

9/99

ISSN 0023-1134

9

ЦИТАЛИНИИ ЗАЛ

ХИМИКО
фармацевтический
журнал

9



МОСКВА • ФОЛИУМ • 1999

9

Химико фармацевтический журнал

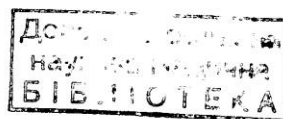
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в январе 1967 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор Р. Г. ГЛУШКОВ

А. П. АРЗАМАСЦЕВ, Е. Р. ВАЛАШЕК, В. Г. ГРАНИК, В. И. ГУНАР, Т. А. ГУСЬКОВА,
Е. В. ДЕГТЕРЕВ, С. И. ЗАВЬЯЛОВ, Ю. Г. ЗЕЛИНСКИЙ, П. М. КОЧЕРГИН, Ю. Ф. КРЫЛОВ,
М. Д. МАШКОВСКИЙ, В. В. ПОПОВ, М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, С. Б. СЕРЕДЕНИН,
Д. Х. СКАЛАБАН (зам. главного редактора), А. П. СКОЛДИНОВ, Л. Н. СЕРНОВ, К. С. ШАНАЗАРОВ (ответственный секретарь), А. М. ЮРКЕВИЧ, С. Д. ЮЖАКОВ



9 СЕНТЯБРЬ
ТОМ 33

© Коллектив авторов, 1999

Р. Г. Глушков, Т. А. Гуськова, И. С. Николаева, В. В. Петерс, К. Ф. Турчин,
О. С. Анисимова, Е. В. Дегтерев

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ОКСОЛИН; УТОЧНЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСОЛИНОВОЙ МАЗИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

ЦХЛС – ВНИХФИ, Москва

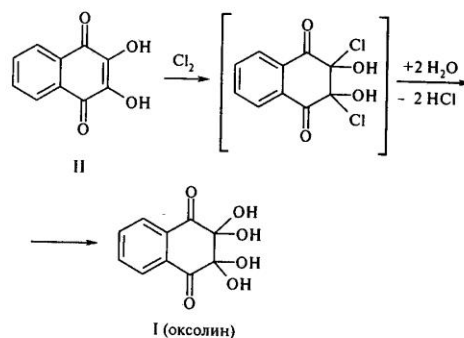
Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции являются наиболее распространенными вирусными заболеваниями, наносящими большой ущерб здоровью населения и экономике всех стран мира. Постоянная антигенная изменчивость респираторных вирусов обуславливает необходимость использования этиотропных химиопрепаратов для профилактики и лечения вызываемых ими инфекций. Успехи экспериментальной и клинической вирусологии, биохимии вирусов, а также достижения органической химии позволили за последние два десятилетия разработать и внедрить в практику здравоохранения несколько эффективных противовирусных препаратов для системного применения: арбидол, ремантадин, адапромин, дейтифорин.

Вместе с тем, учитывая воздушно-капельный способ распространения респираторных инфекций и некоторые особенности патогенеза этих заболеваний, особое место в профилактике и лечении гриппа и других ОРВИ занимают препараты для местного применения. Нередко они лучше переносятся и менее токсичны из-за отсутствия резорбтивного действия.

К противовирусным препаратам для местного применения относится 0,25 % оксолиновая мазь — отечественное лекарственное средство, разработанное в Центре по химии лекарственных средств (ЦХЛС – ВНИХФИ). Оксолиновую мазь применяют для профилактики гриппа и для лечения катаральных явлений при гриппе [1].

Действующим началом препарата является оксолин, которому традиционно приписывали строение дигидрата 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,3,4-тетраоксонафталина [1]. Он представляет собой белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, легко растворимый в воде. Водные растворы нестойки, в щелочной среде быстро темнеют. В слабощелочной среде оксолин более устойчив.

Как показали проведенные нами исследования методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР, структуру молекулы оксолина следует рассматривать в виде 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-диоксо-2,2,3,3-тетраоксонафталина (I). С учетом способа его синтеза из изофтазазина (II) процесс образования I можно представить схемой:



В пользу предлагаемой структуры оксолина (I) свидетельствуют следующие данные.

В масс-спектре десорбционной химической ионизации (ДХИ) оксолина (рис. 1) наблюдается интенсивный пик квазимолекулярного иона MH^+ (225) и пики ионов $[MH-H_2O]^+$ (207) и $[MH-2OH]^+$ (191). Следовательно, молекулярная масса I на 36 атомных единицы превосходит таковую 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,3,4-тетраоксонафталина, что указывает на тетраоксидикетонную структуру оксолина.

В масс-спектре электронного удара (ЭУ) оксолина (рис. 2) наблюдаются пики ионов $[M-H_2O]^+$ (206), $[M-2OH]^+$ (190), $[M-H-CO_2]^+$ (179), $[M-H_2O-CO]^+$ (178), $[M-H_2O-CO_2]^+$ (162), $[C_6H_4(CO)_2]^+$ (132), $[PhCOOH]^+$ (122), $[C_6H_4CO]^+$ (104), $[C_6H_4]^+$ (76). Подобный характер распада под электронным ударом полностью согласуется с предлагаемой структурой I.

В спектре ЯМР 1H оксолина (рис. 3, а), наряду с сигналами протонов $H_{5(8)}$ и $H_{6(7)}$ — симметричными мультиплетами при δ 8,00 и 7,83 м.д., соответственно (рис. 3, б), наблюдается уширенный синглет при δ 6,74 м.д.* Интенсивность этого сигнала составляет 4 протонных единицы и не зависит от количества приливной воды в растворителе, сигнал которой наблюдается в области δ 3,3 – 3,4 м.д. На этом основании синглет при δ 6,74 м.д. должен быть отнесен к протонам четырех эквивалентных групп OH в предлагаемой структуре I.

* Отнесение сигналов ядер бензольного кольца в спектрах ЯМР изложено в экспериментальной физико-химической части.

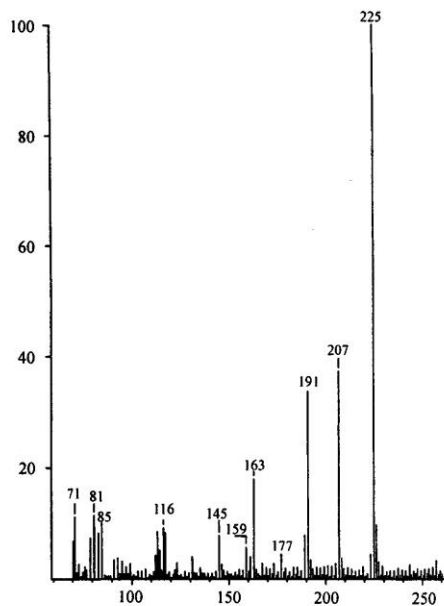


Рис. 1. Масс-спектр десорбционной химической ионизации (ДХИ) оксолина. Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — m/z , по оси ординат — относительная интенсивность сигнала.

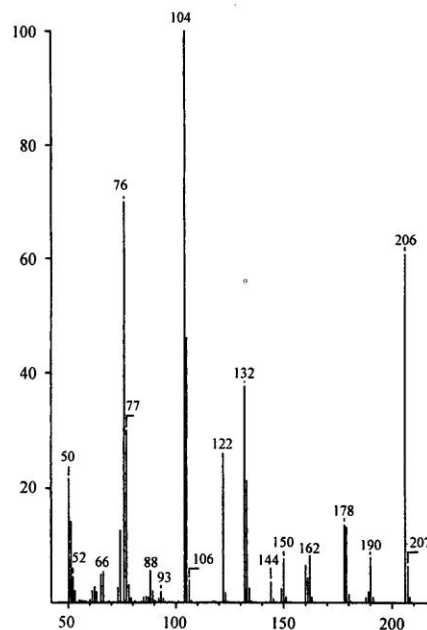


Рис. 2. Масс-спектр электронного удара (ЭУ) оксолина.

В спектре ЯМР ^{13}C оксолина (рис. 4, а), помимо сигналов попарно эквивалентных атомов углерода кольца при δ 134,2 ($\text{C}_{6(7)}$), 126,9 ($\text{C}_{5(8)}$) и 133,7 ($\text{C}_{4a(8a)}$), наблюдаются сигналы при δ 193,6 и 96,0 м.д. Первый из них отвечает двум эквивалентным атомам углерода карбонильных групп, сопряженных с ароматическим ядром и, следовательно, находящихся в положении 1 и 4. Значительный сдвиг в сильное поле второго сигнала (синглета при δ 96,0), также отвечающего двум эквивалентным атомам углерода, исключает его отнесение к карбонильному углероду, а следовательно, исключает тетракетонную структуру оксолина. Химический сдвиг и мультиплетность указанного сигнала типичны для sp^3 -гибридизованного четвертичного атома углерода, связанного σ -связями с четырьмя соседями — двумя атомами углерода и двумя атомами кислорода, что соответствует $\text{C}_{2(3)}$ в структуре оксолина, предлагаемой в данной работе.

Экспериментальная физико-химическая часть

В работе использовали оксолин фармакопейного качества, отвечающий требованиям ФС 42-1670 – 88.

Масс-спектры электронного удара и десорбционной химической ионизации получены на масс-спектрометре SSQ-710 (Finnigan, США). В случае десорбционной химической ионизации в качестве реактантного газа использовался изобутан.

48

Спектры ЯМР сняты на спектрометре UNITY + 400 (Varian, США) с рабочей частотой 400 МГц на ядре ^1H и 100 МГц на ядре ^{13}C . Внутренний стандарт — сигнал растворителя DMSO-D_6 в случае ЯМР ^{13}C (δ 39,6) и сигнал остаточных протонов того же растворителя в случае ЯМР ^1H (δ 2,49).

Отнесение сигналов атомов углерода бензольного кольца в спектре ЯМР ^{13}C оксолина основано на различии в мультиплетности сигналов $\text{C}_{5(8)}$ и $\text{C}_{6(7)}$ в спектре, снятом без развязки от протонов (рис. 4, б). В случае $\text{C}_{5(8)}$ сигнал — дублет (за счет $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 164,5 Гц) мультиплетов (расщепление компонентов дублета за счет взаимодействия с сильно связанными протонами 6-Н и 7-Н); в случае $\text{C}_{6(7)}$ сигнал — дублет ($^1\text{J}_{\text{CH}}$ 164,5 Гц) дублетов (расщепление компонентов основного дублета за счет $^3\text{J}_{\text{метт}}$ 7,9 Гц при слабом взаимодействии между протонами 5-Н и 8-Н). Это отнесение сигналов согласуется с расчетом химических сдвигов углеродов бензольного кольца оксолина, выполненного с использованием инкрементов заместителя COCH_3 в бензольном кольце для углеродов в *o*-, *m*- и *p*-положениях к заместителю [2].

Отнесение сигналов протонов бензольного ядра в спектре ЯМР ^1H оксолина следует из указанного выше отнесения сигналов $\text{C}_{5(8)}$ и $\text{C}_{6(7)}$ в спектре ЯМР ^{13}C и 2D-спектра гетерокорреляции ^{13}C - ^1H (рис. 5), в котором кросс-пики отвечают прямому (через одну связь) спин-спиновому взаимодействию между углеродом-13 и протоном.

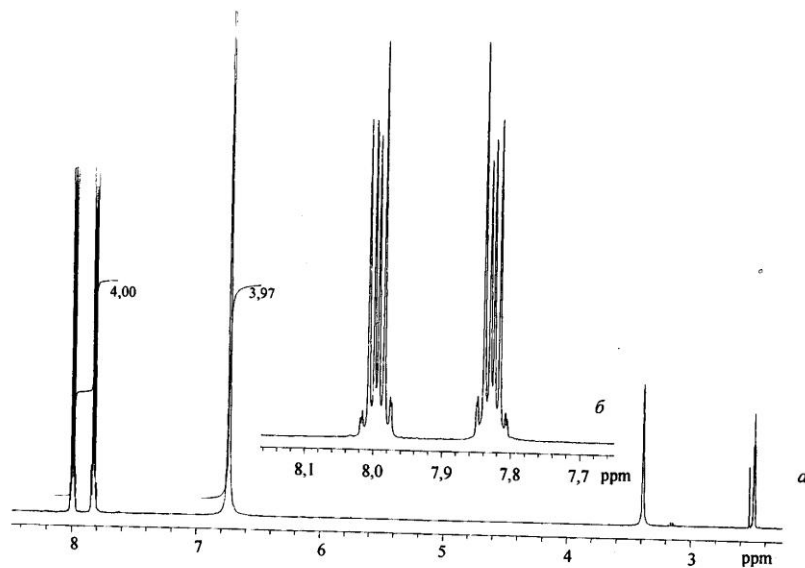


Рис. 3. а) Спектр ЯМР ^1H оксолина в ДМСО — D_6 . б) Сигналы протонов бензольного кольца в спектре а. По оси абсцисс — химические сдвиги (шкала δ , м. д.), по оси ординат — относительная интенсивность сигнала.

Результаты экспериментального биологического изучения

Результаты экспериментальных исследований показали, что оксолин обладает широким спектром противовирусного действия на РНК- и ДНК-геномные вирусы [3].

При контакте *in vitro* в течение 1 ч при 14°C с суспензией легких белых нелинейных мышей, зараженных вирусом гриппа APR-8 (H1N1), оксолин в концентрациях 10 и 100 мкг/мл полностью подавляет инфекционные свойства соответственно одной и десяти ЛД₁₀₀ вируса (табл. 1) [4]. При изучении вирулицидной активности оксолина в отношении вируса гриппа с другой антигенной формулой A/Aichi (H3N2) получены сходные результаты: препарат в концентрации 10 мкг/мл полностью нейтрализует инфекционность одной 100 % смертельной для мышей дозы вируса. Однако оксолин обладает не только ви-

рулицидным действием на вирус гриппа при непосредственном контакте с вирусосодержащим материалом, но оказывает вирусингибирующее действие на репродукцию вируса в чувствительных клетках. Так, в дозах 10 и 7,5 мкг/мл оксолин подавляет размножение вируса гриппа A/41/57 (H1N1) при заражении культуры диплоидных клеток легкого эмбриона человека, значительно (на 2,0 – 3,0 lg) снижая инфекционные титры вируса и его гемагглютинирующую активность по сравнению с контролем — клеточный монослой без обработки оксолином (табл. 2).

В совместных работах с сотрудниками института вирусологии им. Д. И. Ивановского было показано, что оксолин в концентрации 75 и 50 мкг/мл задерживает развитие цитопатического эффекта, полностью подавляет гемагглютинирующую способность и значительно понижает инфекционные титры (на 3,2 – 3,7

Таблица 1
Вирулицидная активность оксолина в отношении вируса гриппа APR-8(H1N1)

Концентрация оксолина, мкг/мл	Доза вируса		
	1ЛД ₁₀₀	10ЛД ₁₀₀	100ЛД ₁₀₀
1000	20/20	20/20	0/20
100	20/20	20/20	0/20
10	20/20	0/20	0/20
Контроль вируса	0/20	0/20	0/20

Примечание: в числителе — число выживших мышей, в знаменателе — число мышей в опыте.

Таблица 2
Угнетающее действие оксолина на репродукцию вируса гриппа A/41/57 (H1N1) в диплоидных клетках легкого человеческого эмбриона

Дозы вируса (ЭИД ₅₀ /кл)*	Концентрация оксолина (мкг/мл)					
	Титры РГА** в культуральной жидкости			Титры вируса (lg ЭИД ₅₀) при заражении куриных эмбрионов		
	0	10	7,5	0	10	7,5
0,4	128	32	64	5,7	2,7	3,7
0,04	32	0	2	5,7	2,2	2,7
0,004	2	0	0	2,7	0	1,7

* 50 % эмбриональная инфицирующая доза вируса.

** Реакция гемагглютинации.

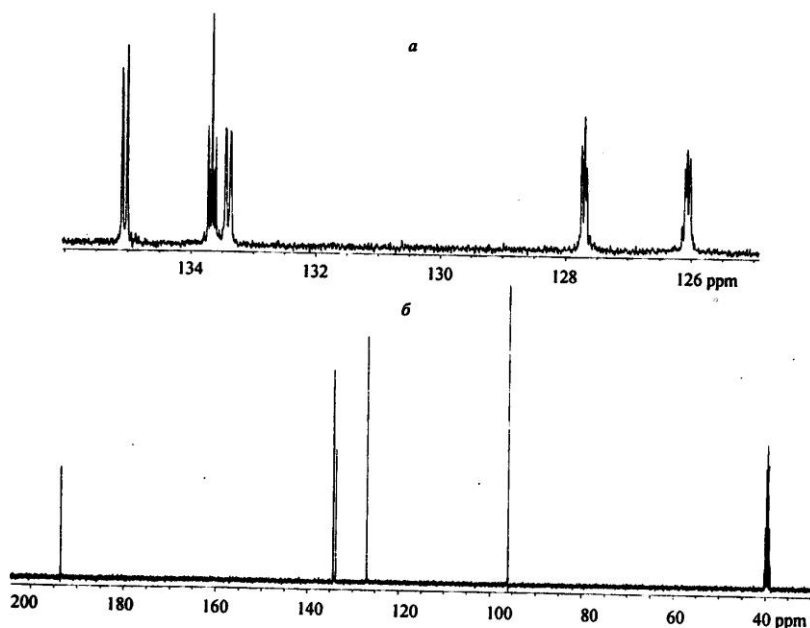


Рис. 4. а) Область сигналов атомов углерода бензольного кольца в спектре ЯМР ^{13}C оксолина, снятом без развязки от протонов. б) Спектр ЯМР ^{13}C оксолина, снятый с полной развязкой от протонов. По оси абсцисс — химические сдвиги (шкала δ , м.д.), по оси ординат — относительная интенсивность сигнала

Ig ИД₅₀) миксовируса А/FPV/Вейбридж, выращиваемого в клеточной культуре куриных фибробластов, при заражении клеток 0,1 БОЕ/кл. При меньшей множественности заражения вирусом (0,001 – 0,01 БОЕ/кл.) оксолин подавляет рост вируса практически полностью [5].

Ингибирующее действие оксолина на репродукцию вируса гриппа в чувствительных клетках проявляется также в опытах *in ovo* при заражении развивающихся девятидневных куриных эмбрионов в аллантоисную полость. Препарат в дозах 0,5 и 1 мг на эмбрион подавляет репродукцию вируса гриппа А/PR-8/34(H1N1) при заражении эмбрионов 100 восьмидесятипроцентными эмбриональными инфицирующими дозами вируса (ЭИД₅₀). Инфекционные титры вируса в группах эмбрионов, обработанных оксолином на 4,0 – 5,0 Ig ЭИД₅₀ ниже, чем в контроле. Гемагглютинирующая активность вируса также подавлена (табл. 3)

Таблица 3
Угнетающее действие оксолина на вирус гриппа А/PR-8/34 (H1N1) *in ovo* (инфицирующая доза — 100 ЭИД₅₀)

Дозы оксолина (мг/эмбрион)	Титры РГА (обратные величины)		Инфекционные титры вируса (lg ЭИД ₅₀)	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
0,5	194	3200	2,0	6,0
1	28	3200	1,0	6,0

Примечание: в каждой группе по 9 эмбрионов.

Суммируя результаты экспериментального изучения активности оксолина в отношении вируса гриппа, следует подчеркнуть, что препарат оказывает не только вирулицидное действие при прямом контакте с интактным вирионом, но и снижает репродукцию вируса в чувствительной клетке, подавляя его инфекционные и гемагглютинирующие свойства. Видимо, эта способность оксолина лежит в основе механизма его противовирусного действия в отношении вируса гриппа.

При изучении действия оксолина на некоторые другие РНК-геномные вирусы установлено, что препарат в концентрациях от 50 до 90 мкг/мл подавляет репродукцию вируса везикулярного энцефаломиелита в культуре клеток куриных фибробластов, защищает мышей от гибели при заражении их одной или десятью 50 % летальными дозами вируса западного американского энцефаломиелита лошадей [6]; в дозе 250 мкг (на куриный эмбрион) предохраняет от гибели 40 % эмбрионов, инфицированных вирусом болезни Ньюкастла при 100 % гибели в контроле [7].

По данным экспериментальных и клинических исследований среди ДНК-геномных вирусов к действию оксолина чувствительны вирусы герпеса простого, герпеса зостер, вирус болезни Ауески, аденовирусы, вирусы инфекционных бородавок и контактного моллюска [8 – 12].

Наряду с выраженной противовирусной активностью, оксолин в концентрации 250 – 1000 мкг/мл оказывает *in vitro* бактериостатическое действие на микро-

бактерии и фунгистатическое на патогенные грибы, главным образом, дерматофиты.

Токсикологическое изучение показало, что общая токсичность оксолина невелика. ЛД₅₀ для белых нелинейных крыс превышает 700 мг/кг. В опытах на кроликах оксолин при аппликации в виде 5 % мази на неповрежденную и скарифицированную кожу, введении 0,5 % мази в конъюнктивальный мешок глаза или инстилляцией 10 % водного раствора на слизистую оболочку носа кроликов ежедневно в течение 10 дней не оказывает местного раздражающего и резорбтивного токсического действия. Препарат не вызывает патоморфологических изменений во внутренних органах (желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, печени, почках, сердце, зубной железе, селезенке, надпочечниках) экспериментальных животных и не влияет на периферическую кровь (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарную формулу) [13].

Оксолин не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия, не обладает иммуносупрессивной активностью [14].

При нанесении на кожу 2 % мази оксолина, меченого ¹⁴C, в паренхиматозных органах обнаруживается около 5 % препарата, а при аппликации 0,25 % мази на слизистую оболочку глаза — до 20 %. В организме животных оксолин не накапливается и выводится в основном с мочой в течение первых суток [15].

Результаты клинического изучения

Основным направлением использования 0,25 % оксолиновой мази в практической медицине является профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ. Широкое клиническое изучение препарата, проведенное в конце 60-х, начале 70-х годов пятью ведущими медицинскими учреждениями нашей страны, охватывает контингент в 13,5 тысяч человек.

С целью индивидуальной профилактики гриппа 0,25 % оксолиновая мазь использовалась путем ежедневного (1–2 раза в сутки) смазывания слизистой оболочки носа в период эпидемической вспышки или при контакте с больными гриппом.

Сотрудниками центральной санитарно-эпидемиологической станции Министерства Здравоохранения СССР (Москва) была изучена профилактическая эффективность 0,25 % оксолиновой мази во время эпидемии гриппа в 1969 г. в двух городах среди 9600 детей дошкольного возраста в 80 детских учреждениях. Установлено, что применение этого препарата предупреждает заболевание гриппом в 43 % случаев, а в остальных — отмечено более легкое течение инфекции. У детей, получавших 0,25 % оксолиновую мазь, осложнения в виде пневмоний, бронхитов и ангин наблюдаются в 1,2–1,6 раза реже. В целом, при проведении этого исследования было отмечено снижение кривой заболеваемости в группе детей, получавших с профилактической целью 0,25 % оксолиновую мазь, в

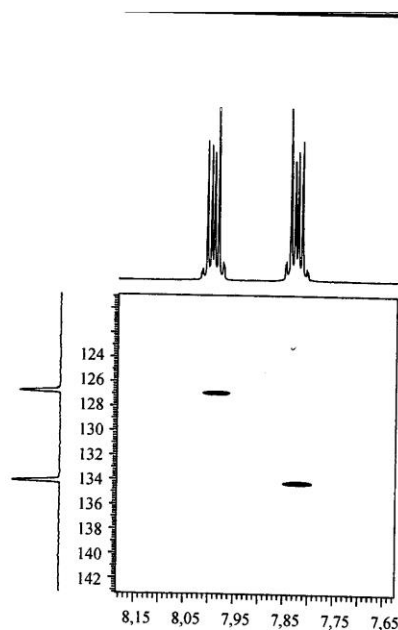


Рис. 5. 2D-спектр ЯМР гетерокорреляции ¹³C–¹H оксолина (область сигналов ядер бензольного кольца). По оси абсцисс — химические сдвиги протонов ($\delta^1\text{H}$), по оси ординат — химические сдвиги углеродов ($\delta^{13}\text{C}$).

то время как в контрольной группе детей заболеваемость продолжала нарастать [16, 17].

По данным Львовского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии профилактическое применение 0,25 % оксолиновой мази среди 611 учащихся в возрасте 15–18 лет снижает заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями на 50 % у лиц, применявших мазь 2 раза в день, и на 45 % у лиц, использовавших ее один раз в день; то есть даже однократное использование препарата достаточно эффективно.

По материалам контролируемого изучения, проведенного санитарно-эпидемиологической станцией Кишинева, применение 0,25 % оксолиновой мази у 2939 человек также снижает заболеваемость гриппом на 40–45 %.

Изучение 0,25 % оксолиновой мази при экспериментальной гриппозной вакцинальной инфекции у волонтеров (176 человек), проведенное во Всесоюзном научно-исследовательском институте гриппа МЗ СССР, подтвердило профилактическую эффективность препарата. Отсутствие симптомов гриппозной вакцинальной инфекции отмечено у 45 % испытуемых, у остальных пациентов наблюдается уменьшение ее тяжести по сравнению с контрольными группами. При этом у волонтеров, получавших 0,25 % оксолиновую мазь с профилактической целью, имеет место снижение интенсивности иммунологической реакции на введение живой гриппозной вакцины.

В клиническом отделении Института вирусологии им. Д. И. Иванковского АМН СССР было изучено лечебное действие 0,25 % оксолиновой мази у 165 взрослых больных, госпитализированных в стационар со среднетяжелой формой гриппа. Мазь закладывали больным в носовые ходы 3–4 раза в день и одновременно назначали полоскания зева 0,25 % раствором оксолина, приготовленным *ex tempore*. Курс лечения составлял 4–5 дней. Учет эффективности проводили, сравнивая длительность течения основных клинических симптомов гриппа (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы) у больных, леченных препаратом, и больных контрольной группы. Было установлено, что местное применение оксолина не влияет на продолжительность лихорадки и интоксикации, но сокращает продолжительность катаральных симптомов гриппа, уменьшает экссудацию и улучшает носовое дыхание. Клиника рекомендовала 0,25 % оксолиновую мазь для местного применения при лечении катаральных симптомов у больных гриппом [18–20].

Суммируя результаты клинического изучения 0,25 % оксолиновой мази в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях, можно констатировать, что ее применение для индивидуальной профилактики в эпидемические периоды в 45–50 % случаев предупреждает заболевание гриппом и другими ОРВИ, облегчает течение вирусной инфекции у уже заболевших людей и способствует предупреждению осложнений. Препарат может быть использован также для более быстрого купирования катаральных явлений у заболевших гриппом. Оксолиновая мазь хорошо переносится взрослыми и детьми и не вызывает побочных эффектов. Чувство легкого пощипывания в носу, возникающее у некоторых пациентов, проходит быстро и самостоятельно. После утверждения 0,25 % оксолиновой мази Министерством Здравоохранения СССР для широкого медицинского применения в качестве профилактического средства при гриппе и для лечения гриппозного ринита препарат с успехом используется во время эпидемий гриппа около 30 лет.

Широкий спектр противовирусной активности оксолина и, в частности, его выраженное вирусингибирующее действие в отношении вируса простого герпеса, доказанное в экспериментальных исследованиях как в клеточных культурах, так и в модельных опытах *in vivo* [4, 8, 9], позволили изучить терапевтическую активность мази оксолина различных концентраций у больных с заболеваниями слизистых оболочек и кожи герпетической этиологии.

На кафедре стоматологии детского возраста института усовершенствования врачей (Москва) была изучена терапевтическая эффективность 0,25 % оксолиновой мази при лечении ста детей с легкой и среднетяжелой формами острого герпетического стоматита. Мазь наносили 3–4 раза в день на элементы поражения на несколько минут. Показано, что 0,25 % оксолиновая мазь предупреждает повторные высыпа-

ния элементов поражения, чем облегчает течение заболевания и укорачивает сроки выздоровления. Длительность катарального гингивита при этом сокращается вдвое. Препарат хорошо переносился детьми и клиницисты рекомендовали его для широкого практического использования при лечении острого герпетического стоматита у детей [21, 22].

В центральном научно-исследовательском институте стоматологии (ЦНИИС, Москва) изучено лечебное действие 0,1 % оксолиновой мази и 0,05 % водного раствора оксолина у 150 больных с различными формами стоматита (острый герпетический, острый афтозный, хронический рецидивирующий афтозный, рубцующая форма рецидивирующего стоматита). Мазь использовали в виде аппликаций на элементы поражения на 3–5 мин 4–6 раз в день. Раствор оксолина применяли для полоскания рта при множественных элементах поражения на слизистой оболочке полости рта и глотки также 4–6 раз в день. Положительное действие препарата сказывалось у большинства больных уже через 1–2 дня лечения: уменьшается болезненность элементов поражения, наблюдается регресс поверхностных эрозий, очищаются афты от фибринозного налета и язвы от некротических масс. Сроки эпителизации герпетических элементов и афт сокращаются в 3–4 раза по сравнению со сроками эпителизации без лечения оксолином. Лучшие результаты получали, если лечение начинали в первые дни развития элементов поражения [23].

Установлено также, что оксолин в виде мази является эффективным средством для лечения заболеваний кожи, вызванных вирусами *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, но при этом требуются более высокие концентрации препарата [10, 24].

В офтальмологии изучение лечебного действия оксолина проведено в четырех клиниках глазных болезней различных городов нашей страны у 247 больных, из которых 124 были с диагнозом герпетический кератит и 123 — с диагнозом аденовирусный кератоконъюнктивит [25–28]. Препарат был использован в виде 0,2 % раствора или 0,25 % глазной мази. Были получены хорошие результаты у больных как с офтальмогерпесом, так и у больных с аденовирусной инфекцией глаз. Однако широкого применения в офтальмологии оксолин не нашел, отчасти из-за того, что так и не были внедрены в производство глазные формы препарата, отчасти из-за того, что появились новые более эффективные лекарственные средства для лечения вирусных заболеваний глаз.

Таким образом, результаты экспериментального и клинического изучения оксолина позволяют констатировать, что он является эффективным противовирусным препаратом: 0,25 % оксолиновая мазь может быть с успехом применена для индивидуальной профилактики гриппа и других ОРВИ, а также для лечения ринитов вирусной этиологии. При этом 0,25 % оксолиновая мазь хорошо переносится взрослыми и детьми, не вызывает побочных эффектов, что является ее преимуществом перед препаратами для систем-

ного применения. Отличительной особенностью 0,25 % оксолиновой мази является ее эффективность в отношении вируса герпеса, учитывая, что гриппозная инфекция и другие ОРВИ часто провоцируют рецидивы хронической латентной герпетической инфекции в виде *Herpes labialis*, *Herpes nasalis* и других клинических форм.

Специальное внимание заслуживает возможность использования 0,25 % оксолиновой мази для лечения вирусных стоматитов. Для лечения поражений кожи, вызванных вирусами *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, требуются более высокие концентрации препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, Торсинг, Харьков (1997), с. 355.
2. Г. Леви, Г. Нельсон, *Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13*, Мир, Москва (1977), с. 107.
3. Г. Н. Першин, М. Я. Крафт, Н. С. Богданова и др., *Хим.-фарм. журн.*, 4(11), 56 – 58 (1970).
4. Г. Н. Першин, Н. С. Богданова, *Химиотерапия вирусных инфекций*, Медицина, Москва (1973), сс. 40 – 42.
5. Н. Л. Пушкарская, Н. А. Леонтьева, С. В. Григорьев и др., *Вопросы медицинской вирусологии, Общая вирусология*, Т. XI, Медицина, Москва (1971), сс. 242 – 244.
6. Р. Ф. Гамидов, С. Я. Гайдамович, *Материалы объедин. сессии "Молекулярная биология вирусов, химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций"*, Минск (1974), сс. 209 – 212.
7. Н. И. Митин, Н. А. Лагуткин, Ф. А. Бадаев и др., *Материалы объедин. сессии "Молекулярная биология вирусов, химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций"*, Минск (1974), сс. 230 – 235.
8. И. С. Николаева, Н. С. Богданова, Г. Н. Першин, С. Н. Кутчак, *Фармакол. и токсикол.*, 3, 346 – 348 (1977).
9. Ю. Ф. Майчук, *Вирусные заболевания глаз*, Медицина, Москва (1981), сс. 50 – 51.
10. Ю. К. Скрипкин, А. В. Хамаганова, Н. С. Богданова, *Вестн. дерматол. и венерол.*, 9, 11 – 14 (1976).
11. Ф. В. Потапнев, А. А. Скуратова, О. И. Нюникова, Г. А. Жмурина, *Вестн. дерматол. и венерол.*, 4, 68 – 70 (1975).
12. J. Gich, A. Denys, *Acta microbiol. Pol.*, А. В., № 3 – 4, 240 (1973).
13. *Оксолин*, Рекламный проспект, П 409 / 580, Внешторгиздат (1971).
14. Л. Н. Филитис, Г. Н. Першин, *Новые химиотерапевтические препараты для лечения больных инфекционными заболеваниями*, Сборник трудов ВНИХФИ, т. V, Москва (1976), сс. 193 – 206.
15. В. А. Овчинникова, П. П. Филатов, В. А. Чернов, *Хим.-фарм. журн.*, 11(9), 24 – 27 (1977).
16. В. А. Аксенов, Д. А. Селидовкин, Г. Н. Гладких и др., *Фармакол. и токсикол.*, 6, 726 – 733 (1970).
17. В. А. Аксенов, Д. А. Селидовкин, Г. Н. Гладких и др., *Педиатрия*, 4, 18 – 22 (1970).
18. А. А. Алексеева, Г. Н. Першин, Н. С. Богданова, М. Я. Крафт, *Грипп и острые респираторные заболевания*, Медицина, Ленинград (1967), сс. 90 – 92.
19. Д. М. Злыдников, Ю. А. Романов, В. И. Романовский, *Фармакол. и токсикол.*, 5, 590 – 593 (1970).
20. Г. И. Карпухин, С. С. Галитаров, *Современные средства и методы профилактики гриппа*, Медицина, Ленинград (1977), сс. 125 – 128.
21. Л. Н. Дроботько, Т. А. Стульнева, Н. И. Бронштейн, *Актуальные проблемы стоматологии детского возраста*, Медицина, Москва (1974), сс. 43 – 45.
22. Т. В. Виноградова, Л. Н. Дроботько, Н. И. Бронштейн и др., *Стоматол.*, 5, 61 – 63 (1974).
23. М. И. Лялина, *Противовирусные препараты, созданные во ВНИХФИ*, Ч. I, Мин-во мед. пром., Москва (1972), сс. 33 – 35.
24. П. Т. Билетченко, Л. П. Королев, Н. С. Богданова, *Противовирусные препараты, созданные во ВНИХФИ*, Ч. I, Москва (1972), сс. 35 – 39.
25. Э. Е. Кухарь, *Материалы X итоговой научно-практической конференции офтальмологов*, Москва (1965), сс. 152 – 154.
26. Н. Н. Каминская, *Актуальные вопросы клинической медицины*, Изд-во Красноярского гос. ун-та, Красноярск (1966), сс. 420 – 421.
27. А. А. Верзин, Г. П. Беликов, *Антибиотики и химиотерапевтические препараты и их лечебное применение*, Изд-во АН Украинской ССР, Киев (1970), сс. 51 – 52.
28. Ю. Ф. Майчук, О. В. Ржевичцкая, *Противовирусные препараты, созданные во ВНИХФИ*, Ч. I, Москва (1972), сс. 18 – 20.

Поступила 25.01.99