

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОТЕЧЕСТВЕННОГО
ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА
«ГИПОРАМИН» («ЭРЕБРА»)
ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

С.А. Вичканова

ВНИИ лекарственных и ароматических растений

Москва

ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ И СОЗДАНИЕ НА ИХ ОСНОВЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА «ГИПОРАМИН» («ЭРЕБРА»)

Обзор

С.А. Вичканова ВНИИ лекарственных и ароматических растений, Москва

Использованию облепихи крушиновидной в народной и традиционной медицине посвящено огромное количество исследований, монографий, обзоров, научных статей. Однако большинство исследований касаются в основном плодов облепихи [10, 14]. Облепиха крушиновидная (*Hipporhae rhamnoides* L.) семейства лоховых (*Elaeagnaceae*) содержит богатейшее количество биологически активных компонентов, в том числе витаминов. Плоды облепихи по содержанию витаминов превосходят все известные плоды и ягоды растений России. Получаемое ранее из плодов облепихи (в последние годы - из плодов в смеси с листьями) облепиховое масло содержит смесь каротина и каротиноидов, токоферолов, хлорофилловых веществ и глицеридов, олеиновой, липоевой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Облепиховое масло и препараты, его содержащие, используют в качестве противовоспалительного и улучшающего регенерацию средства, в основном, наружно при лучевых поражениях кожи и слизистых оболочек, кольпитах, эрозиях шейки матки, эндоцервицитах и др. Применение облепихового масла внутрь используют в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Облепиховое масло включено также в качестве компонента в ряд лечебных препаратов («Олазоль», «Облеколь», «Гипозоль» и др.) [11]. Сок плодов облепихи оказывает в эксперименте антибактериальный, биостимулирующий (на ферменты желудка, рост животных и др.) и антитоксический эффекты [18].

Во ВНИИ лекарственных и ароматических растений внимание исследователей привлекли листья и побеги облепихи крушиновидной. Исследования проводили с использованием предложенной нами единой системы отбора высших растений в качестве возможных продуцентов антимикробных, в том числе противовирусных веществ, которая включает схему первичного скрининга растений и предусматривает возможность последующего эффективного направления поиска носителя биологической активности в растении независимо от класса соединений с возможностью контролирования химических исследований биологическим методом [2].

На первом этапе исследования листьев облепихи, изученных в виде водно-спиртовых вытяжек, приготовленных по разработанной автором методике первичного скрининга растений, внедренной в НИР института, установили наличие ингибирующих некоторые бактерии и вирусы свойств, что дало основание начать вторую фазу исследований по химическому выделению биологически активных компонентов из листьев данного растения под биологическим контролем противовирусной активности в отношении вируса гриппа. Комплексная работа химиков и медиков позволила выделить из листьев облепихи биологически активную сумму фенольных соединений, обладающих ингибирующим эффектом в отношении широкого спектра вирусов и бактерий: грипп, герпес, ВИЧ-инфекция, грамположительные бактерии и др. [7, 19], названных «Гипорамин» («Эребра»). Одновременно в институте начаты НИР по выращиванию облепихи, как сырья для получения «ГИПОРАМИНА» («ЭРЕБРЫ») в промышленных масштабах [9].

«ГИПОРАМИН» («ЭРЕБРА»)- оригинальный отечественный препарат, представляющий собой сухой очищенный экстракт, содержащий полифенольный комплекс галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины (гипорамин, гипофенин В, казауринин, казауриктин, стриктинин, изостриктинин), имеющие общие структурные элементы в виде глюкозогаллоильного и гексагидроксифеноильного остатков [17,20]. Сравнительное изучение вируснейтрализующей активности компонентов гипорамина показало зависимость активности соединений от их молекулярной массы: низкомолекулярные танины стриктинин и изостриктинин (М.м. 634) проявляли слабую активность в концентрации 1000 мкг/мл; изомерные танины казауринин и казауриктин (М.м. 936) в концентрации 1000 мкг/мл ингибировали 1000 ЭИД/100 вируса гриппа А (Бангкок); гипофенин В (М.м. 1104) и препарат гипорамин обладали наибольшей активностью: даже 10 мкг/мл подавляли 1000 ЭИД/100 вируса гриппа [30].

Изучение вируснейтрализующей активности гипорамина, проведенные с использованием гриппа человека - (А/Англия/333/80(НШ1), А/СССР/90/77(Н1N1), А/Бангкок/1/79 (Н3N2), А/Филлипины/2/82(Н3N2), А/СнНранур/57(Н3N2), В/Сингапур/79/ и птиц - А/чайка/Астрахань/777/89(Н13К6), в контактных опытах *in vitro* с последующей индикацией на куриных эмбрионах, показало, что гипорамин подавляет репродукцию как вируса гриппа А, так и вируса гриппа В. Сравнительное изучение противовирусной активности гипорамина и его основных компонентов (гипорамин, казауринин, гипофенин В, казауриктин, стриктинин, изостриктинин) в дозах 1000, 100 и 10 мкг/мл показало, что все они оказывали вируснейтрализующее действие на вирус гриппа, при этом гипорамин, представляющий собой трудноразделимую природную смесь этих компонентов, по активности не уступал ни одному из них. Изучение вирусингибирующего действия гипорамина в отношении вируса гриппа штамм А/Англия/333/82(НШ1) на модели куриных эмбрионов в опытах *in ovo* показало, что гипорамин в дозе 4 мг/эмбрион полностью ингибировал 10,100 и 1000 ЭИД₁₀₀ вируса; в дозе 2 мг/эмбрион - 10 ЭИД₁₀₀ вируса, а в дозах 1 и 0,5 мг/эмбрион - частично снижал количество вируса. При сравнительном исследовании гипорамина с оксолином установлено, что гипорамин в дозе 0,5 мг/эмбрион при введении в аллантаисную полость куриных эмбрионов, предварительно инфицированных вирусом гриппа, ингибировал развитие 10 ЭИД₁₀₀ вируса гриппа, в то время как вирусингибирующий эффект оксолина в той же дозе проявлялся только в отношении 1 ЭИД₁₀₀ вируса. Эффективность гипорамина на модели экспериментальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной вирусами гриппа (штаммы А/PR/8/34(Н0N1) и В/Сингапур/222/79), изучали при аэрозольном введении препарата. Выявлена тенденция к увеличению выживаемости животных, зараженных 1 ЛД₅₀ при лечебно-профилактических схемах применения гипорамина: в группах мышей, получавших гипорамин, выживаемость мышей составляла от 33% до 70% в зависимости от кратности введения, в контрольной группе -25% [21-25,32]. При изучении в опытах *in vitro* комбинированного применения гипорамина с арбидолом (синтетический противовирусный препарат с другим механизмом действия) установлено повышение противовирусной активности в 1,5-2 раза, что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в этом направлении [16].

При исследовании ингибирующей активности гипорамина в отношении аденовируса человека типа 2 использовали перевиваемую линию клеток Нер-2 и цитоморфологический метод, основанный на выявлении клеток, содержащих вирусные внутриядерные включения. В случае предварительного инкубирования вируса с препаратом, авторы установили, что гипорамин в концентрации 10 мкг/мл уменьшал количество инфицированных клеток по отношению к контролю на 95% [22,24].

При исследовании с использованием иммуноферментного анализа установлено, что гипорамин ингибировал репродукцию респираторно-синцитиального вируса в культуре клеток. Его ингибирующий эффект возрастал с увеличением концентрации (при 1 мкг/мл - 21,8%, при 10 мкг/мл - 73%). При этом показано, что ингибирующие концентрации гипорамина и виразола практически одинаковы (7 мкг/мл и 5 мкг/мл, соответственно). Ингибирующий эффект гипорамина на репродукцию респираторно-синцитиального вируса, как и на репродукцию вируса гриппа А/Япония/305/57, появляется лишь на ранних стадиях [28, 31].

При изучении вирусингибирующего действия гипорамина в отношении вируса простого герпеса 1 типа штамм «Л2» в опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что гипорамин в концентрациях 5, 2, 1 и 0,5 мкг/мл полностью ингибировал репродукцию 100, 10 и 1 ТЦД₁₀₀ вируса герпеса (ХТИЛ=60). В сравнительных опытах показано, что противогерпетическое действие гипорамина превышало активность как отечественного противовирусного препарата, оксолина, так и зарубежного - «Зовиракс»: в минимальных концентрациях 1 и 0,5 мкг/мл гипорамин полностью подавлял 1, 10 и 100 ТЦД₁₀₀ данного штамма вируса. Зовиракс в этих же концентрациях ингибировал репродукцию лишь 1 и 10 ТЦД₁₀₀ вируса герпеса, оксолин н : 10 и 50 мкг/мл - лишь 50%, ВПГ-1 [19, 21-25].

При изучении эффективности в отношении вируса СПИД было установлено, что гипорамин («Эребра») в концентрации 30 мкг/мл ингибировал вирусную продукцию в системе клеток Н9 на 50%(ЕД₅₀), в концентрации 10 и 5 мкг/мл - на 40% , отмечен ингибирующий эффект и в дозе 1 мкг/мл. Сравнительное изучение гипорамина с препаратами «Инозиплекс и «Тимозин», применяющимися за рубежом для лечения СПИД, показало значительное его преимущество: во всех изученных дозах (30 мкг/мл, 10 мкг/мл и 1 мкг/мл) гипорамин оказывает статистически достоверный противовирусный эффект, тогда как только у «Инозиплекса в одной дозе (10 мкг/мл) установлено незначительное действие. Гипорамин («Эребра») может представить интерес для изучения в качестве лечебно-профилактического средства как при ранних стадиях развития СПИД, так и в очагах возможного инфицирования [7, 22, 24].

При исследовании интерферониндуцирующей активности показано, что гипорамин в дозах 10, 20 и 50 мкг/мл способствовал синтезу высоких титров интерферона (максимальные титры интерферона в надосадочной жидкости составили 65-80 МЕ/мл). Повышение концентрации гипорамина до 100 мкг/мл приводило к снижению продукции интерферона до 30 МЕ/мл. При сравнительном изучении гипорамина со стандартными индукторами интерферона ВБН и СЭА установлено, что гипорамин способствовал более высокой продукции интерферона по сравнению с СЭА (32 МЕ/мл) и уступал ВБН (256 МЕ/мл и выше) [22].

При изучении влияния гипорамина на репродукцию ПМВ птиц 1 и 2 серотипа (ПМВ -1- вирус болезни Ньюкасла («Бор») и ПМВ-2 курица /Алма-Ата/71/84, индюк /Юкейпа/56 как в культуре клеток «Vero», так и в курином эмбрионе показано, что гипорамин оказывал вирусингибирующее и вируснейтрализующее действие: в концентрациях 5 и 10 мкг/мл инфекционный титр вирусов снижался на 4,5-4,75 lg ИД₅₀, при 2,5 мкг/мл - на 3,75 lg ИД₅₀ [22].

При изучении влияния гипорамина («Эребры») на активность вирусной нейраминидазы показано, что гипорамин оказывает выраженный ингибирующий эффект (66% в концентрации 100 мкг/мл) Установленный факт существенно отличает гипорамин от известных противогриппозных препаратов амантадина и ремантадина, не ингибирующих активность этого фермента. На основании проведенных исследований авторы делают

предположение, что подавление гипораном вирусной нейраминидазы является одним из возможных механизмов его противовирусного действия [26, 27].

При изучении антимикробного спектра гипорамин показало его ингибирующее влияние в концентрации 31,2-62,5 мкг/мл на рост и развитие ряда патогенных микроорганизмов *profla* STAPHYLOCOCCUS, STREPTOCOCCUS и др. [19, 23-25].

При клиническом изучении гипорамин, проведенном по решению Фармакологического государственного комитета МЗ РФ, выявлена его хорошая переносимость и эффективность. Так, первые исследования на добровольцах показали, что препарат не оказывал токсического и побочного действия, не вызывал аллергических реакций [1]. У взрослых гипорамин применяли 374 стационарным больным, в 5 клиниках (НИИ вирусологии, НИИ трансплантологии и искусственных органов, НИИ иммунологии, кафедра кожных и венерических заболеваний и отдел по изучению репаративных процессов ММА им. И.М. Сеченова) с использованием 5 лекарственных форм (таблетки сублингвальные 0,02 г; мазь 0,5%; суппозитории ректальные и вагинальные 0,05 г; лиофилизированный гипорамин 0,02 г для приготовления 0,1-0,2% водных растворов *ex tempore*). Исследование показало, что при гриппе А и В и других ОРВИ, включая аденовирусную инфекцию, применение гипорамин в ранние сроки (1-2 день) достоверно сокращало продолжительность лихорадки и симптомов токсикоза. Так, при клиническом исследовании гипорамин у 84 больных (Институт вирусологии) с неосложненным гриппом, вызванным вирусом А (H3N2) положительный статистически достоверный лечебный эффект проявлялся по ряду показателей: снижение температуры до нормальной через 24-36 часов от начала терапии у 45,1% больных, исчезновение симптомов токсикоза у 100%, сокращение длительности кашля (особенно при ингаляционном введении 0,2% раствора гипорамин), отсутствие осложнений. При иммунофлуоресцентных исследованиях авторамми установлено сокращение в 1,5 раза сроков обнаружения гриппозного антигена в мазках со слизистой оболочки носа по сравнению с контрольной группой, где применяли традиционные способы лечения.

Гипорамин способствовал повышению у больных уровня сывороточного интерферона [12, 13]. Одной из особенностей гипорамин является его эффективность при ангинах, в т.ч. протекающих на фоне ОРВЗ: гипорамин способствовал более ранней нормализации температуры, исчезновению симптомов интоксикации и воспалительных изменений в миндалинах [3,4,6].

При инфекциях, вызываемых *Herpes simplex* (острый и рецидивирующий герпес экстрагенитальной и генитальной локализации), *Varicella zoster* (опоясывающий лишай) и цитомегаловирусной инфекции применение гипорамин способствовало более быстрому засыханию ВЕЗИКУЛ и образованию корочек, уменьшению воспалительной реакции, снижению субъективных ощущений, болезненности, зуда. У больных в условиях иммунодепрессивной терапии гипорамин предупреждал развитие вирусных осложнений. Всеми клиниками отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость гипорамин, отсутствие побочных явлений и противопоказаний при его применении, наличие большого ассортимента лекарственных форм. Проведенные исследования послужили основанием для разрешения гипорамин к применению в медицинской практике в качестве противовирусного средства [3,4, 6, 8].

Клинические исследования гипорамин в педиатрии проводили с использованием 4 лекарственных форм: таблетки сублингвальные 0,02 г, лиофилизированный гипорамин 0,02 г (для приготовления 0,1% стерильного раствора *ex tempore*), мазь 0,5% и суппозитории для детей 0,03 г (лекарственная форма общерезорбтивного действия) в 5

лечебных учреждениях (Институт вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского, ЦНИКВИ МЗ РФ, кафедра кожных и венерических болезней РГМУ, кафедра детских инфекционных болезней РГМУ, кафедра детских РМАПО МЗ РФ). Эффективность и переносимость гипорамина изучали у 251 больного в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, среди которых было 120 больных с ОРВИ, 37 - с ветряной оспой, 69 - с герпесвирусными дерматозами, 25 - с папилломавирусными дерматозами. Отмечена хорошая переносимость всех лекарственных форм гипорамина у детей, не выявлены местнораздражающие, аллергизирующие и общетоксические проявления. Все клиники отмечают высокую, статистически достоверную, эффективность гипорамина, в том числе примененного в виде монотерапии. Так, в Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН проведены клинические исследования на 42 больных детского возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, аденовирусные и РС-вирусные заболевания, а также микст-инфекции), в том числе протекающими с обструктивным синдромом и пневмонией. При этом установлено, что сочетанное лечение гипорамином в виде суппозиторий и сублингвальных таблеток с применением водных растворов лиофилизированного гипорамина в виде ингаляций и капель в нос, способствует достоверному сокращению длительности основных клинических проявлений, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани, хрипы в легких. Отмечено также более быстрое (в 3 раза) исчезновение вирусного антигена в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа и сокращение сроков выздоровления детей по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение (симптоматическая и десенсибилизирующая терапия и, при необходимости, антибиотики). Применение гипорамина у детей с ОРВИ позволило снизить частоту возникновения осложнений и, в связи с этим, необходимость применения антибиотиков. Значительно сократились сроки пребывания детей в стационаре, что особенно важно для детей младшего возраста ($5,8 \pm 0,36$ суток - в испытуемой группе и $10,0 \pm 1,22$ суток - в контрольной группе). На кафедре детских инфекционных болезней РГМУ получены аналогичные результаты при лечении 78 детей, страдающих ОРВИ с синдромом крупа (стеноз I-II степени, обструктивный бронхит). Применение гипорамина приводило к достоверному сокращению продолжительности основных клинических симптомов (температурная реакция, одышка, явления стеноза, осиплость голоса) и сроков пребывания пациентов детского возраста в стационаре. У больных, получавших гипорамин по схеме, включающей одновременное применение гипорамина в виде ингаляций, таблеток для санации полости рта, капель в нос и суппозиторий, назначение антибиотиков потребовалось лишь в 50% случаев, в то время как в контрольной группе - в 70% случаев. Большой интерес представляют исследования, проведенные кафедрой детских инфекций РМАПО, где гипорамином лечили 37 детей, больных ветряной оспой. Сопоставление данных о клинической эффективности гипорамина в виде суппозиторий, мази, таблеток и средств традиционной терапии (симптоматические, десенсибилизирующие средства и местная обработка раствором бриллиантовой зелени) свидетельствует о том, что при применении гипорамина наблюдается более быстрое прекращение высыпаний и обратное развитие везикулезных элементов (образование корочек и их отпадение), особенно в случаях назначения препарата в ранние сроки болезни (1-3 суток). Заслуживают внимания данные, полученные на кафедре кожных болезней лечебного факультета РГМУ при лечении 46 детей с герпесвирусными дерматозами, где гипорамин применяли в виде суппозиторий, мази и сублингвальных таблеток. Так, у всех пациентов, получавших гипорамин, отмечено более быстрое, статистически достоверное исчезновение клинических симптомов: регресс высыпаний, отсутствие свежих проявлений, улучшение общего состояния и самочувствия, по сравнению с контрольной группой, получавшей традиционные препараты (таблетки и мазь бонафтона). При этом данные серологического исследования также показали достоверное снижение противовирусных титров антител в исследуемой группе, в то время как в контрольной группе титр антител продолжал

оставаться высоким. Средние сроки выздоровления детей при монотерапии гипорамином (7,0+0,5 сут.) достоверно короче, чем в контрольной группе (10,0+0,5 сут.). Не менее интересные данные получены у 44 детей с вирусными заболеваниями кожи и слизистых оболочек в Отделении детской дерматологии ЦНИКВИ МЗ РФ при изучении гипорамина в виде суппозиториев, мази 0,5% и сублингвальных таблеток. Эффективность гипорамина при некоторых вирусных дерматозах, таких как бородавки, остроконечные кондиломы и контактный моллюск, не отличалась от методов традиционной терапии (мазь теброфеновая и др.), но применение гипорамина в сочетании с радикальным удалением вирусных папулезных элементов предупреждало в дальнейшем рецидивы заболевания (профилактический эффект). Однако, недостаточное количество больных по каждой нозологической форме папилломавирусных и других вирусных дерматозов и отсутствие статистически достоверных результатов не позволили включить эти данные в число показаний для применения гипорамина. У пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом лица, монотерапия гипорамином приводила к достоверному снижению сроков разрешения высыпаний герпеса (8,50+0,92 сут.) в сравнении с контрольной группой, где использовали традиционную терапию - ацикловир (9,75+2,63 сут.). При этом отмечено, уменьшение частоты рецидивов заболевания. Все клиники рекомендовали препарат гипорамин для использования в педиатрии в качестве противовирусного средства как в стационарных, так и в амбулаторных условиях при различных острых и хронических заболеваниях вирусной этиологии, таких как: острые респираторные вирусные инфекции (грипп, парагрипп, аденовирусные и РС-вирусные заболевания, а также микст-инфекции), в том числе протекающие с обструктивным синдромом и пневмонией; заболевания, вызываемые Herpes simplex (острые и рецидивирующие формы простого герпеса); заболевания, вызываемые: Varicella zoster (ветряная оспа). Одновременно клиницисты отметили в качестве благоприятного фактора наличие большого ассортимента лекарственных форм гипорамина и удобство их применения [4, 5].

Гипорамин разрешен для применения у взрослых и детей, в том числе раннего возраста, в качестве лечебно-профилактического средства при гриппе (А и В), парагриппе, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и других острых респираторных вирусных инфекциях; ангинах, протекающих на фоне острых респираторных вирусных заболеваний и сопровождающихся ринитами; при острых и рецидивирующих формах простого герпеса экстрагенитальной и генитальной локализации, цитомегаловирусной инфекции, опоясывающем лишае, ветряной оспе и других инфекциях, вызванных чувствительными к препарату вирусами.

Таким образом, исследование гипорамина, нового отечественного противовирусного препарата, в клинических условиях выявило ряд особенностей, отличающих его от других препаратов противовирусного действия. Разнообразие его клинической эффективности можно объяснить, с одной стороны, широким спектром противовирусной активности в отношении ряда РНК- и ДНК-вирусов. С другой стороны, наличием у препарата не только противовирусных, но и антимикробных свойств в отношении ряда патогенных микроорганизмов. Кроме того, для гипорамина установлено наличие интерферониндуцирующего действия. Такое необычное сочетание фармакологических свойств, в том числе влияние на разные виды патогенных возбудителей, и благоприятного воздействия на макроорганизм с отсутствием каких-либо побочных (токсических) эффектов обеспечивает широкий диапазон его терапевтической эффективности в клинике и возможность применения как у взрослых больных, включая беременных женщин, так и в педиатрии, в том числе у пациентов раннего детского возраста. Разнообразие нозологических форм заболеваний, при которых доказана эффективность гипорамина, подчеркивает его особое место среди других противовирусных средств [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОРАМИНА

ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Гипорамин представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae rhamnoides* L.) семейства Лоховых (*Elaeagnaceae*), основными действующими веществами которого являются гидролизуемые танины.

Лекарственное средство «ГИПОРАМИН» («ЭРЕБРА») в виде подъязычных таблеток 20 мг было зарегистрировано в РФ и разрешено для медицинского применения в качестве противовирусного средства в 1998 году, регистрационное удостоверение № 98/305/10.

«ГИПОРАМИН» («ЭРЕБРА») – оригинальный отечественный препарат, представляющий собой сухой очищенный экстракт, содержащий полифенольный комплекс галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины, имеющие общие структурные элементы в виде глюкозгаллоильного и гексагидроксифеноильного остатков. Гипорамин обладает широким спектром противовирусного действия (вирусы гриппа А и В, аденовирусы, парамиксовирусы, *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, цитомегаловирусы, респираторно-синцитиальный вирус, ВИЧ и др.). В основе механизма действия гипорамина лежит ингибирующий эффект на вирусную нейраминидазу. Гипорамин индуцирует продукцию интерферона в клетках крови в опытах *in vitro* и повышает содержание интерферона в крови больных. Гипорамин оказывает также ингибирующий эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, туберкулезных микобактерий, кандиды, некоторых мицелиальных грибов.

Клинические исследования гипорамина проводили на 625 стационарных больных взрослого и детского возраста (от 2 месяцев) с различными вирусными заболеваниями в 9 клиниках: НИИ вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, НИИ иммунологии МЗ РФ, ЦНИКВИ МЗ РФ, на Кафедрах кожных и венерических заболеваний ММА им. И.М. Сеченова и РГМУ, на Кафедрах детских инфекций РГМУ и РМАПО, в Отделе по изучению репаративных процессов ММА им. И.М. Сеченова .

При клиническом исследовании использовали 6 лекарственных форм гипорамина: подъязычные таблетки 0,02 г, лиофилизированный гипорамин (стерильный) по 0,02 г (для приготовления водных 0,1-0,2% растворов, используемых в виде ингаляций и капель в нос), 0,5% мазь (для нанесения на очаги поражения на коже и слизистых оболочках), суппозитории ректальные и вагинальные с гипорамином 0,05 г (для взрослых) и суппозитории, содержащие гипорамин 0,03 г (для детей), используемые в качестве лекарственной формы гипорамина общерезорбтивного действия.

У взрослых гипорамин прошел 2 фазы клинических испытаний переносимости и эффективности. Первая фаза клинических исследований гипорамина была осуществлена в НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН и в Отделе по изучению репаративных процессов в коже ММА им. И.М.Сеченова на 48 взрослых пациентах и показала хорошую переносимость и достаточную эффективность препарата во всех пяти лекарственных формах, что было подтверждено объективными клинико-лабораторными показателями.

Вторая фаза расширенных клинических испытаний гипорамина у 326 взрослых пациентов подтвердила данные I фазы о хорошей переносимости гипорамина и показала широкий диапазон его противовирусной активности. Так, в институте вирусологии была установлена высокая эффективность гипорамина при наблюдении 149 больных, среди которых 84 больных было с неосложненным гриппом и 65 пациентов с другими ОРВЗ, осложненными бактериальной инфекцией – ангиной. Гипорамин при раннем его применении при гриппе и других ОРВЗ (1-2 день болезни) достоверно сокращал продолжительность лихорадки и симптомов токсикоза. Особенностью гипорамина является его эффективность при ангинах, в том числе протекающих на фоне ОРВИ: препарат способствует более ранней нормализации температуры, исчезновению симптомов интоксикации и воспалительных изменений в миндалинах. Кроме того, по данным Института вирусологии, гипорамин способствовал коррекции клеточного иммунитета и повышал содержание сывороточного интерферона.

В НИИТ и ИО клинические испытания проводили на 112 больных кардиохирургического и нефрологического профиля. Из них 75 пациентам, в том числе 24 больным, относящихся к группам риска, гипорамин применяли с целью профилактики послеоперационных осложнений. С лечебной целью гипорамин назначали 25 пациентам, среди которых было 20 больных с простым герпесом и 5 больных – с опоясывающим лишаем. Было установлено, что гипорамин не только дает стойкий лечебный противовирусный эффект при осложнениях герпесвирусной этиологии и ОРВИ, но и оказывает профилактическое действие для предупреждения послеоперационных вирусных осложнений у больных, особенно в условиях постоянно осуществляемой иммунодепрессивной терапии – ни у одного больного из 75 не было осложнений вирусной этиологии (в контроле – 25% случаев).

В трех лечебных учреждениях: в НИИ иммунологии, в Отделе репаративных процессов в коже ММА им. И.М.Сеченова и на Кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова клинические исследования были проведены на 65 больных с вирусными поражениями кожи и слизистых оболочек, в том числе герпес простой острый и рецидивирующий экстрагенитальной и генитальной локализации, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция. Применение гипорамина способствовало более быстрому засыханию везикул и образованию корочек, уменьшению воспалительной реакции, снижению субъективных ощущений, болезненности, зуда.

Учреждения, проводившие клиническое изучение у взрослых, отмечали хорошую переносимость гипорамина, отсутствие каких-либо побочных явлений при применении всех пяти изученных лекарственных форм и рекомендовали гипорамин для применения в медицинской практике в качестве противовирусного средства.

На основании положительного опыта изучения гипорамина у взрослых, показавшего его хорошую переносимость и эффективность, Фармакологическим Государственным Комитетом МЗ РФ в 1996 году были разрешены клинические испытания гипорамина у детей в качестве противовирусного средства.

Гипорамин в педиатрии изучали в 4 лекарственных формах: суппозитории для детей по 0,03 г, таблетки подъязычные по 0,02 г, мазь 0,5%, лиофилизированный порошок по 0,02 г для приготовления 0,1% водного раствора. В клинических исследованиях принимало участие 5 лечебных учреждений.

В соответствии с программой клинических испытаний в задачи исследования входило определение переносимости гипорамина в представленных лекарственных формах у

больных детского возраста; определение терапевтической эффективности гипорамина при инфекционных заболеваниях у детей различной этиологии, вызванных как отдельными вирусами, так и вирусно-бактериальными ассоциациями; определение оптимальных суточных и курсовых доз и схемы применения гипорамина в представленных для изучения лекарственных формах у пациентов детского возраста; разработка рекомендаций по гипорамину при лечении каждой нозологии для включения в инструкцию по его применению в медицинской педиатрической практике.

Гипорамин изучали в качестве лечебно-профилактического противовирусного средства при различных острых и хронических заболеваниях вирусной этиологии, таких как острые респираторные вирусные инфекции, в том числе с обструктивным синдромом, заболевания, вызываемые *Herpes simplex* (острые и рецидивирующие формы простого герпеса) или *Varicella zoster* (ветряная оспа, опоясывающий лишай), а также другие вирусные дерматозы (папилломавирусные контагиозный моллюск, плоские и обычные бородавки).

Эффективность и переносимость гипорамина изучены у 251 больного в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, при этом больные с ОРВИ составили 120 больных, с ветряной оспой - 37 больных, с вирусом герпеса (герпесвирусные дерматозы, опоясывающий лишай и др.) - 69 больных, папилломавирусными и другими вирусными дерматозами - 25 больных.

Всеми клиническими учреждениями отмечена хорошая переносимость гипорамина в предложенных лекарственных формах у больных детского возраста: ни в одном случае не выявлены местнораздражающие и общетоксические проявления, в том числе аллергизирующего характера. Наряду с отсутствием токсических проявлений все клиники отмечают высокую, статистически достоверную, эффективность гипорамина, в том числе примененного в виде монотерапии .

Так, в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН проведены клинические исследования на 42 больных детского возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, аденовирусные и РС-вирусные заболевания, а также микст-инфекции), в том числе протекающими с обструктивным синдромом и пневмонией. При этом установлено, что лечение гипорамином в виде суппозиторий по 0,03 г для детей в сочетании с приемом сублингвальных таблеток гипорамина по 0,02 г, ингаляциями и каплями в нос 0,1% водного раствора способствует достоверному сокращению длительности основных клинических проявлений, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани, хрипы в легких. Отмечено также более быстрое (более чем в 3 раза) исчезновение вирусного антигена в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа и сокращение сроков выздоровления детей по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение (симптоматическая и десенсибилизирующая терапия и, при необходимости, антибиотики). Применение гипорамина у детей с ОРВИ позволило снизить частоту возникновения осложнений и, в связи с этим, необходимость применения антибиотиков. Значительно сократились сроки пребывания детей в стационаре, что особенно важно для детей младшего возраста (5,8±0,36 суток - в испытываемой группе и 10,0±1,22 суток - в контрольной группе).

На Кафедре детских инфекционных болезней РГМУ получены аналогичные результаты при лечении 78 детей, страдающих ОРВИ с синдромом крупа (стеноз I-II степени, обструктивный бронхит). Применение гипорамина приводило к достоверному сокращению продолжительности основных клинических симптомов (температурная реакция, одышка, явления стеноза, осиплости голоса) и сроков пребывания пациентов детского возраста в стационаре. У больных, получавших гипорамин по схеме,

включающей одновременное применение гипорамина в виде ингаляций, таблеток для санации полости рта, капель в нос и суппозиториев. Назначение антибиотиков потребовалось лишь в 50% случаев, в то время как в контрольной группе - в 70% случаев.

Большой интерес представляют исследования, проведенные Кафедрой детских инфекций РМАПО, где гипорамин лечили 37 детей, больных ветряной оспой. Сопоставление данных о клинической эффективности гипорамина в виде суппозиториев, мази и таблеток, и средств традиционной терапии (симптоматические, десенсибилизирующие средства и местная обработка раствором бриллиантовой зелени) свидетельствует о том, что при применении гипорамина наблюдается более быстрое прекращение высыпаний и обратное развитие везикулезных элементов (образование корочек и их отпадение), особенно в случаях назначения препарата в ранние сроки болезни (1-3 сутки).

Заслуживают внимания данные, полученные на Кафедре кожных болезней лечебного факультета РГМУ при лечении 46 детей с герпесвирусными поражениями кожи, где гипорамин применяли в виде суппозиториев, мази и сублингвальных таблеток. Так, у всех пациентов, получавших гипорамин, отмечено более быстрое, статистически достоверное, исчезновение клинических симптомов: регресс высыпаний, отсутствие свежих проявлений, улучшение общего состояния и самочувствия, по сравнению с контрольной группой, получавшей традиционные препараты (таблетки и мазь бонафтона). При этом данные серологического исследования также показали достоверное снижение противовирусных титров антител в исследуемой группе, в то время как в контрольной группе титр антител продолжал оставаться высоким. Средние сроки выздоровления детей при монотерапии гипорамин (7,0+0,5 сут.) достоверно короче, чем в контрольной группе (10,0+0,5 сут.).

Не менее интересные данные получены у 44 детей с вирусными заболеваниями кожи и слизистых оболочек в Отделении детской дерматологии ЦНИКВИ МЗ РФ при изучении гипорамина в виде суппозиториев для детей, мази 0,5% и сублингвальных таблеток. При вирусных дерматозах, таких как бородавки, остроконечные кондиломы и контагиозный моллюск, использование гипорамина не показало выраженной эффективности и не выявило отличия от традиционной терапии. Однако применение гипорамина в сочетании с радикальным удалением вирусных папулезных элементов предупреждало в дальнейшем появление рецидивов заболевания (профилактический эффект), что представляет интерес для дальнейших исследований. Недостаточное количество больных по каждой нозологической форме папилломавирусных и других вирусных дерматозов и отсутствие статистически достоверных результатов не позволили включить эти данные в число показаний для применения гипорамина. У пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом лица, монотерапия гипорамин приводила к достоверному снижению сроков разрешения высыпаний герпеса (8,50 + 0,92 сут.) в сравнении с контрольной группой, где использовали традиционную терапию - ацикловир и др. (9,75 + 2,63 сут.). При этом отмечено уменьшение частоты рецидивов заболевания.

Суммируя полученные результаты клинических исследований гипорамина у 251 пациента детского возраста в формах: суппозитории для детей по 0,03 г, таблетки сублингвальные по 0,02 г, мазь 0,5% и 0,1% водный раствор, необходимо отметить, что все клиники пришли к общему заключению о высокой эффективности и хорошей переносимости гипорамина у детей.

Гипорамин разрешен для применения у взрослых и детей (в возрасте от 3-х лет и старше) в качестве лечебно-профилактического средства при гриппе (А и В), парагриппе, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и других острых респираторных вирусных

инфекциях; ангинах, протекающих на фоне острых респираторных вирусных заболеваний и сопровождающихся ринитами; при острых и рецидивирующих формах простого герпеса экстрагенитальной и генитальной локализации, цитомегаловирусной инфекции, опоясывающем лишае, ветряной оспе и других инфекциях, вызванных чувствительными к препарату вирусами.

Таким образом, исследование гипорамина, нового отечественного противовирусного препарата, в клинических условиях выявило ряд особенностей, отличающих его от других препаратов противовирусного действия. Разнообразие его клинической эффективности можно объяснить, с одной стороны, широким спектром противовирусной активности в отношении ряда РНК- и ДНК-вирусов. С другой стороны, наличием у препарата не только противовирусных, но и антимикробных свойств в отношении ряда патогенных микроорганизмов. Кроме того, для гипорамина установлено наличие интерферониндуцирующего действия. Такое необычное сочетание разного вида свойств, в том числе химиотерапевтической активности, влияния на разные виды возбудителей инфекционных заболеваний и благоприятного воздействия на макроорганизм с отсутствием каких-либо побочных (токсических) влияний на организм больного обеспечивает широкий диапазон его терапевтической эффективности в клинике и возможность применения как у взрослых больных, включая беременных женщин, так и у детей, включая пациентов с 3-х летнего возраста. Разнообразие клинических показаний при которых доказана эффективность гипорамина, подчеркивает его особое место среди других противовирусных средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение. Гипорамин® («Эребра®») таблетки подъязычные по 1 таблетке (20 мг) держат во рту до их полного рассасывания. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке (20 мг) 4-6 раз в сутки, детям 6-12 лет – по 1 таблетке (20 мг) 3-4 раза в сутки, детям 3-6 лет – по ½ таблетки (10 мг) 2-4 раза в сутки.

Длительность применения от 3-х суток до 3-х недель в зависимости от нозологической формы заболевания. При гриппе - не менее 3 суток; при парагриппе, РС-вирусных, аденовирусных инфекциях, ангинах, протекающих на фоне острых респираторных вирусных заболеваний (комплексная терапия), и других ОРВИ – не менее 5 суток.

При ветряной оспе, опоясывающем лишае, герпесвирусной и ЦМВ-инфекциях длительность применения зависит от тяжести процесса и составляет при легких формах заболевания 3-10 дней. При тяжелых и рецидивирующих формах заболевания минимальный курс лечения 2-3 недели. Целесообразны повторные курсы лечения

Для профилактики в период вспышки гриппа Гипорамин® таблетки подъязычные принимают в соответствии с возрастными дозировками от 3 суток до 3 недель.

В качестве профилактического средства для предупреждения развития вирусных осложнений (герпесвирусных заболеваний и ЦМВ-инфекции) в условиях иммунодепрессивной терапии у послеоперационных больных, в группах риска Гипорамин® в виде таблеток подъязычных (20 мг) применяют 3 раза в день в течение 5-7 суток.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Глызин В.И., Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А. Основные разработки лекарственных растительных препаратов. их клиническая эффективность и место в современной медицине. // Тез. докл. II Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-10-15 апреля 1995 г.- Москва.- с.233.
2. Вичканова С.А. Исследование клинической эффективности гипорамина при вирусных инфекциях у взрослых. // Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 19-23 апреля 1999 г.- Москва.- с. 281.
3. Вичканова С.А., Крутикова Н.М., Вартанян Р.В., Савенкова М.С., Тимина В.П., Хамаганова И В. Эффективность гипорамина при вирусных инфекциях у детей. // Тез. докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 10-14 апреля 2000 г.- Москва.- с. 208.
4. Вичканова С.А., Шипулина Л.Д., Толкачев О.Н., Фадеева И.И., Шейченко О.П., Белошапко А.А., Хлапцев Е.Е., Баринский И.Ф., Нестерчук С.Л., Фадеева Н.И., Герасина С.Ф. Биологически активное вещество против вируса СПИД. // Патент на изобретение №1805967 с приоритетом 3 ноября 1987 г. Заявка №4335127. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 9 октября 1992 г.
5. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Белокуров А.В., Иванова Л.А., Михайлова Л.М., Лучшев В.И., Крылов В.Ф. Терапевтическая эффективность гипорамина при гриппе. // Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты».- Чебоксары, 1996.- Часть 1.-с. 88.
6. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Белокуров А.В., Крылов В.Ф., Лопатина О.А., Лучшев В.И., Михайлова Л.М., Грищенко С.В., Иванова Л.А., Носик Н.И., Киржнер Л.С., Лаврова В.А., Лорисов А.В., Лаврухина Л.А. Терапевтическая эффективность гипорамина при лечении больных гриппом. // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 1996 г.- №1.- с.42-43.
7. Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Шейченко О.П. Разработка сублингвальных таблеток гипорамина. // Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты».- Чебоксары, 1996.- Часть 1.-с. 92.
8. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Фадеева И.И., Шейченко В.И., Семенова Т.С., Шипулина Л.Д., Вичканова С.А. Способ получения противовирусного препарата «Гипорамин». // Патент на изобретение №2098111 с приоритетом 30 марта 1994 г. Заявка №94011336. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 10 декабря 1997 г.
9. Фадеева И.И., Вичканова С.А., Шейченко О.П., Петерс В.В., Толкачев О.Н., Ермаков Б.С., Изосимова С.Б., Фадеева Т.В., Курченко Л.И., Щавлинский А.Н., Северцев В.А., Кошелев Ю.А. Способ получения суммы фенольных соединений, обладающих противовирусной активностью. // Авторское свидетельство №1188947 с приоритетом изобретения 13 января 1983 г. Заявка №3537399. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 1 июля 1985 г.

10. Шейченко В.И., Шейченко О.П., Шипулина Л.Д., Загорий В.А., Толкачев О.Н. Препарат гипорамин из облепихи крушиновидной: химические и аналитические аспекты. // Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты».- Чебоксары, 1996.- Часть 1.-с. 106.
11. Шипулина Л.Д. Гипорамин – новый противовирусный препарат. //Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-19-23 апреля 1999 г.- Москва.- с.489.
12. Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Экспериментально-клиническое изучение противовирусного препарата гипорамин. // Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты».- Чебоксары, 1996.- Часть 1.-с. 107.
13. Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М., Шейченко О.П., Толкачев О.Н. Гипорамин – новое лекарственное средство. // Тез. докл. III Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-16-20 апреля 1996 г.- Москва.- с.58.
14. Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Шейченко О.П., Толкачев О.Н. Лекарственное средство для лечения вирусных заболеваний. // Патент на изобретение №2118163 с приоритетом 27 апреля 1994 г. Заявка № 94016333. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 27 августа 1998 г.
15. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Изучение влияния гипорамин на активность вирусной нейраминидазы. // Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-19-23 апреля 1999 г.- Москва.- с.76.
16. Шипулина Л.Д., Носач Л.Н., Бутенко С.И., Жовноватая В.Л., Дяченко Н.С. Изучение гипорамин на репродукцию аденовируса в культуре клеток. // Тез. докл. V Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 21-25 апреля 1998 г.- Москва.- с. 639.
17. Шипулина Л.Д., Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Корреляционный анализ противовирусных агентов: гидролизуемых танинов облепихи крушиновидной. // Тез. докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-8-12 апреля 1997 г.- Москва.- с. 239.
18. Шипулина Л.Д., Фадеева Н.И., Ленева И.А. Федякина И.Т. Изучение противовирусной активности гипорамин в отношении респираторно-синцитиального вируса. // Тез. докл. V Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 21-25 апреля 1998 г.- Москва.- с. 639.
19. Государственный реестр лекарственных средств – М.- Т1- 2008 г.- с. 188.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОРАМИНА ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Проведенные НИР привели к созданию «ГИПОРАМИНА» («ЭРЕБРЫ»)- оригинального отечественного препарата, представляющего собой сухой очищенный экстракт, содержащий полифенольный комплекс галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины, имеющие общие структурные элементы в виде глюкозгаллоильного и гексагидроксифеноильного остатков (7-10). Гипорамин обладает широким спектром противовирусного действия (вирусы гриппа А и В, аденовирусы, парамиксовирусы, Herpes simplex, Varicella zoster, цитомегаловирусы, респираторно-синцитиальный вирус, ВИЧ и др.). В основе механизма действия гипорамин лежит ингибирующий эффект на вирусную нейраминидазу. Гипорамин индуцирует продукцию интерферона в клетках крови в опытах *in vitro* и повышает содержание интерферона в крови больных. Гипорамин оказывает также ингибирующий эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, туберкулезных микобактерий, кандиды и др.(1, 4, 11-18).

Клинические исследования гипорамин проводили на 625 стационарных больных взрослого и детского возраста (от 2 месяцев) с различными вирусными заболеваниями в 9 клиниках: НИИ вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского (Директор академик РАМН, профессор Д.К.Львов, ответственные за клинические испытания - д.м.н. С.Г.Чешик, д.м.н. Л.В.Колобухина, к.м.н. Р.В.Вартанян), НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (Зам. дир. А.Ш.Хубутия, ответственный за клинические испытания - д.м.н. Н.И.Габриэлян, с.н.с. А.В.Чубарова), НИИ иммунологии МЗ РФ (Глав. врач, рук. научно-методического центра по борьбе со СПИД - В.Д.Прокопенко, ответственные за клинические испытания - научн. сотр.- М.Н.Папуашвили), ЦНИКВИ МЗ РФ (Директор академик РАМН, профессор Ю.К.Скрипкин, ответственный за клинические испытания - профессор В.Н.Гребенюк), на Кафедрах кожных и венерических заболеваний ММА им. И.М.Сеченова (Зав. каф. - профессор О.Л.Иванов, ответственный за клинические испытания - к.м.н. М.А.Самгин) и РГМУ (Зав. каф. - акад. РАМН Ю.К.Скрипкин, ответственный за клинические испытания - д.м.н. И.В.Хамаганова), на Кафедрах детских инфекций РГМУ (Зав. каф. - чл.-корр. РАМН, профессор В.Ф.Учайкин, ответственный за клинические испытания - к.м.н. М.С.Савенкова) и РМАПО (Зав. каф. и ответственный за клинические испытания - д.м.н., профессор В.П.Тимина), в Отделе по изучению репаративных процессов ММА им. И.М.Сеченова (Зав. каф. и ответственный за клинические испытания - профессор И.А.Шахмейстер) (2, 3, 5, 6).

При клиническом исследовании использовали 6 лекарственных форм гипорамин: сублингвальные таблетки 0,02 г (для санации полости рта), лиофилизированный гипорамин (стерильный) по 0,02 г (для приготовления водных 0,1-0,2% растворов, используемых в виде ингаляций и капель в нос), 0,5% мазь (для нанесения на очаги поражения на коже и слизистых оболочках), суппозитории ректальные и вагинальные с гипорамином 0,05 г (для взрослых) и суппозитории, содержащие гипорамин 0,03 г (для детей), используемые в качестве лекарственной формы гипорамин общерезорбтивного действия.

У взрослых гипорамин прошел 2 фазы клинических испытаний переносимости и эффективности. Первая фаза клинических исследований гипорамин была осуществлена в НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН и в Отделе по изучению репаративных процессов в коже ММА им. И.М.Сеченова на 48 взрослых пациентах и показала хорошую переносимость и достаточную эффективность препарата во всех пяти лекарственных формах, что было подтверждено объективными клинико-лабораторными показателями.

Вторая фаза расширенных клинических испытаний гипорамина у 326 взрослых пациентов подтвердила данные I фазы о хорошей переносимости гипорамина и показала широкий диапазон его противовирусной активности. Так, в институте вирусологии была установлена высокая эффективность гипорамина при наблюдении 149 больных, среди которых 84 больных было с неосложненным гриппом и 65 пациентов с другими ОРВЗ, осложненными бактериальной инфекцией - ангиной. Гипорамин при раннем его применении при гриппе и других ОРВЗ (1-2 день болезни) достоверно сокращал продолжительность лихорадки и симптомов токсикоза. Особенностью гипорамина является его эффективность при ангинах, в том числе протекающих на фоне ОРВЗ: препарат способствует более ранней нормализации температуры, исчезновению симптомов интоксикации и воспалительных изменений в миндалинах. Кроме того, по данным Института вирусологии, гипорамин способствовал коррекции клеточного иммунитета и повышал содержание сывороточного интерферона.

В НИИТ и ИО клинические испытания проводили на 112 больных кардиохирургического и нефрологического профиля. Из них 75 пациентам, в том числе 24 больным, относящихся к группам риска, гипорамин применяли с целью профилактики послеоперационных осложнений. С лечебной целью гипорамин назначали 25 пациентам, среди которых было 20 больных с простым герпесом и 5 больных - с опоясывающим лишаем. Было установлено, что гипорамин не только дает стойкий лечебный противовирусный эффект при осложнениях герпесвирусной этиологии и ОРВЗ, но и оказывает профилактическое действие для предупреждения послеоперационных вирусных осложнений у больных, особенно в условиях постоянно осуществляемой иммунодепрессивной терапии - ни у одного больного из 75 не было осложнений вирусной этиологии (в контроле - 25% случаев).

В трех лечебных учреждениях: в НИИ иммунологии, в Отделе репаративных процессов в коже ММА им. И.М.Сеченова и на Кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова клинические исследования были проведены на 65 больных с вирусными поражениями кожи и слизистых оболочек, в том числе герпес простой острый и рецидивирующий экстрагенитальной и генитальной локализации, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция. Применение гипорамина способствовало более быстрому засыханию везикул и образованию корочек, уменьшению воспалительной реакции, снижению субъективных ощущений, болезненности, зуда. Клиницисты считают, что гипорамин близок по действию к хелепину и алпизарину, несколько уступает ацикловиру, и заметно превосходит бонафтон.

Учреждения, проводившие клиническое изучение у взрослых, отмечали хорошую переносимость гипорамина, отсутствие каких-либо побочных явлений при применении всех пяти изученных лекарственных форм и рекомендовали гипорамин для применения в медицинской практике в качестве противовирусного средства.

На основании положительного опыта изучения гипорамина у взрослых, показавшего его хорошую переносимость и эффективность, Фармакологическим Государственным Комитетом МЗ РФ в 1996 году были разрешены клинические испытания гипорамина у детей в качестве противовирусного средства.

Гипорамин в педиатрии изучали в 4 лекарственных формах: суппозитории для детей по 0,03 г, таблетки сублингвальные по 0,02 г, мазь 0,5%, лиофилизированный порошок по 0,02 г для приготовления 0,1% водного раствора. В клинических исследованиях принимало участие 5 лечебных учреждений.

В соответствии с программой клинических испытаний в задачи исследования входило определение переносимости гипорамина в представленных лекарственных формах у больных детского возраста; определение терапевтической эффективности гипорамина при инфекционных заболеваниях у детей различной этиологии, вызванных как отдельными вирусами, так и вирусно-бактериальными ассоциациями; определение оптимальных суточных и курсовых доз и схемы применения гипорамина в представленных для изучения лекарственных формах у пациентов детского возраста; разработка рекомендаций по гипорамину при лечении каждой нозологии для включения в инструкцию по его применению в медицинской педиатрической практике.

Гипорамин изучали в качестве лечебно-профилактического противовирусного средства при различных острых и хронических заболеваниях вирусной этиологии, таких как острые респираторные вирусные инфекции, в том числе с обструктивным синдромом, заболевания, вызываемые *Herpes simplex* (острые и рецидивирующие формы простого герпеса) или *Varicella zoster* (ветряная оспа, опоясывающий лишай), а также другие вирусные дерматозы (папилломавирусные контагиозный моллюск, плоские и обычные бородавки).

Эффективность и переносимость гипорамина изучены у 251 больного в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, при этом больные с ОРВИ составили 120 больных, с ветряной оспой - 37 больных, с вирусом герпеса (герпесвирусные дерматозы, опоясывающий лишай и др.) - 69 больных, папилломавирусными и другими вирусными дерматозами - 25 больных .

Всеми клиническими учреждениями отмечена хорошая переносимость гипорамина в предложенных лекарственных формах у больных детского возраста: ни в одном случае не выявлены местнораздражающие и общетоксические проявления, в том числе аллергизирующего характера. Наряду с отсутствием токсических проявлений все клиники отмечают высокую, статистически достоверную, эффективность гипорамина, в том числе примененного в виде монотерапии (табл. 1 и 2).

Так, в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН проведены клинические исследования на 42 больных детского возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, аденовирусные и РС-вирусные заболевания, а также микст-инфекции), в том числе протекающими с обструктивным синдромом и пневмонией. При этом установлено, что лечение гипорамином в виде суппозиторий по 0,03 г для детей в сочетании с приемом сублингвальных таблеток гипорамина по 0,02 г, ингаляциями и каплями в нос 0,1% водного раствора способствует достоверному сокращению длительности основных клинических проявлений, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани, хрипы в легких. Отмечено также более быстрое (более чем в 3 раза) исчезновение вирусного антигена в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа и сокращение сроков выздоровления детей по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение (симптоматическая и десенсибилизирующая терапия и, при необходимости, антибиотики). Применение гипорамина у детей с ОРВИ позволило снизить частоту возникновения осложнений и, в связи с этим, необходимость применения антибиотиков. Значительно сократились сроки пребывания детей в стационаре, что особенно важно для детей младшего возраста (5,8±0,36 суток - в испытываемой группе и 10,0±1,22 суток - в контрольной группе). Результаты исследования достоверны.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ГИПОРАМИН

Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Шкаренков А.А., Кузнецов Ю.Б.,

Боровкова М.В. ВНИИ лекарственных и ароматических растений, Москва

Во ВНИИ лекарственных и ароматических растений создан противовирусный препарат гипорамин, рекомендуемый для лечения гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и других респираторно-вирусных инфекций у взрослых и детей.

Гипорамин представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae rhamnoides L.*) семейства лоховых (*Elaeagnaceae*), основными действующими веществами которого являются гидролизуемые танины: **гипорамин, стриктинин, изостриктинин, казуаринин, гипофенин Д и вещество нетинниновой природы - квебрахит.**

Экспериментальное токсикологическое исследование гипорамина проведено при однократном и длительном введении субстанции и готовых лекарственных форм препарата различным видам лабораторных животных.

Однократное внутрибрюшинное введение водных растворов субстанции гипорамина различным видам лабораторных животных выявило, большую чувствительность крысят и мышей к действию препарата по сравнению с морскими свинками и крысами, при этом среднесмертельные дозы соответственно равны: 103-106 мг/кг (крысята, мыши) и 128-170 мг/кг (морские свинки, крысы).

При внутрижелудочном введении препарата мышам, крысам и крысятам 3-недельного возраста параметры ЛД₅₀ -возрастают более, чем в 50 раз и составляют 7751-9900 мг/кг, что может свидетельствовать об его инактивации в желудке.

Таким образом, при однократном введении различным видам лабораторных животных гипорамин можно отнести к IV классу токсичности - малотоксичным веществам по классификации, принятой ВОЗ и РФ.

Длительное, в течение 3 месяцев, введение субстанции гипорамина в желудок крысам в дозах 10, 100 и 500 мг/кг (соответственно 5-, 50- и 250-кратные суточные терапевтические дозы, рекомендованные для человека), показало хорошую переносимость препарата животными и отсутствие повреждающего действия на функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

В связи с тем, что разработаны различные лекарственные формы гипорамина - сублингвальные таблетки и покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,02 г, 0,5% мазь для местного применения, вагинальные и ректальные суппозитории по 0,05 г (для взрослых) и 0,03 г (для детей) токсикологические исследования проведены отдельно для каждой лекарственной формы.

Общетоксическое действие сублингвальных таблеток гипорамина по 0,02 г изучено на собаках обоего пола при введении в желудок в дозе 15 мг/кг (7-кратная суточная терапевтическая доза для человека) в течение 3 месяцев. Проведенные исследования показали, что гипорамин в данной лекарственной форме хорошо переносился животными.

Собаки в течение всего хронического эксперимента были активными, имели опрятный внешний вид и хороший аппетит. Анализ гематологических (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, гемограммы) и биохимических показателей (общий белок, общий холестерин, а также активность ферментов сыворотки крови (аланин-аспартаттрансаминазы, щелочная фосфатаза, фруктозо-1,6-дифосфат альдолаза и кетозо-1-монофосфат альдолаза) и бромсульфалеиновая проба не выявили токсического действия препарата на кровь, функцию сердца, печени и почек. Патогистологические исследования внутренних органов собак подтвердили полученные результаты.

Мягкая лекарственная форма гипорамина для местного применения - 1% мазь, изучена на собаках при нанесении на выстриженный участок кожи спины в дозе 3 мг/кг (по основному действующему веществу) в течение 3 месяцев. В результате проведенных исследований установлено отсутствие общерезорбтивного и местнораздражающего действия изученной лекарственной формы гипорамина.

Оценка безопасности вагинальных суппозиторий с гипорамином - по 0,05 г, изучена на кроликах-самках породы Шиншилла при ежедневном 3-месячном интравагинальном введении препарата в дозе 20 мг/кг, что превышало « в 15 раз суточную терапевтическую дозу. Данные исследования показали отсутствие повреждающего действия суппозиторий на внутренние органы и местнораздражающих свойств на слизистую влагалища кроликов.

В связи с тем, что гипорамин рекомендуется для применения в педиатрии, детские лекарственные формы препарата изучены на развивающихся животных.

Субстанцию гипорамина вводили в желудок крысам 3-недельного возраста в течение 2 месяцев в дозах 10 и 100 мг/кг (соответственно 4- и 40-кратная терапевтическая доза для ребенка 3 лет). Введение препарата не влияло на основные интегральные показатели у животных: поведение, аппетит, внешний вид, масса тела. На 4-й неделе опыта отмечено увеличение количества лейкоцитов и снижения уровня гемоглобина у крысят, получавших препарат в максимально испытанной дозе. Указанные показатели нормализовались к концу хронического эксперимента (8-я неделя опыта). Длительное введение гипорамина не вызывало нежелательных изменений функционального состояния внутренних органов и систем организма крысят, что подтверждено патогистологическими исследованиями.

Токсикологическое изучение таблеток гипорамина по 0,02 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, проведено на щенках 2-месячного возраста. Препарат ежедневно давали животным с кормом в дозах 20 и 50 мг/кг (5 и 20-кратные суточные дозы, рекомендованные в педиатрии) в течение 3 месяцев. Как показали исследования, гипорамин хорошо переносился животными. Щенки нормально развивались и прибавляли в массе тела, охотно поедали корм, имели опрятный внешний вид. Гипорамин в испытанных дозах не оказывал повреждающего действия на кровь, функциональное состояние печени, почек, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Патогистологические исследования внутренних органов щенков подтвердили низкую токсичность препарата при длительном введении в желудок в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Токсикологические исследования детской лекарственной формы гипорамина в виде ректальных суппозиторий по 0,03 г проведены на крольчатах породы Шиншилла с массой тела 1,0-1,2 кг. Суппозитории вводили животным *per rectum* ежедневно в дозе 20 мг/кг в течение 2 месяцев. Проведенные исследования показали хорошую переносимость и

отсутствие местнораздражающего действия препарата на слизистую прямой кишки крольчат.

Оценка безопасности мягкой лекарственной формы гипорамина- 0,1% мази на вазелиновой основе, проведена на крольчатах 1,0-1,3 кг в виде ежедневных накожных аппликаций, в количестве 1 г на животное, в течение 6 недель. Результаты исследований не выявили общерезорбтивного действия изученной лекарственной формы с кожи крольчат. 0,1% мазь гипорамина не вызывала раздражающего действия.

При изучении специфических видов токсичности у препарата не выявлено аллергизирующих свойств по результатам тестов общей и кожной анафилаксии, а также по реакции непрямо́й дегрануляции тучных клеток.

При повторном подкожном введении 0,1 - 10% водных растворов гипорамина крысам препарат вызывает раздражающее действие, начиная с 1 % концентрации.

При введении гипорамина в желудок крысам в дозах 10, 100 и 500 мг/кг с 6 по 16 и с 1 по 19 дни беременности у препарата не установлено эмбриотоксических и тератогенных свойств.

Препарат не влияет на гуморальное и клеточное звенья иммунитета.

По тестам Эймса ,учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и доминантных деталей в зародышевых клетках мышей у гипорамина не выявлено мутагенных свойств. У препарата не установлено канцерогенного действия.

Таким образом, результаты доклинического изучения безопасности противовирусного препарата гипорамин свидетельствуют о низкой токсичности и отсутствии у него нежелательных отдаленных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вичканова С.А., Крутикова Н.М Особенности клинической эффективности гипорамина при вирусных инфекциях.- Тр. ВИЛАР.- М- 2000,- с. 240-247.
2. Крепкова Л.В. и соавт. Токсикологическое изучение гипорамина.- V Росснацконгресс «Человек и лекарство».-М- 1998-с. 580.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических свойств. М- 2000.
4. Шипулина Л.Д. Исследование противовирусной активности и других биологических свойств гипорамина - нового противовирусного препарата.-Тр.ВИЛАР.- М.- 2000,- с. 228-239.

