

616.921  
X-46

ХИМИО-  
ПРОФИЛАКТИКА  
И  
ХИМИОТЕРАПИЯ  
ГРИППА

---

Ленинград 1972

---



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР  
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА

---

# ХИМИОПРОФИЛАКТИКА И ХИМИОТЕРАПИЯ ГРИППА

*Материалы первого Всесоюзного симпозиума  
по химиопрофилактике и химиотерапии гриппа.  
Ленинград, 23—25 июня 1971 года.*

Под редакцией  
академика АМН СССР,  
профессора **А. А. Смородинцева**  
и профессора **Д. М. Злыдникова**

*Ленинград 1972*

---

## НОВЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ОКСОЛИН

Г. Н. Першин, Н. С. Богданова

(ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе, Москва)

Скрининг среди полиоксосоединений нафталинового ряда, синтезированных в нашем институте, выявил высокую противовирусную активность 1,2,3,4-тетраоксотетрагидронафталина дигидрата, названного оксолином. Оксолин обладает наивысшей вирулицидной и вирусостатической активностью в отношении вируса гриппа по сравнению с рядом других родственных ему соединений. При контакте *in vitro* с суспензией легких белых мышей, содержащей вирус гриппа APR8, в течение 1 часа при 14°С, 0,5 мкг оксолина обезвреживает одну стопроцентную смертельную дозу вируса. Оксолин в дозах 0,5 мг, 1 мг и 2 мг на эмбрион угнетает рост вируса гриппа APR8 при заражении куриных эмбрионов 1, 10 и 100 инфицирующими дозами вируса.

При дальнейшем изучении было установлено, что оксолин ингибирует размножение различных вирусов в клеточных культурах. Так, оксолин в концентрации 10 мкг/мл полностью подавляет развитие вируса гриппа А, штамм 41, в культуре диплоидных клеток легкого человеческого эмбриона (ЛЭЧ-2) при заражении ее одной инфицирующей дозой вируса. Аналогичную активность оксолин проявляет по отношению к вирусам классической чумы кур (миксовирус FPV) и герпеса простого (штамм 1-С), выращиваемых в культурах куриных фибробластов. Активные концентрации оксолина были 50 мкг/мл в первом и 10 мкг/мл во втором случаях (Н. Л. Пушкарская). Однако оксолин не обладает химиотерапевтическим действием при системном применении в опытах на белых мышах, зараженных интраназально суспензией легких мышей, содержащих вирус гриппа APR8. Ежедневное, в течение 7 дней, внутримышечное введение оксолина в дозах 60 и 30 мг/кг в сутки не влияло на развитие, течение и исход гриппозной вирусной пневмонии у мышей, зараженных разными дозами вируса (1.10 и 100 LD100).

Оксолин не обладает бактериостатическим действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и

только в высоких концентрациях (250—1000 мкг/мл) задерживает рост микобактерий и грибов. Оксолин сравнительно малотоксичен при общем применении и хорошо переносится кожей, слизистыми оболочками и роговицей глаза при местном применении.

Оксолин был подвергнут широкому клиническому изучению в медицинских учреждениях различных профилей.

В клиниках глазных болезней ЦИУв, а также Красноярского, Одесского и Гродненского медицинских институтов было установлено, что 0,2% свежеприготовленный раствор оксолина и 0,25% оксолиновая мазь эффективны при лечении аденовирусных кератоконъюнктивитов. Примерно через неделю после начала лечения наступает нормализация конъюнктивы и через 8—10 дней больной становится трудоспособным, тогда как при обычных способах лечения (аутогемотерапия, гаммаглобулинотерапия и др.) излечение наступает, как правило, через месяц. Терапевтический эффект оксолина получен и при лечении различных форм герпетического кератита.

У больных, леченых оксолином, срок излечения короче и более часто происходит хорошее восстановление остроты зрения, чем у больных, лечашихся общепринятыми лекарствами (антибиотики, сульфаниламиды). Seriously выраженных побочных явлений при применении оксолина не наблюдали (Н. Н. Каминская, Э. Е. Кухарь). Оксолин изучался также в дерматологических клиниках и диспансерах различных городов Советского Союза. Для лечения употреблялись 1%, 2%, 3% и 5% оксолиновые мази, изготовленные на вазелиновой основе. Мази наносились на пораженные участки кожи 1—2 раза в день до выздоровления или улучшения состояния больного. Терапевтический эффект оксолина установлен при простом пузырьковом лишае, в том числе и его рецидивирующей форме. При лечении оксолином весь процесс от момента возникновения пузырьков до рассасывания инфильтрата и отпадения корочек протекал в течение 5—6 суток. Оксолин эффективен при опоясывающем лишае. По данным поликлиник, лечение больных опоясывающим лишаем могло проводиться без прекращения производственной деятельности, тогда как при лечении общепринятыми средствами больному выдавался листок нетрудоспособности на 10—12 дней. Терапевтический эффект получен при лечении больных герпетическим дерматитом Дюринга и больных, страдающих бородавками.

Из заболеваний с неустановленной этиологией, применение оксолиновой мази дало улучшение у 152 из 254 больных чешуйчатым лишаем. Побочного действия оксолина при длительном его применении не отмечено.

Кроме того, в клиническом отделении Института вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР при закладывании в по-

лость носа гриппозным больным 0,25% оксолиновой мази 3—4 раза в день в течение 4—5 дней и одновременном полоскании зева свежеприготовленным 0,25% раствором оксолина установлено сокращение продолжительности катаральных явлений и улучшение носового дыхания у этих больных по сравнению с больными, леченными общепринятыми средствами. На температурную реакцию и интоксикацию оксолин не влиял.

Далее оксолин был изучен с положительными результатами в качестве средства профилактики гриппа.

Во Всесоюзном научно-исследовательском институте гриппа МЗ СССР профессором Д. М. Злыдниковым с соавторами было установлено, что применение оксолина предупредило появление клинических симптомов вакцинальной реакции у 40% волонтеров и уменьшило тяжесть и длительность катаральных явлений у остальных. Интенсивность иммунологической реакции у волонтеров, получавших оксолиновую мазь, была снижена по сравнению с контролем.

Профилактическая эффективность 0,25% оксолиновой мази установлена также в эпидемиологических опытах, проведенных во время эпидемий гриппа в 1965, 1969 и 1970 годах.

Центральной СЭС МЗ СССР проведено наблюдение по профилактике гриппа оксолином у детей дошкольного возраста во время эпидемии гриппа 1969 года в двух городах Советского Союза. Изучение проведено в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Опытная группа составляла 4742 человека, контрольная — 3016 человек. Применение препаратов начиналось в период подъема и на высоте эпидемической волны и продолжалось 25 дней. Детям опытной группы смазывали полость носа дважды в день 0,25% и 0,5% оксолиновой мазью на вазелиновой основе. В группе плацебо для смазывания использовали вазелиновую основу. Проведенное наблюдение показало, что применение оксолиновой мази снижает заболеваемость гриппом у детей в 1,7 раза (на 43%) по сравнению с группой плацебо. Было также отмечено более легкое течение заболевания и меньшее количество осложнений в группе заболевших, применявших оксолин. Подавляющее большинство детей переносило применение 0,25% оксолиновой мази хорошо.

Совпадающие результаты получены во Львовском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии при проведении изучения профилактической эффективности 0,25% оксолиновой мази во время эпидемии гриппа в 1970 году. Наблюдение проведено среди учащихся в возрасте 15—18 лет методом двойного слепого контроля. В качестве плацебо применялась вазелиновая основа. Смазывание слизистой носа 1 раз в день обеспечило снижение заболеваемости гриппом на 71% (индекс эффективности 3,5), заболеваемость гриппом и другими ОРЗ (при общем учете) снизилась на 44,5% (индекс эф-



фективности 1,8). Двукратное снижение заболеваемости гриппом и ОРЗ при применении 0,25% оксолиновой мази наблюдали в Кишиневе во время эпидемии гриппа в 1965 году, хотя опытные группы и группы плацебо были подобраны на разных предприятиях. Фармакологический Комитет МЗ СССР утвердил препарат для медицинского применения.

Освоен промышленный выпуск оксолина. 0,25% оксолиновая мазь поступила в аптечную сеть.

## ПОИСК СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ АДАМАНТАНА

*Я. Ю. Полис, Б. Ю. Вилне, И. Я. Грива*  
(Институт органического синтеза АН Лат. ССР, Рига)

В институте органического синтеза АН ЛССР с 1965 года ведутся систематические работы по синтезу производных адамантана — потенциальных антивирусных веществ. Синтезированные соединения широко и подробно изучались в отношении противовирусной активности, главным образом, М. К. Индуленс с сотрудниками в институте микробиологии им. А. М. Кирхенштейна АН ЛССР, в отдельных случаях — В. И. Ильенко во ВНИИ гриппа МЗ СССР в Ленинграде и Г. А. Галеговым в институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР. Клиническую апробацию уже разрешенных Фармакологическим Комитетом МЗ СССР препаратов проводили А. А. Смородинцев и Д. М. Злыдников во ВНИИ гриппа МЗ СССР и А. Ф. Блюгер и Е. З. Крупникова в рижском мединституте.

Создана и внедрена оригинальная технология производства хлоргидрата 1-аминоадамантана. В настоящее время по разработанной в институте методике на экспериментальном заводе института органического синтеза АН ЛССР производится хлоргидрат 1-аминоадамантана (выпускается как противогриппозный препарат «мидантан»).

С целью уменьшения токсичности мидантана синтезированы некоторые его производные с уроновыми кислотами, среди которых глюкуронид 1-аминоадамантана выделяется своей исключительно низкой токсичностью и противогриппозной активностью, подобной мидантану. Это соединение под названием «глудантан» разрешено для клинического исследования.

Хлоргидрат  $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламина (известен за границей под названием «Rimantadine») оказался наиболее эффективным профилактическим и даже лечебным противогриппозным препаратом среди известных в отношении вирусов гриппа типа А2. В нашем институте разработаны два простых