

ЛИТЕРАТУРА

Головчинская Е. С., Чаман Е. С. Ж. общей химии, 1952, т. 22, с. 535. — Гуторов Л. А., Головчинская Е. С. Хим.-фарм. ж., 1967, № 4, с. 28. — Каверина Н. В. Фармакол. и токсикол., 1958, № 1, с. 39. — Кисин И. Е. Бюлл. экспер. биол., 1959, № 3, с. 117. — Кучеренко Т. М. Фармакол. и токсикол., 1957, № 6, с. 72. — Турпаев Т. М. Физиол. ж. СССР, 1953, № 6, с. 732. — Хаяутин В. М. Там же, 1958, № 7, с. 645.

Поступила 23/XII 1969 г.

PHARMACOLOGICAL POTENCY OF SOME 8-DIETHYLAMINOMETHYL N-METHYLATED XANTHINES AND HYPOXANTHINES

S. S. Liberman, R. A. Altshuller, L. N. Gerchikov

An investigation of 8-diethylaminomethyl-3,7-dimethylxanthine (8-diethylaminomethyltheobromine) brought out that, as regards a number of characteristics featuring the vasodilating action, this compound is superior to theobromine and produces a more signal effect on the tonicity of bronchial muscles. 8-diethylaminomethyl substitutes of 3-7-dimethylhypoxanthine are much less active than are corresponding xanthine derivatives. No relationship between the toxicity and potency of the compounds could be recorded.

УДК 616.988.75-092.6-085.281.875+615.281.875.038:616.988.75-092.6

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКСОЛИНА НА ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННОЙ У ДОБРОВОЛЬЦЕВ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ А2

Д. М. Злыдников, Ю. А. Романов, В. И. Румовский

Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа (дир. — акад. АМН СССР проф. А. А. Смородинцев) Министерства здравоохранения СССР, Ленинград

Известны трудности при диагностике гриппа, возникающие при клинических испытаниях противогриппозных препаратов даже в период эпидемий гриппа, когда удельный вес острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии продолжает оставаться достаточно высоким. Поэтому нами проведено клиническое испытание оксолина на экспериментальной модели гриппа, создаваемой у практически здоровых людей-добровольцев, путем введения им аэрозоля стандартной живой гриппозной моновакцины А2-21 с концентрацией вируса 7,0 log 10. Оксолин (тетраоксотетрагидронафталин дигидрат), разработанный Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом им. С. Орджоникидзе, вводился интраназально в виде 0,25% мази за 1 и 24 часа до вакцинации 31 добровольцу. В контрольной группе (34 человека) вводилось соответствующее placebo. Выяснилось, что клинические симптомы гриппа появились у 48,4% опытной и у 88,2% контрольной группы. Среди серонегативных добровольцев увеличение антител к вирусу гриппа А2 в 4 раза и более наблюдалось у 33,3% в опытной и у 100% в контрольной группе (Фармакол. и токсикол., 1970, № 5, с. 590).

Одним из новых противогриппозных препаратов является оксолин (тетраоксотетрагидронафталин дигидрат), разработанный Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом им. С. Орджоникидзе. Оксолин обладает высокой нейтрализующей активностью в отношении вируса гриппа в опытах *in vitro* и на куриных эмбрионах (Г. Н. Першин и Н. С. Богданова). Клиническое изучение лечебной эффективности оксолина показало, что под действием его происходит облегчение и сокращение длительности катаральных симптомов при отсутствии влияния на синдром интоксикации (А. А. Алексеева и соавторы). Клинико-эпидемиологические наблюдения, проведенные в пе-

риод эпидемии гриппа в 1969 г., показали, что систематическое смазывание носовых ходов оксолиновой мазью предотвращает заболевание гриппом у значительного числа людей.

Целью нашей работы явилось изучение профилактической эффективности оксолина на добровольцах с легкой формой гриппа, искусственно создаваемой у них путем введения аэрозоля живой гриппозной вакцины А2.

Методы исследования

Клинические испытания профилактической эффективности оксолина проводили на 65 добровольцах, которые были отобраны в результате комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования и в дальнейшем разделены по серологическим данным на две равноценные группы.

Контрольную группу (34 человека) составили добровольцы, получившие только вакцину, опытную (31 человек) — добровольцы, получившие препарат и вакцину. Оксолин вводили в виде 0,25% мази интраназально 2 раза в день. Смазывание слизистой оболочки полости носа начинали за 24 часа до вакцинации, повторяли за 30 мин. до вакцинации и далее продолжали в течение 5 последующих дней.

Вакцинацию проводили путем введения аэрозоля стандартной живой гриппозной вакцины типа А2-21 с концентрацией вируса $7,0 \log 10$. Перед распылением вакцину растворяли дистиллированной водой (1:1) и распыляли в количестве 0,5 мл в течение 5 мин. при помощи распылителя с компрессором, обеспечивающим образование аэрозоля с величиной частиц от 1 до 30 мк. Аэрозоль вдыхали носом, выдыхали ртом.

Серологические исследования проводили путем изучения парных сывороток, взятых за 24 часа до и через 21 день после вакцинации при помощи реакции торможения гем-агглютинации (РТГА).

Результаты

Введение вакцины А2 сопровождалось появлением клинических симптомов вакцинальной реакции у 48,4% добровольцев, получавших оксолин, и у 88,2% добровольцев контрольной группы ($P < 0,01$). Таким образом, введение оксолина предотвратило развитие клинических симптомов вакцинальной реакции у 16 из 31 добровольца (51,6%), а профилактическая эффективность оксолина по сравнению с контрольной группой составила 39,8%.

Анализ приведенных данных выявил статистически достоверное различие в степени выраженности и длительности вакцинальной реакции, возникшей у добровольцев в ответ на введение живой гриппозной вакцины. В контрольной группе зарегистрированы легкие реакции (I степени) в 30%, умеренные (II степени) в 46,6% и выраженные (III степени) в 23,3% случаев. У добровольцев опытной группы не было выраженных реакций, а отмечались только легкие (73,3%) и умеренные (26,7%) реакции.

Общая продолжительность прививочной реакции в пределах 1—3, 4—6 и 7—9 дней у добровольцев опытной группы соответственно составила 46,3, 33,3 и 20% (в среднем 4,6 дня) и у добровольцев контрольной группы — 10, 43,3 и 46,7% (в среднем 5,9 дня).

Отчетливое укорочение длительности вакцинальной реакции у добровольцев опытной группы свидетельствует о терапевтической эффективности оксолина, применение которого продолжалось после вакцинации в течение 5 дней. Анализ частоты, выраженности и длительности отдельных клинических симптомов показал, что лечебные свойства оксолина характеризуются его местным действием на слизистую оболочку носа. Применение оксолина у добровольцев не до вакцинации, а после нее, т. е. с момента появления клинических симптомов вакцинальной реакции, вызывало уменьшение степени тяжести и длительности катаральных явлений ($P < 0,05$) и не оказывало влияния на интенсивность и продолжительность интоксикации ($P > 0,05$).

Сравнительные данные по температурной реакции, возникшей в ответ на введение гриппозной вакцины у добровольцев обеих групп, показали существенное различие только в частоте повышения температуры (46,6 и 70%; $P < 0,05$) и не выявили достоверных различий в интенсивности и длительности температурной реакции. Ежедневное смазывание слизистой оболочки носа оксолиновой мазью у лиц с развившейся вакцинальной реакцией не оказывало влияния на частоту и длительность интоксикации, обусловленной такими клиническими симптомами, как озноб, головная боль, ломота, боль в глазных яблоках, слабость, тошнота ($P > 0,05$). В то же время были выявлены статистически достоверные различия в частоте, длительности и степени тяжести катаральных симптомов: заложенности носа, насморка, першения в горле, гиперемии мягкого неба и задней стенки глотки ($P < 0,05$).

Профилактическая эффективность оксолина была подтверждена серологическими исследованиями. Введение вакцины А2 сопровождалось приростом антител в 4 раза и более у 24,7% добровольцев, лечившихся оксолином, и у 38,7% добровольцев контрольной группы. Наиболее отчетливая разница в интенсивности иммунологической реакции между добровольцами опытной и контрольной группы получена среди серонегативных лиц (33,3 и 100%; $P < 0,05$).

Выводы

1. Смазывание слизистой оболочки носа 0,25% мазью оксолина, начатое за 24 часа до вакцинации добровольцев аэрозолем живой гриппозной вакцины типа А2, предотвратило появление клинических симптомов прививочной реакции у 39,8% из них.

2. Применение оксолина у добровольцев с развившимися клиническими симптомами вакцинальной реакции в течение 5 дней вызывало уменьшение степени тяжести и длительности катаральных явлений и не оказывало влияния на интенсивность и продолжительность интоксикации.

3. Применение оксолина снижало интенсивность иммунологической реакции на введение живой гриппозной вакцины по сравнению с контрольной группой.

ЛИТЕРАТУРА

Алексеева А. А., Першин Г. Н., Богданова Н. С. и др. В кн.: Грипп и острые респираторные заболевания. Л., 1967, ч. 2, с. 90. — Першин Г. Н., Богданова Н. С. В кн.: Общая вирусология. М., 1968, с. 95.

Поступила 19/IX 1969 г.

RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC EFFICACY OF OXOLINE IN REGARD TO THE INFLUENZA A₂ INFECTION ARTIFICIALLY INDUCED IN VOLUNTEERS

D. M. Zlydnikov, Yu. A. Romanov, V. I. Rumovsky

Intranasal application of a 0.25% oxoline ointment 24 hours prior to vaccination of volunteers with live influenza A₂ vaccine prevented in 39.8% of them the emergence of clinical symptoms of the disease, these making their appearance in 48.4% of the test group members and in 88.2% of control volunteers. Among seronegative volunteers the increment of antibodies to the influenza A₂ virus was recorded in 33.3% of the test group and in 100% of the control group volunteers.