

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Мы должны врачу не только плату,
так как он тратит на нас
не только свой труд, но и свое сердце;
он заслуживает уважения и любви...*

Сенека

УДК 616.921.5:615.28

А.В. Лепехин, А.С. Саратиков, Н.Н. Пучкова,
Г.М. Ратнер, Н.С. Бужак

ЙОДАНТИПИРИН — НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ

Сибирский государственный медицинский
университет,
г. Томск

В результате изучения многочисленных производных пиразолона установлено, что они, помимо противовоспалительного и обезболивающего действия, существенно (в 2-2,5 раза) повышают функциональную активность клеток культуры фибробластов эмбриона человека, сокращая длительность всех параметров митотического цикла. Не обладая прямым вирулицидным действием в клеточных культурах (фибробласты эмбриона человека, Нер-2, L-4), они ингибируют репродукцию ряда РНК- и ДНК-содержащих вирусов [6, 7]. Введение атомов галогена, особенно йода, в ароматический радикал соединений усиливает этот эффект [3]. Наиболее перспективным оказался йодантипирин (1-фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон). Препарат и его лекарственная форма (таблетки по 0,1 г) разрешены Министерством здравоохранения РФ для применения в медицинской практике (Регистрационные удостоверения 96/316/2 и 96/316/5).

Антивирусная активность йодантипирина в наибольшей степени проявляется в отношении неполиомиелитных вирусов Коксаки (А13, А18, А21, В1, В4, В6) и ЕСНО 11, вирусов везикулярного стоматита, клещевого энцефалита, гриппа и парагриппа. Ингибирующая доза препарата (ИД₅₀) в отношении ряда тест-вирусов в культуре клеток куриных эмбрионов составляет 5-10 мкг/кг, а химиотерапевтический индекс — 100-200.

Йодантипирин обладает интерферонстимулирующей активностью в организме мышей и культуре спленоцитов, индуцируя выработку интерферона (ИФ) «позднего» типа (титр ИФ в сыворотке крови мышей нарастает в течение суток с 8 до 256 ИЕ 50/мл), что в определенной степени обуславливает противовирусное действие соединения [3].

Изучение иммуотропных свойств йодантипирина выявило его иммуномодулирующее действие в отношении эритроцитарного и вирусного антигенов [1]. При курсовом введении крысам препарат стимулирует В-звено иммунитета (увеличивает число антителообразующих клеток в селезенке и лимфоцитов периферической крови) и моноцитарный росток костномозгового кроветворения, способствует накоплению малых лимфоцитов в лимфоидных органах и экспрессии Fc-рецепторов на мононуклеарах перитонеального экссудата.

Сочетание противовирусной, интерферогенной и иммуностимулирующей активности йодантипирина послужило основанием для испытания его на модели гриппозной инфекции (интраназальное заражение нелинейных мышей вирусом гриппа А/Аичи/2/68). Максимальный защитный эффект препарата наблюдался при лечебно-профилактическом введении и выражался в увеличении процента выживаемости животных и удлинении продолжительности их жизни [2].

В двойном слепом клинико-эпидемиологическом опыте нами установлено, что йодантипирин высокоэффективен при применении у людей, контактировавших с больными гриппом в периоды эпидемических вспышек гриппа А и В. Прием препарата осуществлялся по двум схемам: I — по 200 мг два раза в неделю; II — по 100 мг в течение 7 дней, после трехдневного перерыва — повторение курса; длительность приема йодантипирина по обеим схемам — в течение всего эпидемического сезона. Под наблюдением находились работники двух предприятий г. Томска: на первом — 27 человек, из которых 36 не получали йодантипирин (контрольная группа), а 61 — принимали препарат по I схеме (основная группа); на втором — 344 человека, 172 из них получали йодантипирин по II схеме и 172 — препарат не получали (контроль).

По результатам учета заболеваемости гриппом и другими ОРВИ в основных и контрольных группах рассчитывали индексы эффективности (К) и показатели защищенности (Е) по формулам:

$$K = B/A; E = (B \times A) / B \times 100, \text{ где}$$

A — доля заболевших среди лиц, получавших йодантипирин;

B — доля заболевших среди лиц, не получавших йодантипирин.

Кроме того, оценивали тяжесть клинического течения инфекции у заболевших, частоту и выраженность побочных реакций при приеме йодантипирина, а также картину периферической крови, функциональное состояние печени (активность АЛАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы [8, 10]), субпопуляционный состав лимфоцитов изучали в цитотоксическом или иммунофлюоресцентном тесте [5] с помощью моноклональных антител

к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека фирмы «Сорбент» (Москва). Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать инертные частицы меламинаформальдегидного латекса [5]. В сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии [5] исследовали уровень основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [9]. Оценивали также динамику интерферонообразования путем количественного определения альфа-интерферона в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов ProCоп LF2 plus производства ТОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и измерения активности интерферона на монослое перевиваемых клеток L=41 [4].

Лабораторные исследования проводились в двух группах по 20 человек, принимавших йодантипирин по I и II схемам трехкратно, до приема препарата (1 точка), через две и четыре недели после начала курса профилактического введения йодантипирина.

Профилактическое действие йодантипирина оценивали по величине заболеваемости гриппом и другими ОРВИ в основных и контрольных группах. Установлено, что заболеваемость в группе людей, принимавших йодантипирин по I схеме, составила 9,8%, а в соответствующей контрольной группе — 33,3%, т.е. индекс эффективности в этом случае равнялся 3,4, а показатель защищенности составил 70,6%. Заболеваемость среди лиц, принимавших препарат по II схеме, составила 4,6%, а в контрольной группе — 42,4%; таким образом, прием йодантипирина по II схеме позволил снизить заболеваемость в 9,2 раза (индекс эффективности этой схемы — 9,2; показатель защищенности — 89,1%).

Клинические симптомы болезни у людей, принимавших йодантипирин, характеризовались слабыми катаральными явлениями, кратковременной субфебрильной температурой, отсутствием интоксикации; за медицинской помощью заболевшие не обращались. Клинические проявления заболевания у лиц, не принимавших йодантипирин, отличались большей тяжестью и длительностью проявлений патологических симптомов: у них чаще наблюдались лихорадка выше 38°C (длительность — 3 дня), выраженные интоксикация и катаральные явления.

Побочный эффект от приема препарата по I схеме проявлялся у 5 человек из 61 (8,2%): двое (3,3%) отметили незначительные боли в эпигастральной области: один (1,6%) — умеренные боли в правом подреберье, один (1,6%) — першение в горле, один (1,6%) — общее легкое недомогание.

При назначении йодантипирина по II схеме побочные явления регистрировались у 5 человек из 172 (2,9%): у трех (1,7%) — кратковременные головные боли, у одного (0,6%) — тошнота, у одного (0,6%) — жидкий стул. Побочные явления были кратковременными и слабовыраженными. Таким образом, прием йодантипирина по II схеме вызывал побочные реакции в 2,8 раза реже, чем его применение по I схеме.

Наш опыт показал, что йодантипирин способствует нормализации картины периферической крови у тех добровольцев, которые до начала приема препарата имели повышенную СОЭ и сдвиг лейкоцитарной формулы в ту или иную сторону.

Контроль динамики изменений биохимических показателей функционального состояния печени позволил заключить, что в выбранных дозировках йодантипирин практически не оказывает токсического действия на гепатобилиарную систему взрослых людей.

Анализируя данные иммунологического мониторинга в группе лиц, получавших йодантипирин по I схеме, можно сделать вывод о том, что динамика изученных показателей в целом соответствует механизмам развития иммунного ответа на ранних его стадиях. Через 14 дней после начала приема препарата выявлена активизация клеточного звена иммунитета: статистически значимо увеличивается абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов и практически всех субпопуляций последних. Особенно существенно возросло содержание CD3⁺ лимфоцитов (зрелые Т-клетки), что, по всей вероятности, может свидетельствовать о включении классического пути активации Т-лимфоцитов. Увеличивалось и количество CD8⁺ клеток (Т-киллеры/супрессоры), активно регулирующих межклеточные взаимодействия, а также не только абсолютное, но и относительное количество В-лимфоцитов и натуральных киллеров (CD72⁺ и CD16⁺), выполняющих функции клеток-эффекторов. К концу наблюдения все усредненные показатели клеточного иммунитета в этой группе возвращались к исходному уровню.

При изучении факторов гуморального иммунитета у лиц этой группы установлено значительное нарастание концентрации IgM в сыворотке крови, достигающее максимума на 28-й день наблюдения, постепенное снижение содержания IgG и относительная стабильность IgA. В процессе приема йодантипирина в периферической крови достоверно увеличивается количество ЦИК и несколько повышается процент фагоцитирующих клеток без существенных изменений их функциональной активности (фагоцитарного числа).

В группе людей, получавших йодантипирин по II схеме, столь активной перестройки иммунной системы не отмечалось.

Активность интерферона в сыворотке крови людей, принимавших йодантипирин по обеим схемам, существенно (примерно в 2 раза $p < 0,001$) возрастала к концу наблюдения (через 4 недели с момента начала курса титр интерферона составлял $2,91 \pm 0,25$ и $2,83 \pm 0,44 \log_2$ в группах лиц, получавших препарат соответственно по I и II схемам, тогда как исходная активность интерферона равнялась $1,55 \pm 0,13 \log_2$). В эти же сроки отмечается и увеличение по сравнению с контрольным уровнем среднего содержания сывороточного альфа-интерферона: $129,2 \pm 64,6$ и $222,2 \pm 87,8$ пкг/мл соответственно в группах людей, принимавших йодантипирин по I и II схемам; во втором случае оно статистически достоверным отличалось от значений концентрации интерферо-

на у лиц контрольной группы, не получавших препарат ($13,6 \pm 1,7$ пкг/мл).

Высокое содержание интерферона в сыворотке крови (более 500 пкг/мл) определялось только у лиц, принимавших йодантипирин: по I схеме — в 25% случаев, по II — в 44,4% случаев.

Таким образом, анализ возможных механизмов профилактического действия йодантипирина показывает способность данного препарата выступать в качестве индуктора интерферона.

ВЫВОДЫ

1. Йодантипирин является эффективным профилактическим средством при гриппе и других ОРВИ.

2. Из изученных схем применения йодантипирина для профилактики гриппа и других ОРВИ более действенной, безвредной и интенсивной по интерферонобразованию является схема, предусматривающая прием препарата по 100 мг в течение 7 дней с повторением указанного курса через каждые 3 дня в течение всего эпидемического сезона.

3. Клинические проявления инфекционного процесса у лиц, заболевших гриппом или ОРВИ на фоне приема йодантипирина, характеризовались отсутствием выраженной интоксикации, легким течением и быстрым выздоровлением; побочный эффект йодантипирина был незначительным и кратковременным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евстропов А.Н., Гриценко Л.Н., Орлова Т.Г. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед.-1991.- 1.- С. 55-57.
2. Евстропов А.Н., Яворовская В.Е., Галегов Г.А. // Вопр. вирусол.- 1989.- 6.- С. 734-737.
3. Евстропов А.Н., Яворовская В.Е., Воробьев Е.С. и др. // Хим.-фарм. журнал.- 1992.- 5.- С. 50-53.
4. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы.- М., 1980.
5. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. // Иммунология.- 1992.- 6.- С. 51-62.

6. Саратиков А.С., Прищеп Т.П., Яворовская В.Е. Противовоспалительные средства группы пиразола (фармакология и клиническое применение).- Томск, 1975.- 200 с.
7. Саратиков А.С., Яворовская В.Е., Прищеп Т.П. и др. // Фармакол. и токсикол.- 1973.- 1.- С. 67-73.
8. Bodansky A. // J. Biol. Chem.- 1933.- Vol. 101.- P. 93/
9. Haskova V., Kaslik I., Riha I. et al. // J. Immunol. Meth.- 1978.- Vol. 154.- P. 339-406.
10. Reitman S., Frenkel S. // Am. J. Clin. Phat.- 1957.- Vol. 28.- P. 56.

IODANTIPYRIN IS A NEW EFFECTIVE REMEDY TO PREVENT INFLUENZA AND OTHER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

A.V. Lepekhin, A.S. Saratikov,
N.N. Puchkova, G.M. Ratner, N.S. Buzhak

SUMMARY

The presented data concerning therapeutic efficacy of iodantipyrin in subjects who was in contact with influenza patients during epidemic outbreaks of acute respiratory viral infections (ARVI) revealed that the given drug is markedly effective as an inducer of interferon. The most active, effective and intensive scheme to form interferon is to give iodantipyrin in a dose of 100 mg during 7 days and repeat this course every three days in the epidemic season. Clinical manifestations of ARVI in subjects who took the drug preventively but fell ill were characterized by mild course and quick healing; side effects of iodantipyrin were transitory and insignificant.

Й О Д А Н Т И П И Р И Н

– ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

Препарат всегда в продаже в следующих аптеках:

АПТЕКИ:

"Семейная"
"Панацея"
"Солнечная"

ул.Учебная, 34, тел. 42-37-36.
ул.Мичурина, 37, тел. 75-33-60.
ул.Бирюкова, 2, тел. 56-21-11.

АПТЕЧНЫЕ ПУНКТЫ:

пр.Кирова, 62 (р-н Томска-I).
ул.Киевская, 30.
ул.Сибирская, 104-а.

ООО "НТМ"

634028, Томск, ул. Карпова, 23-а
Тел./факс: (382-2) 41-77-26,
42-42-92, 41-77-91, 41-93-57.
E-mail: root@ntm.tsk.ru
Интернет: http://www.tsk.ru/ntm