

## **АЛПИЗАРИН<sup>®</sup> (ALPISARINUM)**

Проблема хронических рецидивирующих вирусных заболеваний на сегодняшний день стоит особенно остро. По данным ВОЗ около 90% населения земного шара страдают от проявлений герпетической инфекции.

Различают 2 вида герпеса: простой герпес (*Herpes simplex*) и опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). *Herpes simplex* вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ), который существует в виде 2 типов: ВПГ-1, ВПГ-2. Как правило, заболевание протекает бессимптомно, только в 10-20% случаев с клиническими проявлениями. К ним относятся поражение слизистой оболочки губ, носа, половых органов. Наиболее редкая локализация - поражение глаз (офтальмогерпес), центральной нервной системы (менингит, энцефаломиелит, энцефалит), а также не исключена роль ВПГ-2 в развитии рака шейки матки и предстательной железы.

Клинические проявления инфекции, вызванной ВПГ, зависят от локализации процесса и характеризуются наличием везикулёзных высыпаний. Течение заболевания характеризуется частыми обострениями, которые возникают на фоне снижения резистентности организма.

*Herpes zoster* вызывается вирусом *Varicella zoster*. При первичном инфицировании он вызывает ветряную оспу. После перенесённого заболевания вирус персистирует в спинномозговых ганглиях и при ослаблении иммунитета вызывает заболевание – опоясывающий лишай.

Клинически заболевание проявляется жгучей болью по ходу ветвей поражённого нерва, в дальнейшем присоединяется везикулёзная сыпь.

Для предотвращения рецидивов герпетической инфекции в настоящее время существует огромный выбор различных противогерпетических препаратов (аналоги нуклеозидов, аналоги пирозинфосфата, интерфероны, препараты, индуцирующие синтез эндогенных интерферонов). Все эти группы препаратов обладают мощным противовирусным действием, однако они также способны вызывать угнетение кроветворения, диспептические расстройства, аллергические реакции.

Кроме того, все препараты, за исключением интерферонов, при многократном применении снижают резистентность клеток организма к вирусу.

Т. о. встала проблема создания такого препарата, который обладал бы высокой эффективностью в отношении вышеперечисленных групп вирусов, но в тоже время был не токсичен и способен повышать резистентность клеток к вирусу.

Для решения этой проблемы Всероссийским институтом лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) был разработан препарат растительного происхождения **АЛПИЗАРИН** - эффективное противовирусное средство, отвечающее всем современным требованиям и нашедшее широкое применение в лечении вирусных заболеваний.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА**

**АЛПИЗАРИН** – индивидуальное соединение ксантоновой природы (мангиферин) состава –  $C_{19}H_{16}O_{11}$ ; получают из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) и копеечника желтеющего (*H. Flavescens* RGL. et Sohmalh.) семейства бобовых (*Fabaceae*) или из листьев манго (*Mangifera indica* L.).

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**АЛПИЗАРИН** обладает противовирусной активностью в отношении ДНК-содержащих вирусов: вируса простого герпеса, *Varicella zoster* (вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы), цитомегаловирусов.

**АЛПИЗАРИН** обладает иммуностимулирующими свойствами (стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛПИЗАРИНА

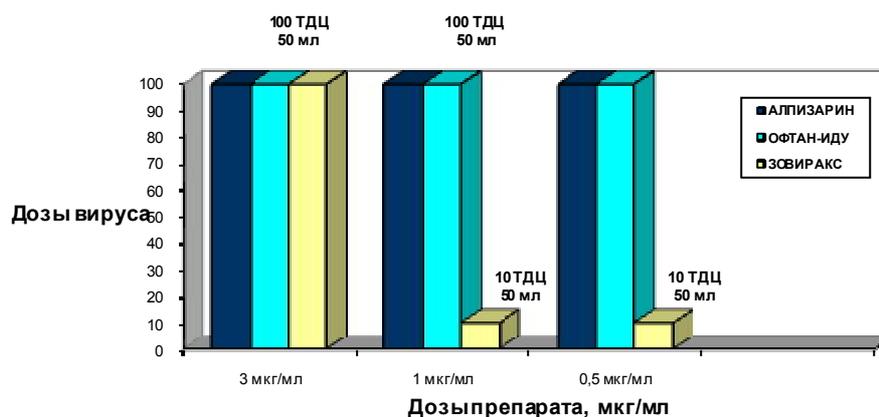
Механизм действия **АЛПИЗАРИНА** специфичен и заключается в том, что он подавляет репродукцию вируса герпеса - *Herpes simplex* и *Varicella zoster*, цитомегаловируса. Ингибирующее действие **АЛПИЗАРИНА** на репродукцию вируса особенно проявляется на ранних этапах его развития. Механизм действия реализуется внеклеточно. **АЛПИЗАРИН** препятствует проникновению вируса внутрь клетки, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Кроме того, **АЛПИЗАРИН** стимулирует выработку интерферона в крови больных.

## ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АЛПИЗАРИНА

Достоинством препарата является то, что он многократно испытан, в условиях эксперимента и клиники.

### Прямое ингибирующее действие на вирус простого герпеса – *Herpes simplex*

В опытах *in vitro* в культуре первично трипсинизированных фибробластов куриных эмбрионов, зараженных разными (1, 10 и 100 ТЦД<sub>50</sub>/мл) дозами различных штаммов вируса простого герпеса, установлено отчетливое вирусингибирующее действие **АЛПИЗАРИНА** в широком диапазоне доз (от 20 до 0,5 мкг/мл). По выраженности противовирусного действия в данных условиях экспериментов **АЛПИЗАРИН** равен зарубежному препарату «Офган-иду» и значительно более активен, чем препарат «Зовиракс» («Ацикловир») (рис.1).



**Рис.1** Сравнительное изучение вирусингибирующей эффективности **АЛПИЗАРИНА**, офган-иду, зовиракса в отношении вируса герпеса.

### **Прямое ингибирующее действие на цитомегаловирус**

При экспериментальном исследовании влияния препарата на цитомегаловирус (ЦМВ) в культуре диплоидных клеток человека установлено, что **АЛПИЗАРИН** в дозе 100 мкг/мл полностью подавлял репродукцию 10000 инфекционных доз цитомегаловируса.

### **Влияние АЛПИЗАРИНА на выработку интерферона**

Система интерферона является основным барьером на пути вирусной инфекции. Активная выработка интерферона способствует устойчивости организма к вирусным заболеваниям и быстрой локализации очага инфекции.

В экспериментах *in vitro* установлено, что **АЛПИЗАРИН** в концентрациях 10 и 100 мкг/мл вызывает выработку гамма интерферона клетками крови доноров (здоровых людей) и концентрации 50 мкг/мл клетками крови больных рецидивирующим герпесом.

### **Влияние на гуморальный и клеточный иммунитет**

В экспериментах на мышах и белых крысах, иммунизированных оптимальной дозой эритроцитов барана, установлено, что **АЛПИЗАРИН** при 5-кратном введении в желудок в интервале доз 10-100-500 мг/кг в 2,5-5 раз увеличивал число антителообразующих клеток в селезенке и в 3-7 раз увеличивал количество антител в крови. Иммуностимулирующая активность возрастала с увеличением дозы **АЛПИЗАРИНА**. Полученные данные свидетельствуют о **стимулирующем влиянии АЛПИЗАРИНА** на гуморальный иммунитет.

Действие **АЛПИЗАРИНА** в дозах 10 и 100мг/кг (внутрибрюшинно или внутрь) на клеточный иммунитет оценивали по его влиянию на реакцию гиперчувствительности замедленного типа и «трансплантат – против хозяина». В изученных дозах препарат не оказывал выраженного влияния на показатели выраженности клеточной иммунной реакции. В экспериментах *in vitro* **АЛПИЗАРИН** оказывал стимулирующее влияние на цитотоксические лимфоциты, в концентрации 1 мкг/мл алпизарин в 1,5-2 раза увеличивал образование Т-киллеров.

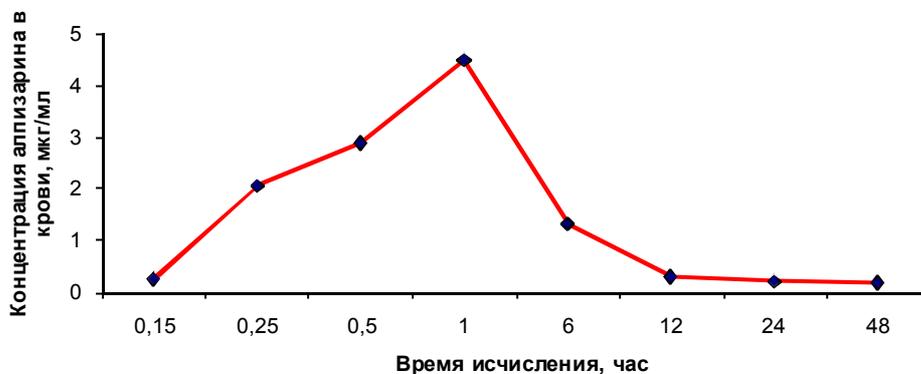
### **Химиотерапевтическое изучение действия АЛПИЗАРИНА в экспериментах на животных при вирусных инфекциях**

На модели герпетического энцефалита белых мышей установлено отчетливое лечебное действие **АЛПИЗАРИНА** при его ежедневном пероральном введении в диапазоне доз 4-500мг/кг. Наиболее выраженный эффект препарата наблюдали при ранних сроках начала лечения. В этих условиях **АЛПИЗАРИН** повышал выживаемость животных.

При увеличении кратности введения **АЛПИЗАРИНА** с 1 до 2 раз в день его лечебный эффект усиливался.

По выраженности терапевтического действия в условиях модели герпетического энцефалита **АЛПИЗАРИН** при пероральном и подкожном введении в интервале доз 62-250 мг/кг не уступал интерферону в дозе 1500 ЕД/кг или был более активен .

## ФАРМАКОКИНЕТИКА АЛПИЗАРИНА



**Рис.2** Фармакокинетика АЛПИЗАРИНА в организме человека при введении per os

При изучении фармакокинетики АЛПИЗАРИНА установлено (рис.2), что при введении per os препарат обнаруживается в крови уже через 15 минут.

Установлено, что АЛПИЗАРИН быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, в крови неизмененный препарат определяется в концентрациях 0,05-4,5 мкг/мл в течение 0,5-5 часов после применения. Максимум концентрации препарата – 4,5 мкг/мл достигается через 1 час после его применения. Экскреция АЛПИЗАРИНА с мочой не превышает 0,1%. Метаболиты АЛПИЗАРИНА не найдены.

АЛПИЗАРИН в значительной степени (90-70%) связывается с белками сыворотки крови. По мере повышения концентраций препарата увеличивается доля несвязанной с белками фракции.

### ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ И ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛПИЗАРИНА

Исследования проведены на взрослых и молодых развивающихся лабораторных животных. Установлено, что АЛПИЗАРИН по показателям токсичности при однократном внутривенном и внутривенном введении четырем видам животных относится к категории малотоксичных веществ.

В терапевтических дозах АЛПИЗАРИН не оказывает повреждающего действия на основные органы и системы организма взрослых и развивающихся животных.

АЛПИЗАРИН не обладает алергизирующими, мутагенными и местнораздражающими свойствами.

При длительном применении (3 месяца) в высоких, превышающих терапевтические в 10, 50 и более раз дозах (100, 500 мг/кг), АЛПИЗАРИН может вызывать нарушения функционального состояния печени и почек.

## ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АЛПИЗАРИНА

### Клинические учреждения

Лечебные свойства Алпизарина и его переносимость для больных изучали по решению Фармакологического Государственного Комитета Минздрава России в 7 клинических учреждениях:

- υ ЦНИКВИ МЗ РФ
- υ Кафедра кожных болезней РГМУ
- υ Кафедра кожных болезней Киевского медицинского института
- υ Московский городской лечебно-консультативный центр по детской дерматологии
- υ Кафедра детских болезней №1 РГМУ
- υ Кафедра кожных болезней РГМУ
- υ Отделение гематологии НИИ ВОНЦ РАМН

### Лекарственные формы

- АЛПИЗАРИН** исследовали в трех лекарственных формах:
- ▶ таблетки 0,1 г – для применения внутрь в качестве противовирусного средства общерезорбтивного действия
  - ▶ 5% мазь – для применения на кожу взрослым больным
  - ▶ 2% мазь – для применения на кожные покровы детям и на слизистые оболочки взрослым и детям.

### Объем исследований

Исследования проведены на 562 больных с вирусными заболеваниями кожи и слизистых оболочек, среди которых было 224 взрослых больных (ЦНИКВИ, Кафедры кожных болезней РГМУ и Киевского медицинского института) и 338 больных детского возраста (Московский городской лечебно-консультативный центр по детской дерматологии, Кафедра детских болезней №1 РГМУ, Кафедра кожных болезней РГМУ, Отделение гематологии НИИ ВОНЦ РАМН).

Среди 224 взрослых больных основную группу составляли больные в возрасте от 17 до 44 лет с рецидивирующим простым герпесом (*Herpes simplex*) с рецидивами 1-4 раза в месяц генитальной и экстрагенитальной локализации (фациальный, кожа ягодиц и др.) и опоясывающим лишаем (*Herpes zoster*). Диагноз подтверждали серологически и вирусологически. Кроме того, небольшое количество больных было с бородавками.

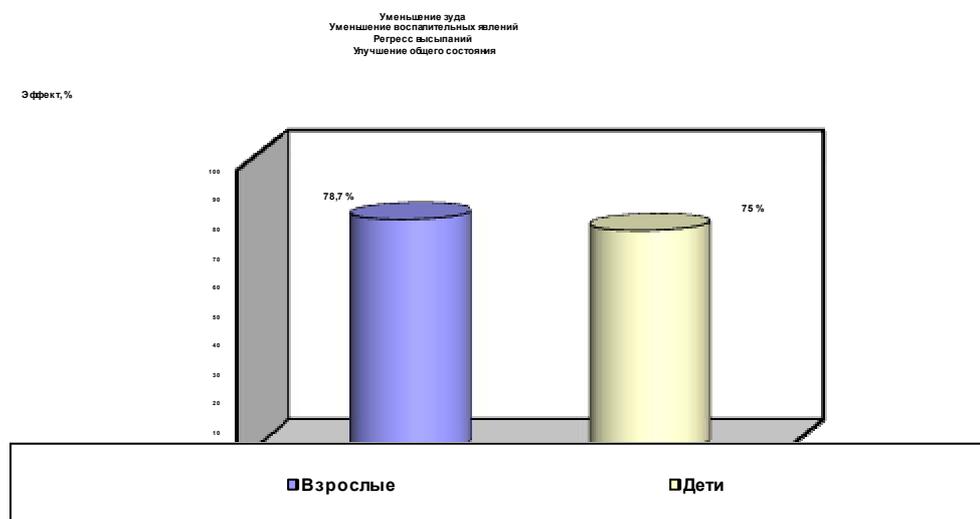
Клинические исследования **АЛПИЗАРИНА** у 338 стационарных больных детского возраста проводили при следующих нозологиях: простом герпесе (*Herpes simplex*), в том числе при острой и рецидивирующей формах, герпетической экземе Капоши, вирусных поражениях полости рта, а также при заболеваниях, вызванных *Varicella zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа). В двух клиниках (96 детей), где герпетическая инфекция протекала на фоне онкологических заболеваний (острый лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома и др.), **АЛПИЗАРИН** назначали на фоне лучевой и противоопухолевой химиотерапии. Кроме того имелись немногочисленные наблюдения при псориазе, атопическом дерматите и экссудативной эритеме.

Применение **АЛПИЗАРИНА** детям в качестве противовирусного средства осуществляли в виде монотерапии в следующих возрастных дозировках: детям старше

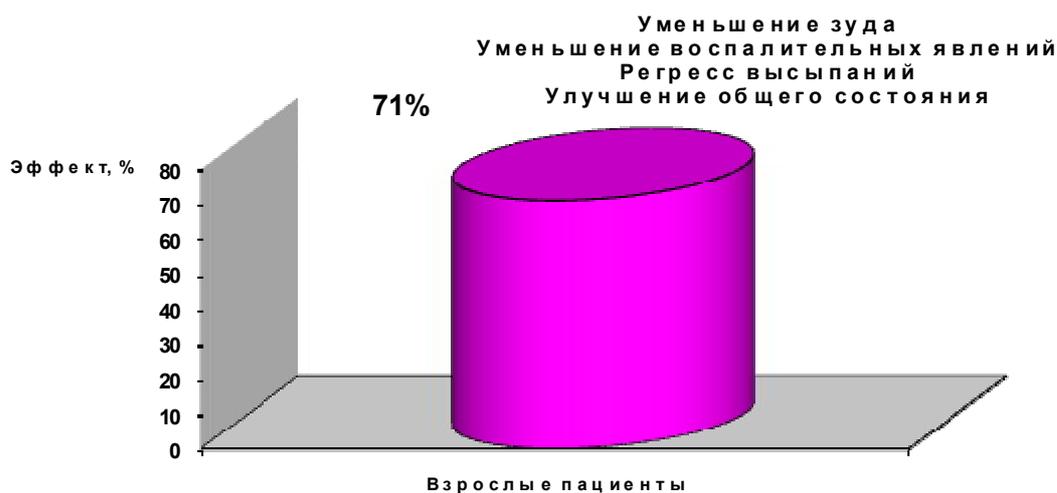
12 лет по 1-2 таблетки 3-4 раза в сутки; детям 6-12 лет по 1 таблетке 2-3 раза в сутки; детям 1-6 лет по ½-1 таблетке 2-3 раза в сутки. На очаги поражения на коже и слизистых оболочках наносили 2% мазь 4-6 раз в сутки.

### Лечение АЛПИЗАРИНОМ простого герпеса у взрослых

При простом остром и рецидивирующем герпесе экстрагенитальной и генитальной (рис. 3, 4) у взрослых больных АЛПИЗАРИН назначали в виде монотерапии при комплексном применении его внутрь и наружно. Продолжительность курса лечения от 7 до 14 дней. Лечебный эффект от применения АЛПИЗАРИНА проявлялся на 3-7 день в виде уменьшения воспалительных явлений, болевых ощущений, зуда, улучшения общего состояния, регресса высыпаний. При наблюдении за пролеченными АЛПИЗАРИНОМ больными в течение 4 месяцев рецидивов не отмечено.



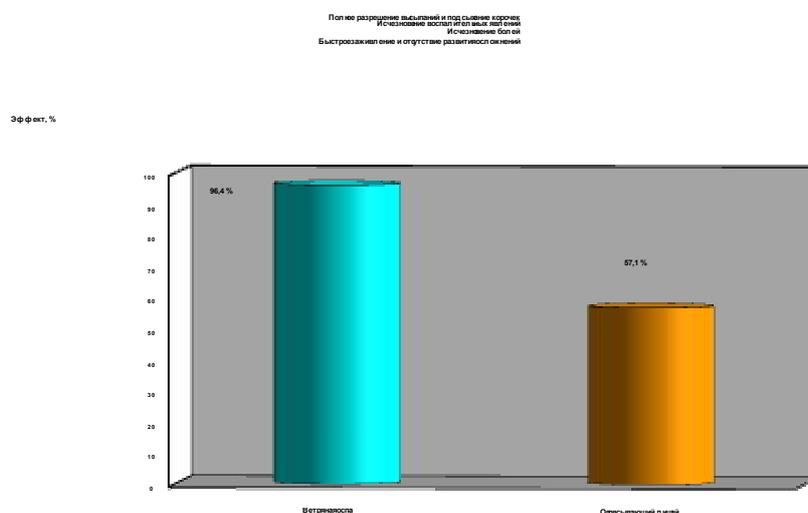
**Рис.3** Эффективность лечения АЛПИЗАРИНОМ герпеса простого рецидивирующего экстрагенитальной локализации.



**Рис.4** Эффективность лечения АЛПИЗАРИНОМ герпеса простого рецидивирующего генитальной локализации.

## Эффективность лечения АЛПИЗАРИНОМ инфекций, вызываемых *Varicella zoster*

При опоясывающем лишае и бородавках у взрослых **АЛПИЗАРИН** применяли также в виде монотерапии, сочетая при этом прием таблеток внутрь (курс лечения от 10 дней до 1 месяца в зависимости от тяжести и длительности заболевания) с нанесением 5% мази на соответствующий очаг поражения 3-4 раза в сутки. Проведенные клинические исследования **АЛПИЗАРИНА** при поражениях кожи, вызванных *Herpes zoster*, показали (рис.5), что наилучший терапевтический эффект достигался при комплексном применении таблеток и мази: за короткий период времени полностью разрешались высыпания, исчезали воспалительные явления, подсыхали корочки, исчезала боль, болезнь не прогрессировала, при этом эффективность препарата возрастала в случае его применения на ранних стадиях заболевания.



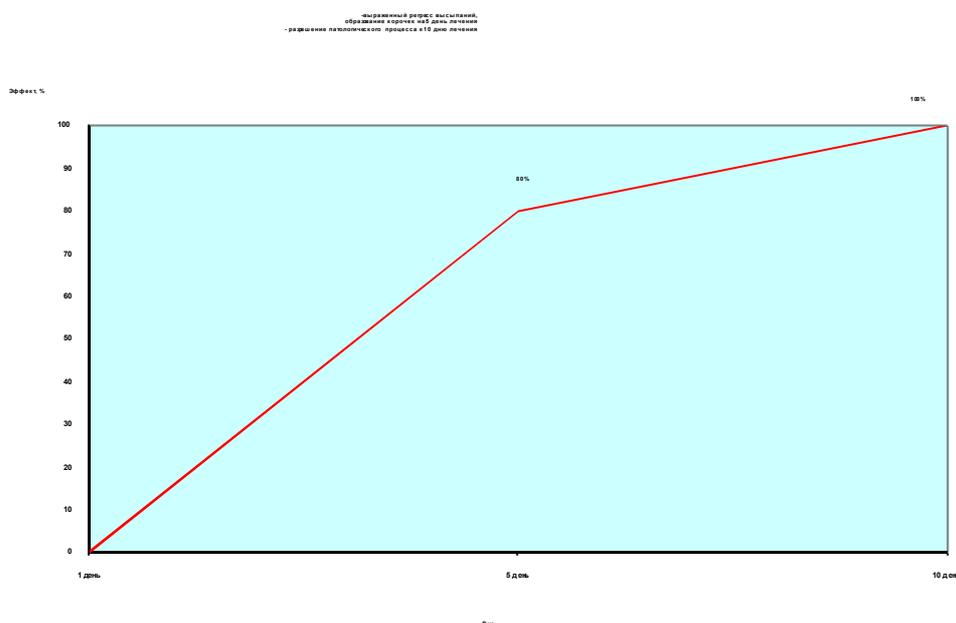
**Рис.5** Эффективность лечения **АЛПИЗАРИНОМ** вирусных инфекций, вызываемых *Varicella zoster*.

Применение **АЛПИЗАРИНА** при опоясывающем лишае способствовало не только уменьшению воспалительных явлений и более быстрому заживлению, но и предупреждению развития осложнений в виде пиодермий.

У 24 больных детей с *Herpes zoster* (в том числе на фоне онкологических заболеваний и применения иммунодепрессантов) высокая эффективность получена при комплексном применении таблеток и мази **АЛПИЗАРИНА**, приводившем к быстрому обратному развитию всех симптомов (болевого синдрома, высыпания на коже и др.).

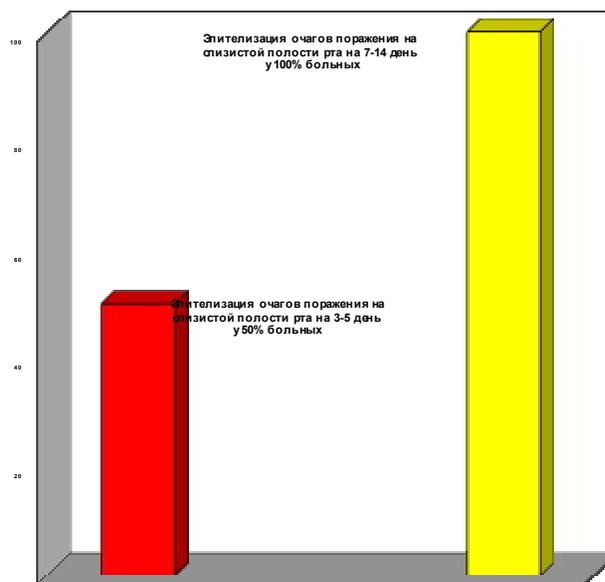
## Эффективность лечения АЛПИЗАРИНОМ герпеса простого острого у пациентов детского возраста

Клиническое исследование АЛПИЗАРИНА у больных детского возраста показало следующие результаты. При простом герпесе различной локализации (рис. 6) применение АЛПИЗАРИНА (в том числе на фоне иммунодепрессантов) у большинства детей приводило к более раннему (на лице - на 2-3 день, на гениталиях - на 3-4 сутки), по сравнению с бонафгоном и другими противовирусными средствами, образованию корочек и более быстрому обратному развитию всех симптомов заболевания (зуд, болевой синдром и др.), улучшению общего состояния (лихорадка и др.), прекращению новых высыпаний.



**Рис.6** Динамика выздоровления у детей при лечении АЛПИЗАРИНОМ при простом остром герпесе.

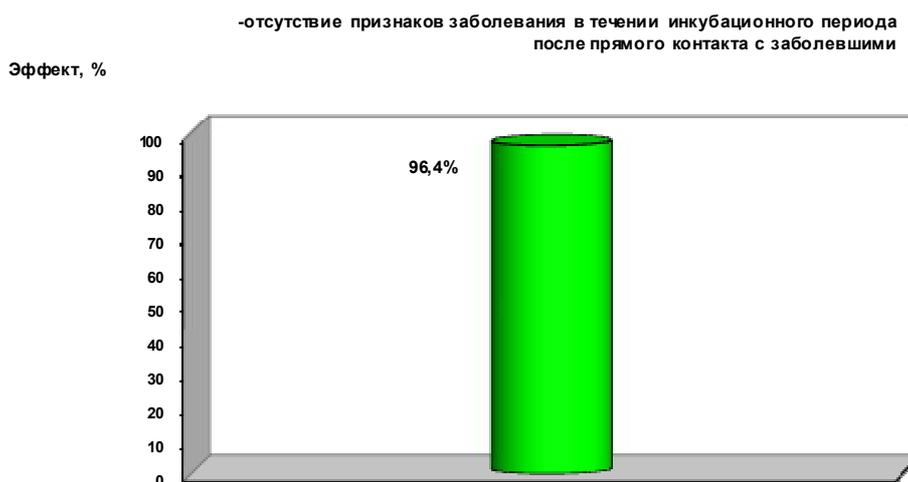
Хороший терапевтический эффект удалось получить у детей (на фоне лечения острого лейкоза) с вирусным поражением слизистых оболочек полости рта, у которых применение таблеток АЛПИЗАРИНА внутрь позволило остановить высыпания уже на 2-3 сутки (рис.7).



**Рис.7** Эффективность **АЛПИЗАРИНА** при лечении острого афтозного стоматита - вирусной этиологии.

#### Эффективность лечения **АЛПИЗАРИНОМ** детей с ветряной оспой.

При ветряной оспе (осложненные формы) 23 детей (из них 9 – на фоне острого лейкоза) монотерапия **АЛПИЗАРИНОМ** (таблетки 0,1 г х 2-4 раза в день в течение 6-10 дней) способствовала быстрому обратному развитию всех симптомов заболевания и прекращению высыпаний на 2-3 сутки (в контрольной группе – на 3-5 сутки). При профилактическом применении **АЛПИЗАРИНА** (таблетки 0,1 г х 3 раза в течение 5 дней) 28 детям с гемобластозом после их непосредственного контакта с больными ветряной оспой был достигнут высокий эффект (рис. 8) и среди них заболел только один ребенок (на 22 день контакта).-



**Рис. 8.** Профилактическая эффективность **АЛПИЗАРИНА** при ветряной оспе у тяжело больных пациентов детского возраста в стационарных условиях.

## **Эффективность АЛПИЗАРИНА при лечении пациентов детского возраста с герпетиформной экземой Капоши.**

При герпетиформной экземе Капоши у детей применение АЛПИЗАРИНА способствовало достижению лечебного эффекта при использовании его в комплексной терапии (антигистаминные препараты, антибиотики и др.). В 50% случаев положительная динамика наблюдалась через 1-2 недели от начала лечения.

## **ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛПИЗАРИНА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

Исследования показали хорошую переносимость АЛПИЗАРИНА во всех изученных лекарственных формах: как у взрослых больных, так и у пациентов детского возраста практически не наблюдалось каких-либо токсических проявлений общего или местного, в том числе аллергизирующего характера, и не выявлено отклонений по данным клинико-лабораторных анализов (кровь, моча, печеночные пробы и др.).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Клинические исследования АЛПИЗАРИНА у 562 пациентов взрослого и детского возраста с острыми и рецидивирующими формами простого герпеса генитальной и экстрагенитальной локализации, герпетиформной экземой Капоши, вирусными заболеваниями слизистой оболочки полости рта, ветряной оспой и опоясывающим лишаем показали его высокую эффективность, в ряде случаев превышающую традиционно используемые противовирусные препараты (бонафтон и др.), и не уступающие ацикловиру (зовираксу) и другим наиболее эффективным препаратам.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛПИЗАРИНОМ**

**АЛПИЗАРИН** применяют при:

- ▶ **острых и рецидивирующих форм простого герпеса экстрагенитальной и генитальной локализации**
- ▶ **заболеваниях, вызываемых *Varicella zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа)**
- ▶ **вирусных заболеваниях слизистой оболочки полости рта**
- ▶ **герпетиформной экземе Капоши**
- ▶ **цитомегаловирусной инфекции**

Таблетки АЛПИЗАРИНА обычно назначают в комплексе с мазью. Таблетки применяют внутрь независимо от приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1-2 таблетки 3-4 раза, детям от 6-12 лет по 1 таблетке 2-3 раза, детям от 1-6 лет по 1/2-1 таблетки 2-3 раза в сутки. Мазь применяют местно 4-6 раз в сутки: взрослым назначают на кожу 5% мазь, детям 2% мазь; на слизистые оболочки взрослым и детям 2% мазь. Терапевтический эффект АЛПИЗАРИНА наиболее выражен при его назначении в начальном периоде заболевания или рецидива. Курс лечения зависит от формы и тяжести заболевания.

**При острых и рецидивирующих формах простого герпеса экстрагенитальной локализации** при единичных высыпаниях мазь наносят на очаг поражения в течение 3-5 дней.

В случае распространённых высыпаний, а также наличии лихорадки, лимфаденопатии и других общих явлениях **АЛПИЗАРИН** применяют одновременно в таблетках и в виде мази в течение 5-14 дней.

**При генитальном герпесе** 2%мазь **АЛПИЗАРИНА** наносят на поражённые участки от 4 до 6 раз в сутки в течение 7-10 дней. В случае рецидивирующего течения заболевания дополнительно назначают таблетки **АЛПИЗАРИНА** в течение 5-14 дней.

**При заболеваниях, вызываемых Varicella zoster (опоясывающий лишай, ветряная оспа)**, проводят комбинированную терапию, включающую приём **АЛПИЗАРИНА** внутрь (в тех же возрастных дозировках) и местное применение 2% (детям) или 5% (взрослым) мази **АЛПИЗАРИНА** на очаг поражения в течение 5-21 дня.

**При вирусных заболеваниях слизистой оболочки полости рта** **АЛПИЗАРИН** назначают внутрь в тех же возрастных дозировках и одновременно наносят на поражённые участки слизистой оболочки полости рта 2% мазь **АЛПИЗАРИНА** в течение 5-15 дней, при язвенно-эрозивной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в течение 2-4 недель.

**При герпетической экземе Капоши и цитомегаловирусной инфекции** **АЛПИЗАРИН** применяют в тех же возрастных дозировках в течение 7-21 дня в комплексной терапии.

При рецидивах проводят повторные курсы лечения препаратом. Для профилактики рецидивов **АЛПИЗАРИНА** назначают в таблетках через месяц после окончания лечения и затем в межрецидивные периоды курсами по 10-14 дней.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Индивидуальная непереносимость к компонентам препарата, не рекомендуется применять в 1 триместре беременности.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

**АЛПИЗАРИН** выпускается в таблетках 0,1г по 20 таблеток в контурно-ячейковой упаковке и в виде мази: 2% мазь (10 г) и 5% мазь (10 г).

## **ПРЕИМУЩЕСТВА АЛПИЗАРИНА**

- υ **препарат растительного происхождения**
- υ **высокая эффективность в отношении ДНК-содержащих вирусов: вируса простого герпеса, Varicella zoster (вируса опоясывающего лишая и ветряной оспы), цитомегаловируса**
- υ **наличие у препарата иммуностимулирующих, интерферониндуцирующих свойств**
- υ **возможность применения как в целях профилактики, так и лечения**
- υ **хорошо сочетается с приёмом других лекарственных средств**
- υ **хорошая переносимость у детей и взрослых**
- υ **отсутствие побочных эффектов**
- υ **сочетанное применение внутрь и наружно**
- υ **доступная цена**

Медицинское применение АЛПИЗАРИНА разрешено приказом  
Министерства здравоохранения СССР N507 от 17 апреля 1985 г.

Все права на производство и реализацию АЛПИЗАРИНА на территории РФ  
принадлежат ЗАО Фармцентр «ВИЛАР». Свидетельство №158756.

Производитель:  
ЗАО Фармцентр «ВИЛАР».  
113216, Москва, ул. Грина, 7  
[www.vilar-plant.ru](http://www.vilar-plant.ru)