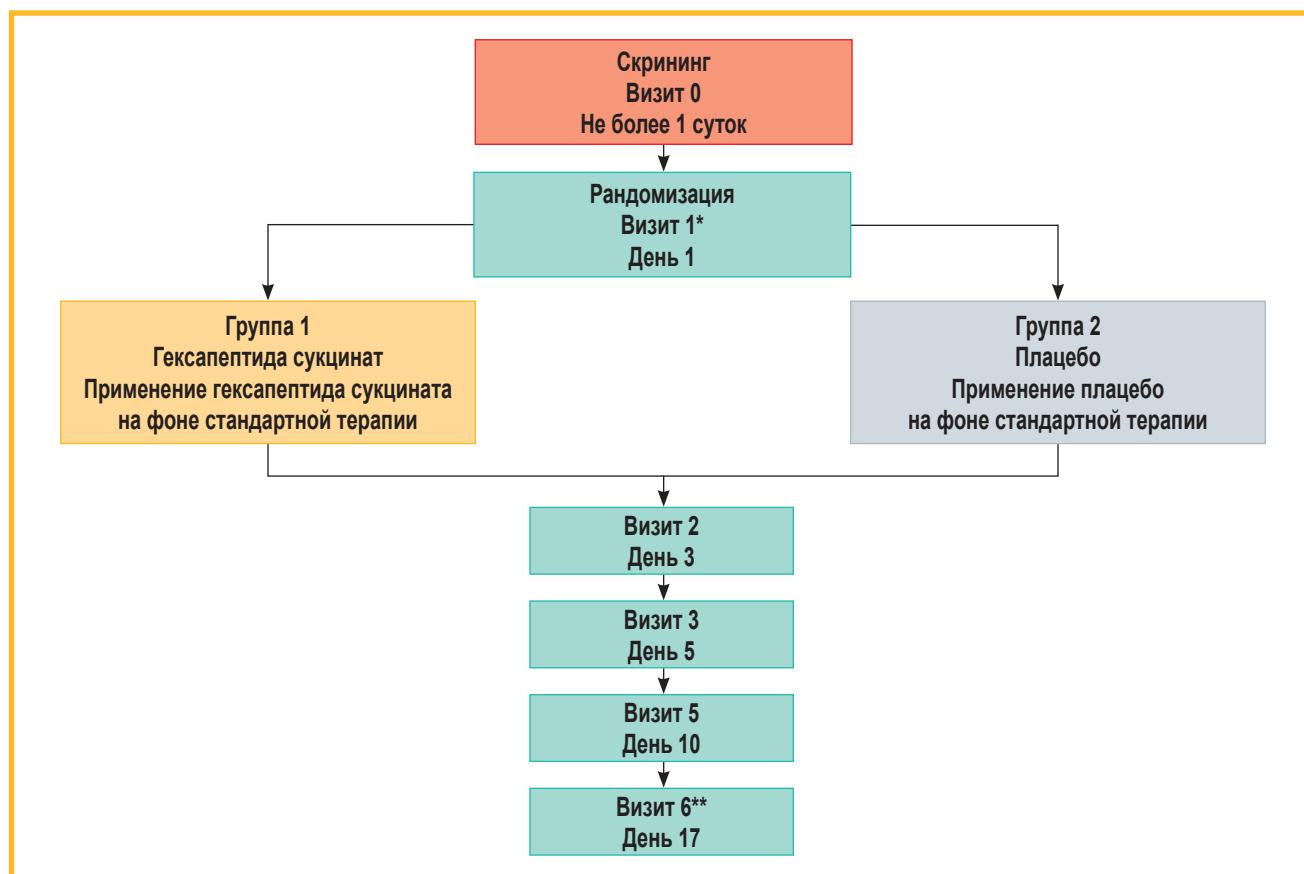


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования

Примечание: SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом; * – Визит 1 может совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадают, то физикальный осмотр, оценка основных жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением уровня насыщенности крови кислородом повторно не проводятся, оценка критериев включения и невключения проводится непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оцениваются после применения препарата; ** – Визит может быть проведен посредством телефонного звонка.

Figure 1. Study design flowchart

Note: * – Visit 1 may coincide with Visit 0. If Visit 1 and Visit 0 coincide, physical examination, vital sign assessment, concomitant medication recording, and pulse oximetry with blood oxygen saturation measurement will not be repeated. Inclusion and exclusion criteria will be assessed immediately before randomization, and withdrawal criteria will be assessed after drug administration; ** – The visit may be conducted via telephone call.

⁵ U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2020. Доступно на: <https://www.fda.gov/media/75149/download>

⁶ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. 2024. Доступно на: http://disuria.ru/_ld/l6/1646_kr24J13-J18MZ.pdf

⁷ European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. Scientific guideline. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>

ящего исследования превосходства основной анализ первичного параметра эффективности проводился в популяции пациентов с назначенным лечением (*intention to treat population* – ITT), также проведен дополнительный анализ в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (*Per Protocol* – PP).

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия (информационного листка пациента) на участие в клиническом исследовании;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–65 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия (информационного листка пациента);
- установленный диагноз ВП: развитие заболевания вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации;
- наличие у пациента рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
- наличие у пациента по крайней мере 2 клинических симптомов и признаков (остро возникшая лихорадка в начале заболевания ($t > 38,0^{\circ}\text{C}$);
- кашель с мокротой;
- объективные признаки (отставание пораженной стороны грудной клетки при дыхании, усиление голосового дрожания, укорочение (притупление) перкуторного звука над пораженным участком легкого, появление бронхиального дыхания, наличие фокуса мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхопаркии; лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ и / или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$));
- потребность в терапии ВП в условиях стационара;
- согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 мес. после его окончания.

В исследовании могли принять участие: женщины, предъявившие отрицательный тест на беременность и использующие надежные средства контрацепции, неспособные к деторождению (в анамнезе – гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза > 1 года) или мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов АП, АБП;
- препятствия или невозможность выполнения внутримышечных / внутривенных инъекций и / или ингаляций;
- артериальная гипотензия (снижение артериального давления $< 100 / 60$ мм рт. ст.) на момент скрининга и / или наличие гипотонических кризов в анамнезе;
- необходимость в проведении лечения пневмонии в ОРИТ на момент скрининга;
- оценка по шкале CRB-65 ≥ 3 баллов на скрининге / рандомизации;
- наличие бронхоспазма на скрининге / рандомизации;

- признаки нозокомиальной пневмонии (развитие заболевания позже 48 ч пребывания в стационаре);
- применение АБП системного действия длительностью ≥ 2 дней, менее чем за 3 мес. до скрининга;
- доказанное или предполагаемое инфицирование атипичными или резистентными возбудителями (микоплазмы, хламидии, легионеллы, пневмококки, аспергиллы, синегнойная палочка, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, энтеробактерии, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и т. п.);
- положительный тест на наличие РНК / антигена SARS-CoV-2 на скрининге;
- перенесенный COVID-19 менее чем за 6 мес. до скрининга;
- наличие у пациента выраженной иммуносупрессии, включая инфекцию вирусом иммунодефицита человека, врожденные иммунодефициты, состояние после трансплантации донорских органов и тканей в анамнезе, а также применение химиотерапии и / или иммунодепрессантов в течение 6 нед. до начала скрининга;
- длительная терапия ГКС системного действия в фармакодинамических дозах (> 10 мг в сутки при расчете на преднизолон);
- доказанная или предполагаемая аспирация, обусловленная эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии;
- предшествующее пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, местах временного размещения беженцев;
- выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела $< 16,0 \text{ кг} / \text{м}^2$) на момент скрининга;
- хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого и крайне тяжелого течения и / или бронхиальная астма (БА), при которых требуется терапия ингаляционными и / или системными ГКС);
- муковисцидоз, бронхэктазы, туберкулез в анамнезе;
- заболевания / состояния, характеризуемые постоянной продукцией гнойной мокроты;
- полное или неполное сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов, в т. ч. в анамнезе;
- язвенный колит, болезнь Крона;
- эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- кровотечение или перфорация язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (*New York Heart Association* – NYHA) на момент скрининга;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- нарушение функции печени (не менее чем троекратное превышение верхней границы нормы (ВГН) уровня аспартатаминотрансферазы и / или аланинаминотрансферазы и / или общего билирубина $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга;

- нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации по расчетной формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* < 45 мл / мин) или потребность в диализе на момент скрининга;
- 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;
- эpileпсия в анамнезе;
- шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга;
- беременность пациентки или период грудного вскармливания;
- потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии;
- нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя);
- участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес. до включения в исследование;
- прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Критерии исключения из клинической части исследования (решение об исключении субъекта из исследования принимает врач-исследователь. Пациент должен быть выведен из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций):

- отказ пациента от участия в исследовании; появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании;
- потребность в смене > 1 АБП в период исследования;
- необходимость назначения или прием запрещенной терапии / процедур;
- ошибочное включение пациента, несоответствующего критериям включения и / или соответствующего критериям невключения;
- беременность пациентки;
- потеря контакта с участником исследования (после 3 документированных попыток связаться по телефону в течение 96 ч); другие административные причины.

В рамках клинического исследования пациенты с ВП, соответствовавшие всем критериям включения и не соответствовавшие ни одному из критериев невключения, были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1 : 1:

- пациенты 1-й группы ($n = 104$) получали препарат АП ингаляционно в дозе 11,6 мг 1 раз в сутки

на фоне стандартной терапии в течение 10 суток с помощью небулайзера до полного опустошения резервуара, в течение 10–40 мин);

- пациенты 2-й группы ($n = 104$) получали ингаляционно плацебо (натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9%-ный) 1 раз в сутки на фоне стандартной терапии в течение 10 дней с помощью небулайзера до полного опустошения резервуара, в течение 10–40 мин).

Применение АП / плацебо осуществлялось в условиях стационара.

Пациенты получали стандартную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации¹.

Процедуру скрининга прошли 209 пациентов, 208 из которых были рандомизированы на 2 группы. Во время проведения исследования из группы плацебо были исключены 7 пациентов по причине соответствия критерию исключения. Длительность участия пациента в исследовании составила ≤ 19 дней. Схема распределения пациентов по группам представлена на рис. 2.

Исходная характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Критерии оценки эффективности

Первичный критерий эффективности. Число пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10). Под клиническим излечением понималось соблюдение следующих условий:

- нормализация температуры (от 36,4 до 36,9 °C) в течение ≥ 48 ч;
- отсутствие симптомов интоксикации;
- частота дыхания < 20 в минуту (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9 / \text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$;
- отсутствие потребности в АБТ.

Вторичные критерии эффективности терапии (основные). Среди вторичных критериев эффективности терапии основными считались следующие:

- время (дни) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара (в зависимости от того, что наступило ранее);
- оценка пациентом симптомов заболевания по 4-балльной шкале оценки;
- число пациентов, у которых температура тела понизилась до субфебрильных цифр ($< 37,8$ °C) (для пациентов, у которых при рандомизации температура тела составляла $> 38,0$ °C) при 2 измерениях с интервалом 8 ч к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- изменение показателя насыщенности крови кислородом (SpO_2) к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10) относительно скрининга;
- изменение показателя С-реактивного белка (СРБ) к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10) относительно скрининга;

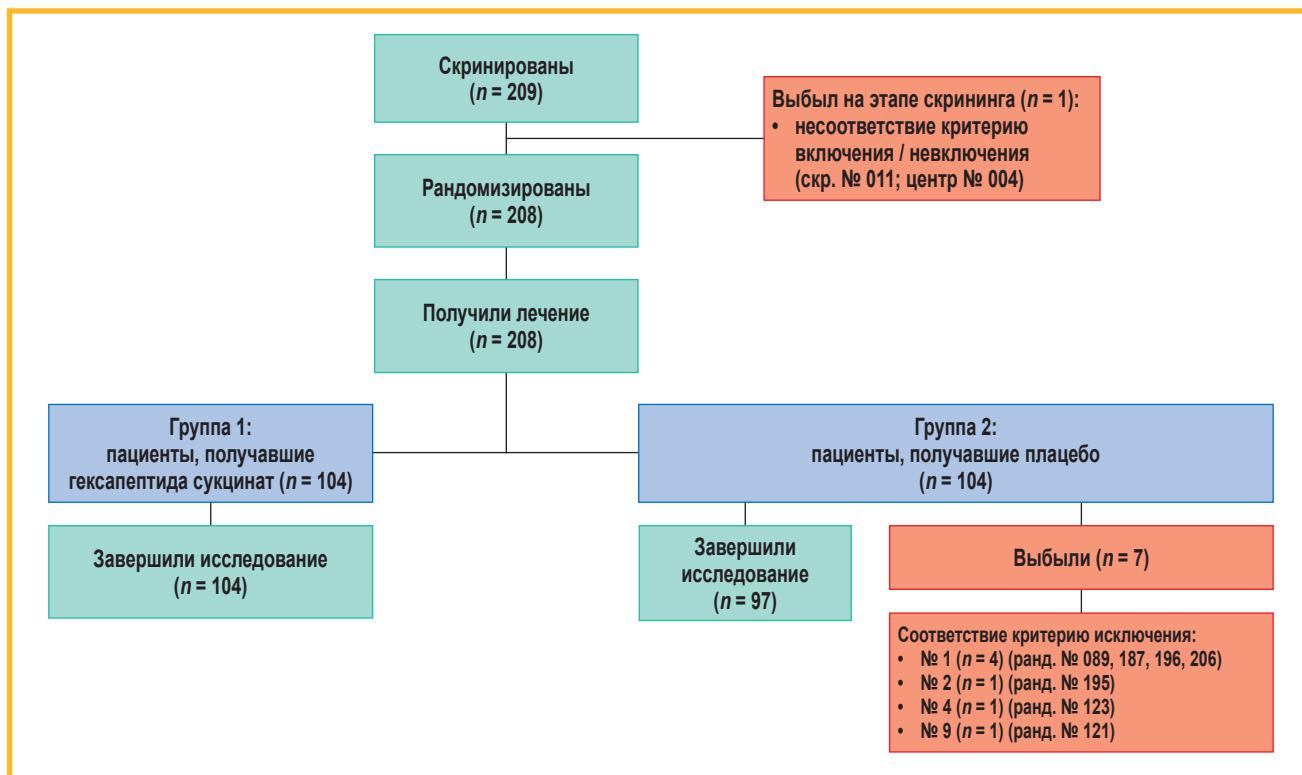


Рис. 2. Схема распределения пациентов по группам

Figure 2. Distribution of patients into the groups

Таблица 1
Исходная характеристика участников исследования
Table 1
Baseline characteristics of study participants

Показатель	Гексапептида сукцинат	Плацебо
Демографические и антропометрические данные		
Пол, n (%):		
• мужской	51 (49,04)	51 (49,04)
• женский	53 (50,96)	53 (50,96)
Средний возраст, годы, M ± SD	43,45 ± 11,90	44,05 ± 12,44
Масса тела, кг, M ± SD	80,10 ± 19,61	80,08 ± 16,21
Рост, см, M ± SD	171,98 ± 9,24	171,76 ± 8,88
Индекс массы тела, кг / м ² , M ± SD	26,92 ± 5,48	27,09 ± 4,80
Сопутствующие заболевания, n (%)	52 (50,00)	51 (49,04)

- число пациентов, которым потребовались искусственная вентиляция легких (ИВЛ), перевод в ОРИТ, продолжение лечения в стационарных условиях после 10 дней терапии;
- отсутствие осложнений ВП, при которых потребовалось лечение в стационарных условиях к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- число пациентов с отсутствием потребности в АБТ к Визитам 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10), Визитам 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- число пациентов с клинической неэффективностью к Визиту 5 (день 10) (под клинической неэффективностью понималось отсутствие достижения одного или нескольких условий клинического излечения);

- число пациентов с неопределенным исходом к Визиту 5 (день 10).

Оценка симптомов заболевания пациентом по шкале самооценки (в баллах) представлена в табл. 2.

Под неопределенным исходом понималось исключение пациента из исследования по причинам, не связанным с его состоянием (отказ от участия в исследовании, административные причины и т. д.).

Критерии оценки безопасности

Перечень параметров безопасности:

- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;

Таблица 2
Оценка симптомов заболевания пациентом по шкале самооценки*, баллы (Mean \pm SD)
Table 2
Patient's assessment of disease symptoms using the self-assessment scale*, points (Mean \pm SD)

Визит	Гексапептида сукцинат	Плацебо	<i>p</i>
Кашель			
Скрининг	2,10 \pm 0,43	2,09 \pm 0,46	0,9233
Визит 2 (день 3)	1,58 \pm 0,59	1,88 \pm 0,46	< 0,0001
Визит 3 (день 5)	1,07 \pm 0,53	1,47 \pm 0,60	< 0,0001
Визит 4 (день 7)	0,64 \pm 0,59	1,14 \pm 0,54	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,26 \pm 0,46	0,69 \pm 0,55	< 0,0001
Одышка			
Скрининг	0,63 \pm 0,71	0,84 \pm 0,73	0,0389
Визит 2 (день 3)	0,26 \pm 0,54	0,54 \pm 0,66	0,0005
Визит 3 (день 5)	0,15 \pm 0,41	0,30 \pm 0,54	0,0276
Визит 4 (день 7)	0,05 \pm 0,21	0,11 \pm 0,35	0,1363
Визит 5 (день 10)	0,03 \pm 0,22	0,03 \pm 0,17	0,6081
Отделение мокроты			
Скрининг	1,44 \pm 0,67	1,59 \pm 0,63	0,1527
Визит 2 (день 3)	0,98 \pm 0,64	1,45 \pm 0,65	< 0,0001
Визит 3 (день 5)	0,60 \pm 0,70	0,92 \pm 0,64	0,0004
Визит 4 (день 7)	0,34 \pm 0,58	0,57 \pm 0,59	0,0016
Визит 5 (день 10)	0,11 \pm 0,37	0,22 \pm 0,44	0,0193
Боль в грудной клетке			
Скрининг	0,43 \pm 0,75	0,45 \pm 0,71	0,6256
Визит 2 (день 3)	0,23 \pm 0,53	0,29 \pm 0,61	0,5365
Визит 3 (день 5)	0,10 \pm 0,38	0,20 \pm 0,51	0,0786
Визит 4 (день 7)	0,03 \pm 0,17	0,05 \pm 0,22	0,4139
Визит 5 (день 10)	0,01 \pm 0,10	0,01 \pm 0,10	0,9662
Мышечная боль			
Скрининг	0,56 \pm 0,72	0,55 \pm 0,75	0,8086
Визит 2 (день 3)	0,16 \pm 0,42	0,23 \pm 0,53	0,4204
Визит 3 (день 5)	0,07 \pm 0,25	0,11 \pm 0,38	0,4849
Визит 4 (день 7)	0,04 \pm 0,19	0,05 \pm 0,30	0,7980
Визит 5 (день 10)	0,01 \pm 0,10	0,02 \pm 0,14	0,5251
Головная боль			
Скрининг	0,63 \pm 0,78	0,81 \pm 0,85	0,1054
Визит 2 (день 3)	0,20 \pm 0,43	0,40 \pm 0,62	0,0174
Визит 3 (день 5)	0,13 \pm 0,37	0,14 \pm 0,38	0,8511
Визит 4 (день 7)	0,03 \pm 0,22	0,08 \pm 0,28	0,0427
Визит 5 (день 10)	0,01 \pm 0,10	0,03 \pm 0,17	0,2831
Озноб			
Скрининг	1,03 \pm 0,88	1,30 \pm 0,77	0,0182
Визит 2 (день 3)	0,23 \pm 0,47	0,55 \pm 0,68	0,0001
Визит 3 (день 5)	0,07 \pm 0,29	0,20 \pm 0,47	0,0152
Визит 4 (день 7)	0,01 \pm 0,10	0,01 \pm 0,10	0,9662
Визит 5 (день 10)	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,0182

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 823

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 822

Слабость			
Скрининг	1,95 ± 0,73	1,85 ± 0,70	0,2422
Визит 2 (день 3)	1,30 ± 0,70	1,59 ± 0,80	0,0038
Визит 3 (день 5)	0,86 ± 0,67	1,27 ± 0,71	< 0,0001
Визит 4 (день 7)	0,42 ± 0,55	1,05 ± 0,78	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,14 ± 0,43	0,60 ± 0,70	< 0,0001
Ночное потоотделение			
Скрининг	1,20 ± 0,95	1,09 ± 0,90	0,4415
Визит 2 (день 3)	0,56 ± 0,68	0,93 ± 0,81	0,0008
Визит 3 (день 5)	0,25 ± 0,46	0,44 ± 0,68	0,0609
Визит 4 (день 7)	0,05 ± 0,26	0,28 ± 0,54	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,03 ± 0,17	0,06 ± 0,24	0,2608
Сонливость			
Скрининг	0,63 ± 0,84	0,64 ± 0,77	0,6716
Визит 2 (день 3)	0,36 ± 0,57	0,53 ± 0,74	0,1447
Визит 3 (день 5)	0,19 ± 0,44	0,29 ± 0,48	0,0856
Визит 4 (день 7)	0,09 ± 0,28	0,13 ± 0,37	0,3805
Визит 5 (день 10)	0,03 ± 0,22	0,03 ± 0,17	0,6081
Беспокойство			
Скрининг	0,20 ± 0,47	0,25 ± 0,58	0,7652
Визит 2 (день 3)	0,09 ± 0,34	0,08 ± 0,31	0,9102
Визит 3 (день 5)	0,04 ± 0,19	0,05 ± 0,22	0,6572
Визит 4 (день 7)	0,03 ± 0,17	0,03 ± 0,17	0,9344
Визит 5 (день 10)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Тошнота			
Скрининг	0,06 ± 0,27	0,07 ± 0,30	0,6731
Визит 2 (день 3)	0,01 ± 0,10	0,04 ± 0,20	0,1526
Визит 3 (день 5)	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,14	0,1440
Визит 4 (день 7)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Визит 5 (день 10)	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,20	0,3051
Диарея			
Скрининг	0,03 ± 0,22	0,00 ± 0,00	0,1732
Визит 2 (день 3)	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,10	0,3051
Визит 3 (день 5)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Визит 4 (день 7)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	–
Визит 5 (день 10)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,1732

Примечание: * – PP-популяция (*Per Protocol*) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу.Note: *, PP-population (*Per Protocol*) – population of patients who completed the study according to the protocol.

- частота НЯ, связанных с применением АП / плацебо;
- частота серьезных НЯ, связанных с применением АП / плацебо;
- доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ;
- доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Общие методы статистического анализа. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения

статистических анализов и надлежащего документального оформления *StatSoft Statistica*, версия 13 (TIBCO Software Inc. *Statistica*, версия 13).

Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде было проведено тестирование отсутствия различий между группами при помощи критерия Манна–Уитни, критерий χ^2 . Для анализа эффективности использовали межгрупповое сравнение долей при помощи критерия χ^2 , разница в долях рассчитана по методу Ньюкомба–Вилсона. Для анализа частотных показателей проведено межгрупповое сравнение долей при помощи

двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия χ^2 в случае, если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли ≥ 5).

Для анализа количественных показателей использовался непараметрический метод анализа – критерий Манна–Уитни. Для сравнения порядковых величин был также использован критерий Манна–Уитни. Сравнение между группами проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены госпитализированные пациенты мужского и женского пола с ВП в возрасте от 18 до 65 лет включительно. Процедуры скрининга проведены у 209 пациентов, 208 из которых рандомизированы на 2 группы по 104 пациента в каждой.

Завершил исследование в соответствии с утвержденным протоколом (РР-популяция) 201 пациент:

- 104 – в группе препарата АП;
- 97 – в группе плацебо.

Оценка эффективности АП была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек.

Первичный критерий эффективности

В группе АП число пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10) составило 57 (54,81 %) из 104, в группе плацебо – 35 (36,08 %) из 97 (РР-популяция). Для доли пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10) в группе препарата АП 95%-ный доверительный интервал (ДИ) составил 0,4524; 0,6403, в группе плацебо 95%-ный ДИ – 0,2722; 0,4600. Разница в долях между группой препарата АП и группой плацебо составила 0,1873 (18,73 %). Для разницы в долях между группами 95%-ный ДИ – 0,0495; 0,3151. В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 были выявлены статистически значимые различия между группой препарата АП и группой плацебо (критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,0078$, т. е. $p < 0,05$). Выявленные по первичной конечной точке различия между группами имеют статистическую значимость ($p < 0,05$), и следовательно, гипотеза превосходства терапии препаратом АП над плацебо может считаться доказанной.

По завершении терапии АП у > 50 % пациентов нормализовались температура тела, частота дыхания, отсутствовали симптомы интоксикации, прекращалось выделение гнойной мокроты, улучшались показатели крови и отсутствовала необходимость в дальнейшей АБТ.

Вторичные критерии эффективности

Достижение клинической стабильности. Среднее значение времени (дни) до достижения критериев кли-

нической стабильности или выписки из стационара в группе АП (Mean \pm SD) составило $2,54 \pm 0,89$ дня, в группе плацебо (Mean \pm SD) – $3,38 \pm 1,64$ дня (РР-популяция). В результате сравнительного анализа времени (дни) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0001$).

Оценка симптомов пациентом. Симптомы заболевания были оценены пациентом по 4-балльной шкале:

- 0 – отсутствие симптома;
- 1 – легкая выраженнаяность симптома;
- 2 – умеренная выраженнаяность симптома;
- 3 – максимальная выраженнаяность симптома (см. табл. 2).

В результате сравнительного анализа баллов были выявлены статистически значимые различия по следующим симптомам:

- «Кашель» – уже с 3-го дня терапии на Визитах 2–5 ($p = < 0,0001$);
- «Одышка» – на Визите 2 ($p < 0,0005$), на Визите 3 ($p = 0,0276$);
- «Отделение мокроты» и «Слабость» – начиная с 3-го дня терапии, а также на Визитах 2–5;
- «Головная боль» – на Визите 2 ($p = 0,0174$), на Визите 4 ($p = 0,0427$);
- «Озноб» – на скрининге ($p = 0,0182$), на Визите 2 ($p = 0,0001$) и Визите 3 ($p = 0,0152$);
- «Ночное потоотделение» – с 3-го дня терапии (Визит 2), на Визитах 2–4 ($p < 0,0001$).

Оценка показателей изменения температуры тела до субфебрильных цифр (< 37,8 °C), SpO₂ и СРБ представлена в табл. 3.

Статистически значимые различия между группами обследуемых были выявлены, начиная с 3-го дня терапии, на Визите 2 ($p < 0,0001$) и Визите 3 ($p = 0,0088$). К Визиту 5 (день 10) доля пациентов со снижением температуры тела до субфебрильных цифр (< 37,8 °C) составила 100,00 % в обеих группах, сравнительный анализ не проводился. В результате сравнительного анализа среднего значения изменения SpO₂ были выявлены статистически значимые различия между группой препарата АП и группой плацебо на Визите 4 ($p = 0,0356$). В результате сравнительного анализа изменения СРБ статистически значимые различия были выявлены на Визите 2 ($p = 0,0365$) и Визите 3 ($p = 0,0282$). Уже на 3-и сутки терапии препаратом АП было достигнуто статистически значимое различие по сравнению с плацебо в отношении изменения показателя среднего значения уровня СРБ.

Потребность в АБТ представлена в табл. 4. К 7-му дню терапии в группе АП число пациентов, нуждающихся в АБТ, статистически значимо снизилось по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0041$), что важно с точки зрения снижения рисков развития резистентности к АБП и подтверждает эффективность и фармакоэкономическую целесообразность предложенной схемы терапии ВП.

Пациентам как группе АП, так и плацебо не потребовалось применение ИВЛ и / или перевод в ОРИТ, а также продолжение лечения в стационарных условиях после 10 дней терапии, отсутствовали осложнения

Таблица 3

Динамика изменений показателей температуры тела, насыщенности крови кислородом, С-реактивного белка*; баллы (Mean \pm SD)

Table 3

Changes in body temperature, blood oxygen saturation, and C-reactive protein*; score (Mean \pm SD)

Визит	Гексапептида сукцинат		Плацебо		p
Доля пациентов с температурой тела $> 38,0^{\circ}\text{C}$, n (%)					
t $> 38,0^{\circ}\text{C}$ при рандомизации*	39 (37,50 %) из 104		41 (39,42 %) из 104		0,7756
t $< 37,8^{\circ}\text{C}$:					
• Визит 2 (день 3)	34 (87,18 %) из 39		16 (39,02 %) из 41		< 0,0001
• Визит 3 (день 5)	38 (97,44 %) из 39		32 (78,05 %) из 41		0,0088
• Визит 4 (день 7)	39 (100,0 %) из 39		38 (92,68 %) из 41		0,0851
• Визит 5 (день 10)	39 (100,00 %) из 39		41 (100,0 %) из 41		–
Изменение показателя SpO ₂	SpO ₂ , %	Δ SpO ₂	SpO ₂ , %	Δ SpO ₂	
Скрининг	96,31 \pm 1,11	–	96,05 \pm 1,07	–	0,2151
Визит 2 (день 3)	96,95 \pm 0,94	1,14 \pm 1,25	96,59 \pm 1,06	0,91 \pm 0,98	0,4727
Визит 3 (день 5)	97,45 \pm 0,88	1,55 \pm 1,30	96,96 \pm 1,07	1,24 \pm 1,02	0,1655
Визит 4 (день 7)	97,86 \pm 0,82	1,72 \pm 1,39	97,29 \pm 1,11	1,68 \pm 1,08	0,0356
Визит 5 (день 10)	98,03 \pm 0,78	0,64 \pm 1,03	97,73 \pm 0,92	0,54 \pm 0,85	0,7381
Изменение показателя СРБ	СРБ, мг / л	Δ СРБ	СРБ, мг / л	Δ СРБ	
Скрининг	46,03 \pm 57,38	–	38,72 \pm 46,39	–	
Визит 2 (день 3)	22,11 \pm 28,03	-24,43 \pm 41,54	21,99 \pm 27,94	-16,72 \pm 30,79	0,0365
Визит 3 (день 5)	12,83 \pm 16,33	-33,63 \pm 49,65	14,31 \pm 19,82	-24,41 \pm 37,80	0,0282
Визит 4 (день 7)	8,46 \pm 9,66	-38,62 \pm 54,43	8,56 \pm 13,35	-30,15 \pm 42,47	0,1633
Визит 5 (день 10)	5,56 \pm 8,58	-40,93 \pm 56,84	5,06 \pm 5,64	-33,65 \pm 44,18	0,2491

Примечание: SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; * – PP-популяция (Per Protocol) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу.

Note: *, PP-population (Per Protocol) – population of patients who completed the study according to the protocol.

Таблица 4

Снижение потребности в антибактериальной терапии у пациентов группах гексапептида сукцинат / плацебо; n (%)

Table 4

Reduction in the need for antibacterial therapy in the groups of hexapeptide succinate / placebo; n (%)

Визит	Гексапептида сукцинат (n = 104)	Плацебо (n = 97)	p
Визит 2 (день 3)	104 (0)	97 (0)	–
Визит 3 (день 5)	4 (3,85)	97 (0,0)	0,1222
Визит 4 (день 7)	24 (23,08)	8 (8,25)	0,0041
Визит 5 (день 10)	83 (79,81)	82 (84,54)	0,3823

ВП, при которых требуется лечение в стационарных условиях.

Оценка безопасности. НЯ зарегистрированы у 12 (11,54 %) из 104 пациентов группы АП. Всего у 12 пациентов группы АП отмечено 18 НЯ.

В группе плацебо НЯ зарегистрированы у 14 (13,46 %) из 104 пациентов. Всего у 14 пациентов группы плацебо отмечалось 17 НЯ (табл. 5).

Случаев серьезных НЯ в ходе исследования не зарегистрировано. В группе АП большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с развитием НЯ в группе АП не установлено.

Обсуждение

Тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин – первый в мире синтетический опиоидный пептид, созданный на основе эндогенного лейцин-энкефалина. В структуре лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) для увеличения стабильности пептида в его аминокислотной последовательности проведена стандартная замена Gly2 на D-Ala2; для получения периферического эффекта к С-терминальной части молекулы добавлен сильно заряженный остаток аргинина. Произведенные изменения молекулы лейцин-энкефалина приводят к появлению свойств, отличаю-

Таблица 5
Общее число нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов исследуемых групп
Table 5
Total number of adverse events reported in patients in the study groups

НЯ (PT* по MedDRA)	Количество НЯ			Относительное значение, % от общего числа НЯ		
	1-я (гексапептида сукцинат) (n = 104)	2-я (плацебо) (n = 104)	всего (n = 208)	1-я (гексапептида сукцинат) (n = 104)	2-я (плацебо) (n = 104)	всего (n = 208)
Бессонница	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Боль в животе	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Головная боль	3	0	3	16,67	0,00	8,57
Диарея	0	2	2	0,00	11,76	5,71
Диспепсия	1	1	2	5,56	5,88	5,71
Крапивница	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Лимфаденопатия	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Нарушение гликемии натощак	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Повышение:						
• артериального давления	2	1	3	11,11	5,88	8,57
• аланинаминотрансферазы	6	5	11	33,33	29,41	31,43
• аспартатаминотрансферазы	3	2	5	16,67	11,76	14,29
Ринит аллергический	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Тошнота	0	3	3	0,00	17,65	8,57
Итого	18	17	35	100,00	100,00	100,00

Примечание: НЯ – нежелательные явления; * – PT (preferterm) – уровень кодировки по международному словарю медицинских и терапевтических терминов (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*).

Note: *, PT (preferterm) – MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) coding level.

ших его от других опиоидных пептидов [11, 15]. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Его фармакологическое действие обусловлено в большей степени дельта-, в меньшей – μ -рецепторами, что подтверждается способностью налоксона (блокатора опиатных рецепторов всех типов) предупреждать или устранять эффекты синтетического аналога лейцин-энкефалина [11, 15]. Энкефалины работают как агонисты Δ -рецепторов, подавляя избыточный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и таким образом уменьшая последствия системной гипериммунной реакции («цитокинового шторма») [16]. По результатам исследований доказано, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин резко повышает толерантность к гипоксии. Способен снижать степень интоксикации и купировать прочие проявления воспалительного каскада [17]. Агонисты Δ -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 [11, 17]. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин повышает активность натуральных киллеров (*Natural Killer cells – NK*), доступность которых снижается при тяжелых инфекциях РНК-вирусами (грипп, Эбола, COVID-19, SARS, MERS), а при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) приближается к нулю. Оказывает иммуномо-

дулирующее действие, регулирует активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, усиливает активность фагоцитарного звена иммунитета (макрофагов и нейтрофилов). Гексапептид стимулирует выработку эндогенных интерферонов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [18]. В ходе проведенных доклинических исследований показано, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин и его соли оказывают положительное влияние на течение ОРДС: при его назначении достоверно снижались смертность животных, воспаление и отек легких, а также отмечено значимое подавление «цитокинового шторма» [19, 20]. В ходе клинического исследования показана динамика воспалительных изменений слизистой оболочки долевого бронха, определяемых при бронхоскопии, у пациентов с ВП. Доказано достоверное увеличение числа наблюдений нормализации состояния слизистой оболочки долевого бронха при использовании в комплексном лечении пациентов тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин диацетатом.

Выявлено изменение соотношения иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке долевого бронха сопоставляемых групп, что, возможно, и обусловило положительный эффект АП [21–23]. В экспериментальном исследовании, посвященном стресс-индуцированной альтерации легких, применение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинатом приводило к увеличению площади газообмена и снижению перекисного окисления липидов

и распада сурфактанта, уменьшению отека, снижению лейкоцитарной инфильтрации альвеол. В ряде экспериментальных исследований показано иммуномодулирующее действие гексапептида тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, а также его пульмонопротективное действие [13, 16].

Лекарственный препарат, содержащий соль гексапептида сукцинат (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат), показал высокую эффективность в клинической практике, в т. ч. у пациентов с COVID-19 [13, 24]. Включение фрагмента янтарной кислоты направлено на обеспечение антиоксидантного и антигипоксического эффектов, снижения уровня перекисного окисления липидов, дезинтоксикационного действия, снижения выраженности цитолиза гепатоцитов, иммунокорригирующего эффекта, возрастания абсолютного количества лимфоцитов и тромбоцитов, повышения степени ответа на терапию [25].

На сегодняшний день завершен цикл исследований, посвященных применению данного препарата, по результатам которых показан благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартной терапией у пациентов с COVID-19 в отношении динамики улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, ускорения выздоровления, предотвращения прогрессирования степени тяжести заболевания, снижения степени риска развития осложнений COVID-19, показан благоприятный профиль безопасности. В настоящий момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации по показанию «Лечение новой коронавирусной инфекции среднетяжелого течения, в составе комплексной терапии вирусного поражения легких».

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного клинического исследования доказана эффективность применения препарата АП при лечении ВП, показан благоприятный профиль безопасности, соответствующий общей характеристику лекарственного препарата. Доказана высокая эффективность препарата в комплексной терапии ВП в отношении достижения клинического излечения пациентов (доля пациентов с клиническим излечением к 10-му дню в группе АП составила 54,81 %, в группе плацебо – 36,08 %), сокращения сроков достижения критериев клинической стабильности / пребывания в стационаре.

В отличие от группы плацебо, при приеме АП уже на 2–3-и сутки терапии отмечена нормализация температуры тела, наблюдалось облегчение симптомов заболевания, таких как кашель, отделение мокроты, головная боль, слабость, ночное потоотделение, озноб. В результате терапии препаратом АП доказано снижение потребности в применении АБП и уменьшение рисков развития осложнений ВП.

Результаты проведенного клинического исследования доказывают высокую клиническую эффективность и безопасность, а также фармакоэкономическую целесообразность включения препарата

Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат – тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат) в протоколы лечения ВП.

Список сокращений

- АБП – антибактериальные препараты
 АБТ – антибактериальная терапия
 АП – Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат – тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат)
 ВГН – верхняя граница нормы
 ВП – внебольничная пневмония
 ГКС – глюкокортикоиды
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 НЯ – нежелательное явление
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 СРБ – С-реактивный белок
 CKD-EPI – скорость клубочковой фильтрации по расчетной формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
 ICH E9 (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) – Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком
 ICH E9 (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) – Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком
 IL – интерлейкин
 ITT (*intention to treat population*) – популяция пациентов с назначенным лечением
 MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – международный словарь медицинских и терапевтических терминов
 MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
 NYHA (*New York Heart Association*) – Нью-Йоркской ассоциации кардиологов
 PT (*preferterm*) – уровень кодировки международного словаря медицинских и терапевтических терминов
 MedDRA
 SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом
 TNF- α – фактор некроза опухоли- α
 VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) – фактор роста эндотелия сосудов
 PP (*Per Protocol*) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу

Литература

1. Lu H., Zeng N., Chen Q. et al. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (3): 1232–1240. DOI: 10.1177/0300060518819381.
2. Hassen M., Toma A., Tesfay M. et al. Radiologic diagnosis and hospitalization among children with severe community acquired

- pneumonia: a prospective cohort study. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 6202405. DOI: 10.1155/2019/6202405.
- Alshahwan S.I., Alsowalimi G., Alsahlia A. et al. The prevalence of complications of pneumonia among adults admitted to a tertiary care center in Riyadh from 2010–2017. *Ann. Saudi Med.* 2019; 39 (1): 29–36. DOI: 10.5144/0256-4947.2019.29.
 - Guo Q., Song W.D., Li H.Y. et al. Scored minor criteria for severe community-acquired pneumonia predicted better. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 22. DOI: 10.1186/s12931-019-0991-4.
 - Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S. et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines.* 2023; 22 (1): 876–884. DOI: 10.1080/14760584.2023.2261785.
 - Womack J., Kropa J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (6): 625–630. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p625.html>
 - Yu Y., Li M. Atypical pathogen community-acquired pneumonia: an analysis of clinical characteristics, drug treatment, and prognosis in the related patients. *Mol. Biol. Rep.* 2025; 52 (1): 309. DOI: 10.1007/s11033-025-10382-w.
 - Царева А.Ю. Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии на современном этапе: обзор литературы. *Медицина.* 2024; 12 (4): 98–118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118.
 - Reyes L.F., Conway Morris A., Serrano-Mayorga C. et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2025: 406 (10517): 2371–2388. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01493-X.
 - Miller R.J., Cuatrecasas P. The enkephalins. Peptides with morphine-like activity. *Naturwissenschaften.* 1978; 65 (10): 507–514. DOI: 10.1007/BF00439790.
 - Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтэологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтэологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26 (3): 103–112. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112.
 - Омарова Х.Г., Пшеничная Н.Ю., Горелов А.В. и др. Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцинаты гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях. *Фармация и фармакология.* 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349.
 - Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я. и др. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцинаты 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.
 - Short A.F., Kollef M., Eckburg P.B. et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to Streptococcus pneumoniae: insights from two randomized trials. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75 (3): 298–303. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.002.
 - Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016; (1): 21–25. Доступно на: <https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/89>
 - Парахонский А.П. Регуляция иммунного ответа опиоидными пептидами. *Успехи современного естествознания.* 2008; (10): 77–78. Доступно на: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10707>
 - Забродин О.Н. К норадренергическому компоненту механизмов стресс-лимитирующего и заживляющего эффектов даларгина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016; 14 (4): 61–66. DOI: 10.17816/RCF14461-66.
 - Ясеняевская А.Л., Самотруева М.А., Башкина О.А. и др. Нейропептидная регуляция иммунитета. *Иммунология.* 2018; 39 (5–6): 326–336. Доступно на: https://www.immunologiya-journal.ru/patms/pdf/2018/Immunology_05-18.pdf
 - Виноградов В.А., Скворцова В.И., Каркищенко В.Н. и др. Применение даларгина для производства средств лечения коронавирусной инфекции COVID-19: Патент № RU 2020113639 С1. 16.04.20. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2728939C1?yclid=mimw92x997971333045>
 - Виноградов В.А., Скворцова В.И., Каркищенко В.Н. и др. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома даларгином и легочным сурфактантом: Патент № RU 2728821 С1. 13.05.2020. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2728821C1?yclid=mimw92x1771899354>
 - Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н. Опыт использования даларгина в лечении больных внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2004; (17): 85–88. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/oypt-ispolzovaniya-dalargina-v-lechenii-bolnyh-vnebolnichnoy-pnevmoniey?yclid=mimvaxwgk672787281>
 - Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе. *Фундаментальные исследования.* 2011; (12-4): 704–707. Доступно на: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29463>
 - Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (4): 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19.
 - Радаева О.А., Балыкова Л.А., Пятаев Н.А. и др. Особенности динамики цитокинового статуса пациентов с COVID-19 на фоне применения препарата Амбервин® Пульмо. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023; 12 (4): 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24.
 - Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; (1): 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74.

Поступила: 20.11.25
Принята к печати: 04.12.25

References

- Lu H., Zeng N., Chen Q. et al. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (3): 1232–1240. DOI: 10.1177/0300060518819381.
- Hassen M., Toma A., Tesfay M. et al. Radiologic diagnosis and hospitalization among children with severe community acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 6202405. DOI: 10.1155/2019/6202405.
- Alshahwan S.I., Alsowalimi G., Alsahlia A. et al. The prevalence of complications of pneumonia among adults admitted to a tertiary care center in Riyadh from 2010–2017. *Ann. Saudi Med.* 2019; 39 (1): 29–36. DOI: 10.5144/0256-4947.2019.29.
- Guo Q., Song W.D., Li H.Y. et al. Scored minor criteria for severe community-acquired pneumonia predicted better. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 22. DOI: 10.1186/s12931-019-0991-4.
- Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S. et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines.* 2023; 22 (1): 876–884. DOI: 10.1080/14760584.2023.2261785.
- Womack J., Kropa J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (6): 625–630. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p625.html>
- Yu Y., Li M. Atypical pathogen community-acquired pneumonia: an analysis of clinical characteristics, drug treatment, and prognosis in the related patients. *Mol. Biol. Rep.* 2025; 52 (1): 309. DOI: 10.1007/s11033-025-10382-w.
- Tsareva A.Yu. [Epidemiologic characteristics of community-acquired pneumonia at the present stage: review of the literature]. *Meditina.* 2024; 12 (4): 98–118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118 (in Russian).
- Reyes L.F., Conway Morris A., Serrano-Mayorga C. et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2025: 406 (10517): 2371–2388. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01493-X.
- Miller R.J., Cuatrecasas P. The enkephalins. Peptides with morphine-like activity. *Naturwissenschaften.* 1978; 65 (10): 507–514. DOI: 10.1007/BF00439790.
- Bulgakov S.A. [Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug]. *Rossiyskiy zhurnal gas-*

- troenterologii, hepatologii, koloproktologii.* 2016; 26 (3): 103–112 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112 (in Russian).
12. Omarova Kh.G., Pshenichnaya N.Yu., Gorelov A.V. et al. [Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases]. *Farmatsiya i farmakologiya.* 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349 (in Russian).
13. Balykova L.A., Radaeva O.A., Zaslavskaya K.Ya. et al. [Efficacy and safety of original drug based on hexapeptide succinate in complex COVID-19 therapy in adults hospitalized patients]. *Farmatsiya i farmakologiya.* 2022; 10 (6): 573–588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588 (in Russian).
14. Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B. et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75 (3): 298–303. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.002.
15. Dontsov A.V. [Influence of dalargin on carbohydrate metabolism in coronary heart disease patients with metabolic syndrome]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e".* 2016; (1): 21–25. Available at: <https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/89> (in Russian).
16. Parakhonskiy A.P. [Regulation of the immune response by opioid peptides]. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya.* 2008; (10): 77–78. Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10707> (in Russian).
17. Zabrodin O.N. [To the noradrenergic component of the mechanisms of stress-limiting and healing effects of dalargin]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2016; 14 (4): 61–66. DOI: 10.17816/RCF14461-66 (in Russian).
18. Yasenyavskaya A.L., Samottrueva M.A., Bashkina O.A. et al. [Neuropeptide regulation of immunity]. *Immunologiya.* 2018; 39 (5–6): 326–336. Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patrnspdf/2018/Immunology_05-18.pdf (in Russian).
19. Vinogradov V.A., Skvortsova V.I., Karkishchenko V.N. et al. [Using dalargin for producing agents for treating COVID-19 coronavirus infection]: Patent № RU 2728939 C1. April 16, 2020. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2728939C1?ysclid=mim-w92x997971333045> (in Russian).
20. Vinogradov V.A., Skvortsova V.I., Karkishchenko V.N. et al. [Method of treating acute respiratory distress syndrome by dalargin and a pulmonary surfactant]: Patent № RU 2728821 C1. May 13, 2020. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2728821C1?ysclid=mim-wap9t1771899354> (in Russian).
21. Borovskaya T.F., Kurpas E.Kh., Gorislavets S.N. [The use dalargin treating patients with ambulatory pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2004; (17): 85–88. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-dalargina-v-lechenii-bolnyh-vnebolnichnoy-pnevmoniie?ysclid=mimvaxwgk672787281> (in Russian).
22. Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Shabalina I.A. [Influence of structural modification of dalargin molecule on peptide vasoactive effect in acute stress]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; (12-4): 704–707. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29463> (in Russian).
23. Magomedov M.A., Burda N.G., Misikov Z.F. et al. [Synthetic analogue of leu-enkephalin in COVID-19 (a prospective clinical study)]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2022; 18 (4): 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19 (in Russian).
24. Radaeva O.A., Balykova L.A., Pyataev N.A. et al. [Features of cytokine status dynamics in patients with COVID-19 using Ambervin® Pulmo]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2023; 12 (4): 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24 (in Russian).
25. Pizova N.V. [Succinic acid derivatives in therapy for cerebrovascular disease]. *Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika.* 2010; (1): 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74 (in Russian).

Received: November 20, 2025

Accepted for publication: December 04, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Адеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sеченov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Балыкова Лариса Александровна – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (834) 235-30-02; e-mail: larisabalykova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>)

Larisa A. Balykova, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Innovation in Biotechnology and Medicine, Vice-Rector for Innovation in Biotechnology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.:

(834) 235-30-02; e-mail: larisabalykova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>)

Чудиновских Татьяна Ивановна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8332) 51-00-74; e-mail: tanuha_07@mail.ru (SPIN-код: 2024-5807; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>)

Tatyana I. Chudinovskikh, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8332) 51-00-74 ; e-mail: tanuha_07@mail.ru (SPIN-code: 2024-5807; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>)

Костина Наталья Эдуардовна – к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области; тел.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-код: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Hospital No.1", Ministry of Health of the Voronezh region; tel.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-code: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Селезнева Наталья Михайловна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (8342) 35-24-56; e-mail: nata_rm@mail.ru (SPIN-код: 3480-9140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-2063>)

Natalia M. Selezneva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (8342) 35-24-56; e-mail: nata_rm@mail.ru (SPIN-code: 3480-9140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-2063>)

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (SPIN-код: 5108-3071; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (SPIN-code: 5108-3071; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Гостева Ирина Викторовна – врач-клинический фармаколог Центра клинических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 530-31-86 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-1133>)

Irina V. Gosteva, Physician-Clinical Pharmacologist, Clinical Research Center, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov" Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 530-31-86 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-1133>)

Зайцев Максим Юрьевич – врач-клинический фармаколог Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (853) 223-53-32

Maxim Yu. Zaytsev, Clinical Pharmacologist, Budgetary Institution of the Chuvash Republic "Emergency Medical Care Hospital" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; tel.: (853) 223-53-32

Таганов Алексей Викторович – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 700-89-68; e-mail: matis87177@yandex.ru (SPIN-код: 1191-8991; Scopus Author ID: 6504477943; Researcher ID: I-5128-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>)

Alexey V. Taganov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (916) 700-89-68; e-mail: matis87177@yandex.ru (SPIN-code: 1191-8991; Scopus Author ID: 6504477943; Researcher ID: I-5128-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>)

Пшеничная Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 553-53-06; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru (SPIN-код: 5633-7265; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>)

Natalia Yu. Pshenichnaya, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Federal Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (918) 553-53-06; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru (SPIN-code: 5633-7265; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>)

Ахвердова Ольга Альбертовна – к. м. н., д. психол. н., профессор, директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (879) 332-92-67; e-mail: axverdova61@mail.ru (SPIN-код: 8372-2472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6857-9317>)

Olga A. Achverdova, Candidate of Medicine, Doctor of Psychology, Professor, Director, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (879) 332-92-67; e-mail: axverdova61@mail.ru (SPIN-code: 8372-2472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6857-9317>)

Корянова Ксения Николаевна – к. фарм. н., доцент кафедры фармации факультета последипломного образования Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: kskor-16@mail.ru (SPIN-код: 6028-2737; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>)

Ksenia N. Koryanova, Candidate of Pharmaceutics, Associate Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Postgraduate Education, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Pharmacy, General Pharmacology and Pharmaceutical Consulting, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: kskor-16@mail.ru (SPIN-code: 6028-2737; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>)

Мищенко Екатерина Сергеевна – к. фарм. н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8793) 32-44-74; e-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru (SPIN-код: 4974-3742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7778-8391>)

Ekaterina S. Mishchenko, Candidate of Pharmaceutics, Associate Professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8793) 32-44-74; e-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru (SPIN-code: 4974-3742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7778-8391>)

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 640-25-28; e-mail: kiryonok@yandex.ru (SPIN-код: 6482-9229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>)

Kira Ya. Zaslavskaya, Assistant Professor, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry with a course in pharmacy organization and management at the Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 640-25-28; e-mail: kiryonok@yandex.ru (SPIN-code: 6482-9229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>)

Щербакова Виктория Сергеевна – к. б. н., ассистент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (964) 510-09-08; e-mail: victoria_kaptar@mail.ru (SPIN-код: 3699-3475; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>)

Victoria S. Sheherbakova, Candidate of Biology, Assistant, Department of Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (964) 510-09-08; e-mail: victoria_kaptar@mail.ru (SPIN-code: 3699-3475; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>)

Белый Петр Александрович – д. м. н., старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 640-25-28; e-mail: pbely@ncpharm.ru (SPIN-код: 2009-1855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>)

Petr A. Bely, Doctor of Medicine, Senior Laboratory Assistant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 640-25-28; e-mail: pbely@ncpharm.ru (SPIN-code: 2009-1855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. – разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Балыкова Л.А. – разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Чудиновских Т.И. – реализация дизайна исследования, обработка полученных данных
Костина Н.Э. – анализ результатов
Селезнева Н.М. – анализ результатов
Козлов Р.С. – обработка полученных данных
Гостева И.В. – обработка полученных данных
Зайцев М.Ю. – обработка полученных данных
Таганов А.В. – разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Пшеничная Н.Ю. – пересмотр и редактирование текста статьи
Ахвердова О.А. – реализация дизайна исследования
Корянова К.Н. – реализация дизайна исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи
Мищенко Е.С. – обработка полученных данных, анализ литературных источников; пересмотр и редактирование текста статьи
Заславская К.Я. – разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи
Шербакова В.С. – разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста статьи
Белый П.А. – реализация дизайна исследования
 Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors Contribution

Avdeev S.N. – study design development and implementation, revision and editing of the text
Balykova L.A. – study design development and implementation, revision and editing of the text
Chudinovskikh T.I. – study design implementation, data processing
Kostina N.E. – results analysis
Selezneva N.M. – results analysis
Kozlov R.S. – data processing
Gosteva I.V. – data processing
Zaytsev M.Yu. – data processing
Taganov A.V. – study design development and implementation, revision and editing of the text
Pshenichnaya N.Yu. – revision and editing of the article
Achverdova O.A. – study design implementation
Koryanova K.N. – study design implementation, manuscript drafting, revision and editing of the article
Mishchenko E.S. – data processing, literature analysis; revision and editing of the article
Zaslavskaya K.Ya. – development and implementation of the study design, analysis of results, drafting the manuscript, revising and editing the article
Shcherbakova V.S. – development and implementation of the study design, revising and editing the article
Bely P.A. – implementation of the study design
 All authors confirm their authorship in accordance with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication).