Заключение ИБОХ о применении Рутана

Разрешен к применению при лечении и профилактике различных штаммов SARS-COV-2 и вируса гриппа.
О противовирусном препарате «Рутан таблетки, 100 мг».

ИНФОРМАЦИЯ

Вакцинация, безусловно, затормозит развитие пандемии, но не решит исход борьбы с вирусом. Во-первых, вирус мутирует очень быстро и все время нужно создавать усовершенствованную вакцину, во-вторых, трудно будет охватить все население, особенно детей, тем не менее – это решительный шаг в борьбе с пандемией.

В связи с этим, на первый план выходит создание противовирусных препаратов, которых оказалось очень мало и мир не был готов к пандемии. Кризис с особенной очевидностью проявился в начале 2020 года, когда практическое здравоохранение многих стран столкнулось с беспрецендентной смертностью больных от пневмонии, вызванной инфекцией SARS-COV-2.

Несмотря на интенсивные исследования многочисленных групп ученых во всем мире, до настоящего времени нет эффективного противовирусного препарата против коронавируса SARS-COV-2, поэтому поиск и создание терапевтических лекарственных препаратов весьма актуальны.

Коронавирусы - это большая группа вирусов, которые могут вызывать заболевания, начиная от обычной простуды, гриппа различных штаммов до тяжелых острых, респираторных заболеваний, известных как MERS-COV, SARS-COV и на сегодняшний день SARS-COV-2.

В связи с этим предложен ряд лекарственных препаратов, ингибирующих поражающую активность и размножение вируса в организме человека. Эти препараты, в основном, разработаны для лечения РНК-вирусов: гриппа, СПИДа, Эболы, Зика, малярии и др. (James M. Sanders et al. JAMA 2020).

Коронавирусы представляют собой оболочечные одноцепочечные РНК-вирусы с положительным смыслом и гликопротеиновыми шипами на поверхности, которые опосредуют связывание рецепторов и проникновение в клетки во время инфекции. Структура коронавирусов представлена лабильными и консервативными белками. Покрывающие поверхность коронавируса гликопротеиновые тримерные шипы относятся к лабильным белкам, способным мутировать и, тем самым, образовывать новые штаммы коронавируса. Консервативные белки коронавирусов, представленные протеазой 3CLpro и РНК-полимеразой RdRP коронавируса, гомологичны по своей структуре на 90% (Hackbart M. et al. Proc Natl Acad Sci., 2020; Mu J. et al. Sci China Life Sci., 2020).

В результате многочисленных исследований установлено, что в жизнедеятельности и размножении вируса SARS-COV-2 после его проникновения в клетку в организме важную роль имеют две ферментативные системы: 3CL протеаза (3CLPro) и РНК-зависимая РНК-полимераза.

Роль 3CL протеазы заключается в расщеплении полипротеина 800 кД, образованного при транскрипции генома вируса. В результате расщепления образуются 4 структурных белка, используемых вирусом для воспроизведения новых вирусов и более 10 функциональных белков, которые играют ключевую роль в дубликации вирусных частиц и всех негативных действий вируса, включая воспаление и цитокиновый шторм. Ингибирование протеазы позволит остановить размножение вируса и существенно уменьшит распространение патогенных вирусных белков. Эффективные ингибиторы будут являться потенциальными лекарственными препаратами против коронавирусов.

В последние годы проводится интенсивный поиск ингибиторов протеазы среди природных соединений из растительного сырья. Биологически активные вещества, особенно гидролизуемые танины, привлекли значительное внимание исследователей, т.к. они могут быть использованы для разработки лекарств против коронавируса без побочных эффектов. (A.D. Rathnayake et al. Sci. Trasnl. Med., 2020; Ibrahim Khalifai et al. Preprind, 2020; Wenhao Dail et al. Science 10. 1126 (2020).

В настоящее время применяется Лопинавир + Ритонавир – ингибитор протеазы, разработанный против ВИЧ-1 и ВИЧ-2, он препятствует синтезу белков вируса, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Наиболее часто используемая доза Лопинавира/Ритонавира в схеме лечения COVID-19 составляет 400 мг/100 мг два раза в день, срок лечения до 14 дней. Однако препарат обладает побочными эффектами, наиболее частыми из которых являются диарея, тошнота, рвота, гепатотоксичность.

Другой важной лекарственной мишенью для SARS-COV-2 является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), которая является ключевым компонентом репликационного аппарата вируса для создания множественных копий генома РНК. РНК-полимеразы различных коронавирусов очень похожи и не аналогичны человеческой полимеразе, поэтому разработка ингибиторов RdRp является эффективной терапевтической стратегией без риска перекрестных помех с человеческими полимеразами и эффективным лекарственным препаратом против COVID-19 (Borgio et al. Arch.Med. Sci., 2020; Subissi et al. PNAS, 2014; Zhai et al. Nature Structural, 2005).

В связи с пандемией были привлечены известные противовирусные средства, ингибирующие РНК полимеразу для борьбы с Covid-19.

Ремсидивир – ингибитор РНК зависимой РНК – полимеразы препятствует размножению вируса. Применялся для лечения лихорадки Эбола. Применяемая доза против вируса COVID-19 – 200 мг в день, поддерживающая доза - 100 мг внутривенно в течение 9-10 дней. В настоящее время применяется во многих странах. Недостатком препарата является ряд серьезных побочных явлений, таких как рост печеночных ферментов, диарея, сыпь, нарушение почечной функции, артериальная гипотензия.

Фавипиравир (Япония) – аналог Авифавир (Россия) ингибирует РНК зависимую РНК-полимеразу, широко применяется в лечении COVID-19 во многих странах. Применяемая доза 1600 мг – 2 раза в сутки в 1 день, далее по 800 мг – 2 раза в сутки с 2 по 10 день. Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью.

Таким образом, применяемые в настоящее время препараты имеют ряд ограничений и

побочных эффектов, а также они довольно дорогостоящие.
Стоимость Ремседивира в США составляет более 2000 $, а себестоимость Фавипиравира (Авифарина) в России более 23000 рублей.
В настоящее время ведутся интенсивные исследования по поиску новых ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы среди полифенолов растительного происхождения, как потенциальных противовирусных препаратов против SARS-COV-2 (Satyam Singh et al. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 2020; Borgio et al. Arch. Med. Sci., 2020.)
Начиная с 2000 года в Институте биоорганической химии АН РУз в сотрудничестве с учеными Национального Исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. академика Н.Ф. Гамалея МЗ России (проф. Карамов Э.В.) и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (акад. Хаитов Р.М.) были проведены исследования по изучению противовирусной активности ряда соединений полифенольной природы, выделенных из растений, произрастающих в Узбекистане. Они показали высокую противовирусную активность против различных штаммов вируса гриппа, СПИДа и относятся к классу эллаготанинов, катехинов и флавоноидов. Результаты всех этих исследований защищены патентами (Uz IAP04523, Uz IAP04577, Uz IAP04666, Uz IAP04521, Uz IAP04524) и, в настоящее время, находятся в процессе внедрения в медицинскую практику.
Для Рутана, выделенного из растения Сумах дубильный *Rhus coriaria* (Totum), согласно регламенту были полностью проведены доклинические и клинические исследования. Исследования общей токсикологии Рутана показали, что он относится к V классу нетоксичных веществ, не обладает кумулятивными свойствами, не оказывает токсического влияния на параметры периферической крови, патоморфологию почек, печени и внутренних органов у экспериментальных животных при длительном применении. Исследования специфической токсикологии показали, что препарат не обладает местно-возбуждающим, аллергическим, мутагенным, иммунотоксическим, тератогенным и эмбриотоксическим действиями.
Согласно результатам клинических испытаний, в 2015 году Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан лекарственная форма препарата «Таблетки «Рутан по 0,025, №20» рекомендована к применению в медицинской практике в качестве противовирусного препарата для лечения гриппа.
В связи с пандемией и поражением населения земного шара вирусом SARS-COV-2, ведущие научно исследовательские центры США, Великобритании, Китая и других стран, где созданы соответствующие условия для работы с вирусами и налажен скрининг на противовирусную активность, проводят отбор перспективных биологически активных соединений в качестве потенциальных противовирусных препаратов против SARS-COV-2.
Для установления эффективности Рутана в качестве лекарственного средства против вируса SARS-COV-2 Институт биоорганической химии АН РУз в начале 2020 года провел дополнительные исследования совместно с учеными Академии наук Китая – Шанхайским институтом Материи и Медика (проф. Jingshan SHEN), Уханьским институтом вирусологии (проф. Gengfu XIAO) и Синцзяньским Институтом Физики и

Химии (проф. Haji Akber AISA). Был проведен большой цикл исследований по противовирусному действию препарата Рутан против коронавируса SARS-COV-2. В результате было обнаружено, что препарат Рутан эффективно ингибирует вышеназванные две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-COV-2:

1. Ингибирует деятельность ключевого фермента гидролазы 3CL вируса SARS-COV-2, причем степень ингибирования под действием Рутана в концентрации 0,1 мг/мл составила 97,7% in vitro, что указывает на большую вероятность подавления размножения вируса *in vivo*.
2. Ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-COV-2. Он проявлял анти-SARS-COV-2 инфекционную активность в культуре клеток Vero E6 со значениями половины максимальной эффективной концентрации (EC_{50}), равными 5,84 мкМ. Значение EC_{50} для Ремдесивира составляет 2,0 мкМ.
3. Активность Рутана против вируса гриппа H1N1 при тестировании на клетках MDCK в сравнении с Фавипиравиром, в качестве контроля, показала, что EC50 Рутана составляла 3,2 мкМ, тогда как EC50 Фавипиравира составляла 24 мкМ, что указывает на значительно высокую активность Рутана.

Таким образом, Рутан является единственным соединением, который обладает двойным действием против вируса SARS-COV-2: а) ингибирует активность 3CL протеазы, б) ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, и может быть эффективным лекарственным средством для его лечения.

Основываясь на перечисленных фактах и проведенных дополнительных клинических исследованиях на более 1000 больных, 3.01.2021 был зарегистрирован Рутан 0,025 для лечения больных ОРВИ, гриппа и легкой формы COVID-19. В настоящее время проведена реализация свыше 100 000 упаковок и не получено ни одной рекламации относительно не соответствия требованиям качества, а также по непредвиденным побочным и нежелательным действиям.

Анализ последних данных по применению аналогичных препаратов (Ремдесивир, Фавипиравир, Лопинавир) показывает, что доза применяемых вышеперечисленных препаратов против SARS-COV-2 в 5-8 раз выше, чем мы применяем для Рутана. Малая концентрация препарата Рутан недостаточна для эффективной борьбы с вирусом у больных с тяжелой формой поражения.

В настоящее время для субстанции Рутан изучена зависимость концентрации и эффективность действия и на основании этого разработана оптимальная концентрация Рутана – 100 мг 2 раза в день, которая обеспечивает безопасное применение препарата для больных любого возраста со средней тяжестью заболевания. Для Рутана 100 мг успешно проведены клинические испытания в Институте Вирусологии МЗ РУз на базе «Зангиота», которые показали:

1. На выборке 103 больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции применение Рутан 100 мг 2 раза в день показало выраженный противовоспалительный эффект, что выражалось в статистически значимом снижении количества С-реактивного белка, основного медиатора воспалительного процесса при COVID-19. Ни одному из больных в процессе лечения не понадобилась оксигенация.

2. После приема Рутан 100 мг в опытной группе больных на 4-5 день госпитализации показатель ПЦР на COVID-19 был отрицательным.

Таким образом, препарат Рутан, средство из растительного сырья, представляющее комплекс эллаготанинов, обладает выраженным противовирусным действием в отношении коронавирусной инфекции SARS-COV-2, проявляющимся посредством воздействия на вирусную протеазу 3CLpro и РНК-зависимую РНК-полимеразу, тем самым подавляя образование структурных и функциональных белков, вызывающих патологические и воспалительные процессы и предотвращая репликацию и размножение коронавируса в клетке.
Рутан 100 мг эффективен при всех штаммах гриппа и средней тяжести COVID-19. Рутан 25 мг эффективен для всех форм гриппа и легкой формы COVID-19 и применим для всех возрастов больных, начиная с 6 лет.
Препарат Рутан имеет преимущество перед применяемыми в настоящее время при лечении коронавирусной инфекции препаратами, отсутствием побочных действий, лучшей переносимостью и безвредностью для организма, а также Рутан значительно дешевле по стоимости в сравнении с существующими препаратами.
Институт биоорганической химии, являясь разработчиком препарата Рутан, и, учитывая сложившуюся эпидемиологическую ситуацию в мире, готов сотрудничать со всеми частными и государственными фармацевтическими компаниями в регистрации и распространении препарата в зарубежных странах.

Директор Института Биоорганической химии АН РУз
Академик Ш.И.Салихов

Директор Института Вирусологии МЗ РУз
Профессор Э.И.Мусабаев

Юридические адреса:
Институт Биоорганической химии АН РУз
100125, г.Ташкент, улица Мирзо улугбека, 83.
Телефон (факс): +998(71) 262-35-40
Электронный адрес: info@biochem.uz

Институт Вирусологии МЗ РУз
100194, г. Ташкент, Юнусабад, 3 квартал, улица Янги шахар, 7А.
Телефон (факс): +998 (71) 224-83-26
Электронный адрес: info.nii_virusologii@minzdrav.uz