

Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР)

Н.Ю. Пшеничная¹, В.А. Булгакова², Н.И. Львов³, А.А. Поромов⁴, Е.П. Селькова⁵, А.И. Грекова⁶, И.В. Шестакова⁷, В.В. Малеев¹, И.А. Ленёва⁸

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (НМИЦЗД), Москва, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия;

⁵ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (МГМСУ), Москва, Россия;

⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Резюме

Наряду с вакцинацией как основной стратегии борьбы против гриппа, Всемирная организация здравоохранения рекомендует применение противовирусных препаратов, одним из которых является умифеновир.

Цель исследования – получение дополнительных сведений о клинической эффективности и безопасности противовирусного препарата Арбидол® (МНН: умифеновир).

Материалы и методы. Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование АРБИТР [A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR)] IV фазы проведено с ноября 2011 по апрель 2016 г. на базе 15 исследовательских центров, ведущих амбулаторный прием пациентов в различных регионах Российской Федерации. В общей сложности в исследовании приняли участие 359 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом грипп или острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), у которых от начала заболевания прошло не более 36 ч. Пациентов рандомизировали в две группы: группа пациентов (группа терапии), получавших умифеновир 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней ($n=181$), и группа пациентов, получавших плацебо 4 раза в сутки в течение 5 дней ($n=178$). Первичными (основными) конечными точками исследования приняты общая продолжительность заболевания гриппом/ОРВИ, продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа/ОРВИ. В качестве вторичной конечной точки была оценена частота развития осложнений при гриппе/ОРВИ. Безопасность оценивалась путем анализа нежелательных явлений, оценки жизненно важных симптомов, исследования физического состояния пациентов и общеклинических лабораторных показателей.

Результаты. В группе пациентов, получавших умифеновир, количество случаев полного выздоровления уже на 4-й день от начала заболевания достоверно отличалось от числа подобных случаев в группе плацебо. Количество случаев полного выздоровления через 96 ч составило 54,1% (98 из 181) и 43,3% (77 из 178) соответственно ($p<0,05$), а через 108 ч – 64,6% (117 из 181) и 55,1% (98 из 178) соответственно ($p<0,05$). В группе терапии умифеновиром продолжительность интоксикационного синдрома была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила 77,76 и 88,91 ч соответственно ($p=0,013$). Продолжительность всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром, также была ниже в группе, получавшей умифеновир. Так, в группе терапии и группе плацебо данные показатели составили соответственно: длительность лихорадки – 67,96 и 75,32 ч ($p=0,037$), боль в мышцах – 52,23 и 59,08 ч ($p=0,023$), головная боль – 52,78 и 63,28 ч ($p=0,013$), слабость – 76,90 и 88,89 ч ($p=0,008$). Частота развития осложнений в группе терапии умифеновиром составила 3,8%, в группе плацебо – 5,62%. В группе плацебо отмечено увеличение случаев развития острого трахеобронхита ($p<0,02$). На протяжении всего исследования умифеновир и плацебо переносились пациентами удовлетворительно, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности. Всего зарегистрировано 42 случая нежелательных явлений у 11 пациентов в группе терапии и у 18 пациентов в группе плацебо, которые не были связаны ни с действием исследуемого препарата, ни с плацебо, а носили случайный характер.

Заключение. Результаты исследования указывают на безопасность умифеновира и подтверждают его эффективность по сравнению с плацебо в терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых пациентов. Установлено, что противовирусный эффект наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется сокращением сроков разрешения всех симптомов болезни и снижением тяжести проявлений заболевания.

Ключевые слова: противовирусные препараты, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, умифеновир, Арбидол, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 56–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000127

Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)

N.Yu. Pshenichnaya¹, V.A. Bulgakova², N.I. Lvov³, A.A. Poromov⁴, E.P. Selkova⁵, A.I. Grekova⁶, I.V. Shestakova⁷, V.V. Maleev¹, I.A. Leneva⁸

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

²Children's Health Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁵G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

⁶Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia;

⁷A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁸I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

In spite of vaccination was recommended by the World Health Organization, the main strategy of influenza is antiviral drugs treatment, one of which is umifenovir.

Aim. The aim of the study is to obtain additional data on safety and therapeutic efficacy of the antiviral drug Arbidol (umifenovir) in patients with a diagnosis of influenza and common cold.

Materials and methods. Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study investigating efficacy and safety of Arbidol (umifenovir) in Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR) IV phase started in November 2011 and completed in April 2016 on the basis of 15 research centers in various regions of the Russian Federation. A total of 359 patients, aged 18 to 65 years with influenza or acute respiratory tract infection, of no more than 36 hours' duration were enrolled in the study. Patients were randomized into two groups: a group of patients (therapy group) treated by Arbidol (umifenovir) at a dosage of 800 mg/day (2 capsules) for 5 days ($n=181$), and a group of patients receiving placebo 4 times a day for 5 days ($n=178$). The primary outcome measures of the study were the duration of clinical illness among patients with common cold and influenza/ARVI, the duration and severity of the main symptoms. Number of clinical complications associated with influenza and common cold was assessed as a secondary outcome. Safety was assessed by analyzing number of adverse events that are probably or definitely related to Arbidol, assessing vital signs, examining the physical condition of patients and general clinical laboratory parameters.

Results. In the group treated by umifenovir, the number of full recover patients on the 4th day from the disease onset were significantly differed from the number of such cases in the placebo group. The number of cases of complete recovery after 96 hours was 98 patients (54.1%) and 77 (43.3%), $p<0.05$, and after 108 hours – 117 (64.6%) and 98 (55.1%), $p<0.05$. Duration of intoxication was reduced with umifenovir compared to placebo, amounted to 77.76 and 88.91 hours, respectively, $p=0.013$. The duration of all intoxication syndrome symptoms was also lower in the group receiving umifenovir. Thus, in the therapy group and placebo group, these parameters were respectively: fever duration – 67.96 and 75.32 hours ($p=0.037$), muscle pain – 52.23 and 59.08 hours ($p=0.023$), headache – 52.78 and 63.28 hours ($p=0.013$), weakness – 76.90 and 88.89 hours ($p=0.008$). The incidence of complications in the umifenovir group was 3.8%, in the placebo group 5.62%. Cases of acute tracheobronchitis was an increase in the placebo group ($p<0.02$). Umifenovir and placebo were well tolerated. A total of 42 cases of adverse events were registered in 11 patients in the treatment group and in 18 patients in the placebo group, which were not associated with umifenovir or placebo.

Conclusion. The results of this study indicate umifenovir safety and confirm its effectiveness to the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in adult patients. It was found that effect of umifenovir in the treatment of influenza in adults is most pronounced in the acute stage of the disease and appears in the reduction of time to resolution of all symptoms of the disease, reducing the severity of symptoms of the disease.

Keywords: antiviral drugs, acute respiratory viral infection, influenza, umifenovir, Arbidol, efficacy, safety.

For citation: Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A., Lvov N.I., et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 56–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000127

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) важное медико-социальное значение имеет грипп [1, 2]. Эпидемии гриппа происходят ежегодно и служат причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире [3]. Проблема увеличения смертности населения от гриппа су-

ществует и в России [4]. Развитие осложнений и высокая летальность являются основными факторами, заставляющими исследователей многих стран уделять внимание поиску препаратов, эффективных против вирусов гриппа [5–7]. Тяжесть клинических проявлений, выявляемых при этом заболевании, обусловлена прежде всего развитием интоксикационного, катарального и геморрагического синдромов. Клинические симптомы связаны как с цитопатическим действием вирусов гриппа, так и с выраженным иммунным ответом организма, характеризующимся повышенным уровнем цитокинов и хемокинов в сыворотке крови [8–10].

Эффективной мерой профилактики гриппа и его осложнений является вакцинация. Однако из-за постоянного антигенного дрейфа и мутаций вируса практически ежегодно возникают новые штаммы [11], что приводит к тому, что в некоторые эпидемические сезоны штаммы, циркулирующие среди населения, не совпадают со штаммами, входящими в состав вакцин [12]. В такой ситуации большое значение имеет этиотропная терапия, направленная на разные звенья взаимодействия вируса и клетки человеческого организма (блокирование проникновения вируса в клетку, нарушение процесса репликации вируса в клетке, предотвращение высвобождения

Сведения об авторах:

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., в.н.с. клинического отд. инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., г.н.с. отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4861-0919

Львов Николай Иванович – д.м.н., доцент, проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0003-4254-229X

Поромов Артем Андреевич – к.б.н., н.с. ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ORCID: 0000-0002-2004-3935

Селькова Евгения Петровна – д.м.н., проф., зам. директора ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Грекова Антонина Ивановна – к.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России

Шестакова Ирина Викторовна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. директора института по научной работе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Контактная информация:

Ленёва Ирина Анатольевна – д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: wnyfd385@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7755-2714

новых вирионов из нее) [13, 14]. Наряду с вакцинацией как основной стратегией борьбы против гриппа, Всемирная организация здравоохранения рекомендует применение противовирусных препаратов [3, 6]. Первое поколение таких препаратов, разработка которых началась в 60-х годах прошлого века, – ингибиторы M_2 -каналов амантадин и римантадин. Эти терапевтические молекулы обладают способностью блокировать ионные каналы, образуемые вирусным белком M_2 , что нарушает дальнейшее высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса гриппа [15]. Применение препаратов этого ряда ограничено их активностью только в отношении вирусов гриппа А и быстрым развитием резистентности к ним. В настоящее время в терапевтической практике широко применяются высокоспецифичные противовирусные препараты второго поколения – ингибиторы нейраминидазы занамивир и осельтамивир. Однако в последнее время появились публикации не только о развитии резистентности к осельтамивиру, о которой было известно еще с начала нынешнего столетия [16, 17], но также и к занамивиру [18, 19]. В связи с этим перспективными представляются терапевтические средства, воздействующие на другой белок вируса гриппа – гемагглютинин [20]. К таким препаратам относится умифеновир: вирусоспецифической мишенью его действия в цикле вирусной репродукции является гемагглютинин вируса гриппа. Гемагглютинин – гликопротеин вируса гриппа, состоящий из двух доменов (NA1 и NA2/NA1), соединенных дисульфидными мостиками, участвует в прикреплении вируса к клетке-хозяину и последующем слиянии вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина [21–23].

Умифеновир стабилизирует гемагглютинин в конформации, препятствующей слиянию мембраны вируса с мембраной эндосом клетки хозяина и его дальнейшему проникновению в клетку [24]. Сайт связывания умифеновира расположен в 16 Å от пептида слияния и удален от консервативного эпитопа, с которым взаимодействуют вируснейтрализующие антитела. Показана его эффективность в отношении осельтамивира и римантадин-резистентных вирусов в культуре клеток [25]. Причем по состоянию на 2014 г. среди штаммов, циркулирующих в России, не выявлено резистентных к умифеновиру [26]. Препарат обладает низкой токсичностью, эффективен у детей в возрасте 2 лет и старше [27, 28]. Как и ингибиторы нейраминидазы, умифеновир эффективен на ранних этапах развития вирусной инфекции, причем в отличие от других препаратов (ингибиторы НА и ингибиторы M_2 -каналов), даже при ошибочном назначении эффективен против других возбудителей ОРВИ [29]. Умифеновир – препарат широкого спектра активности, показана способность умифеновира *in vitro* ингибировать репродукцию РС-вирусов, аденовируса, вирусов парагриппа, Эбола, аренавирус Такарибе (*Tacaribe arenavirus*) и человеческий герпесвирус 8 (HHV-8) [30–33].

Таким образом, из-за высокого уровня изменчивости вирусов гриппа мониторинг эффективности действия противовирусных препаратов является важной проблемой, что и обусловило цель многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого (фаза IV) клинического исследования АРБИТР [A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR)] – получение дополнительных сведений о клинической эффективности и безопасности препарата Арбидол® (МНН: умифеновир).

Материалы и методы

Дизайн и субъекты исследования

Многоцентровое пострегистрационное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование АРБИТР проводилось с ноября 2011 по

апрель 2016 г. на базе 15 исследовательских центров, ведущих амбулаторный прием пациентов, в различных регионах Российской Федерации.

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет, находившиеся на момент набора на амбулаторном лечении с неосложненной формой гриппа или других ОРВИ длительностью не более 36 ч при наличии как минимум одного эпизода повышения температуры тела до 38°C и выше и как минимум одного симптома, составляющих синдром интоксикации (головная боль, слабость/недомогание, боли/ломота в мышцах, чувство жара/озноба).

Пациенты не включались в исследование в случае проведения в предшествующие до начала исследования 12 мес противовирусной вакцинации и при приеме в предшествующие до начала исследования 6 мес препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему, глюкокортикоидов, антимикробных препаратов. Пациенты также не включались в исследование при наличии хронических заболеваний в стадии обострения, патологии иммунной системы, в случае установления беременности у женщин. Перенесенное ОРВИ или другое инфекционное заболевание в течение 4 нед, предшествующих процедуре включения, также являлось основанием для невключения пациента в исследование.

Пациенты, соответствующие критериям включения, распределялись в одну из двух равных по объему групп, с использованием метода блоковой рандомизации: получающие терапию умифеновиром 200 мг (2 капсулы) 4 раза в день в течение 5 дней ($n=181$) или плацебо по аналогичной схеме ($n=178$). Наблюдение за пациентами проводилось в ходе курса терапии (5 дней) и последующие 14 дней с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Оценка эффективности и безопасности

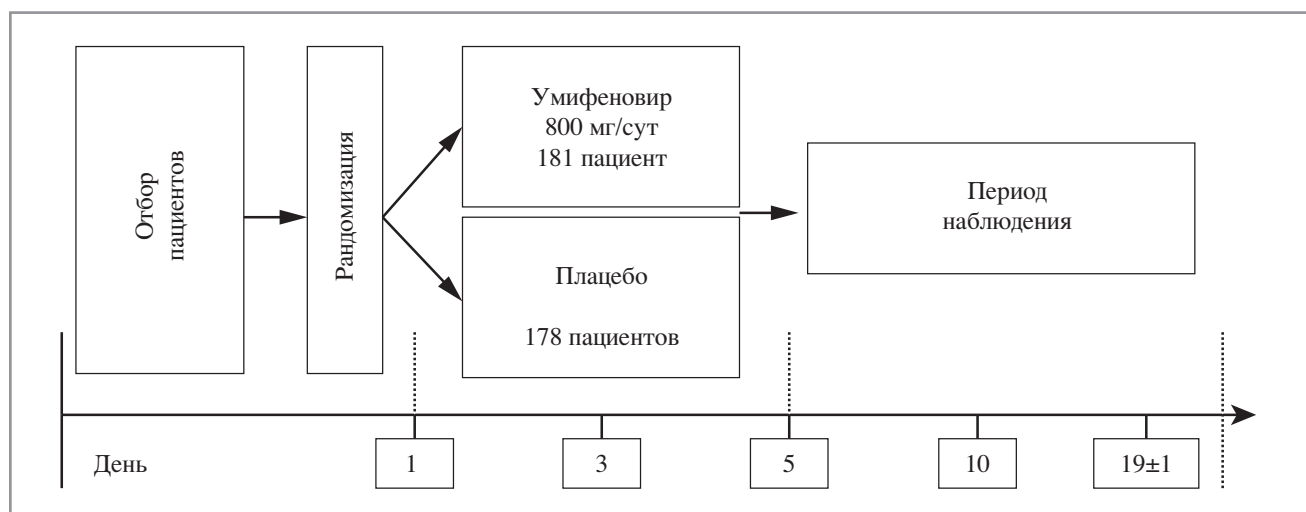
В качестве первичных (основных) конечных точек исследования выбраны общая продолжительность заболевания гриппом/ОРВИ, продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа/ОРВИ.

В качестве вторичной конечной точки выбрана частота развития осложнений при гриппе/ОРВИ.

Проводилась оценка тяжести основных симптомов ОРВИ (кашель, заложенность носа, боль в горле, слабость, головная боль, боли в мышцах) по 4-балльной шкале (0 – симптом отсутствует, 3 – симптом сильно выражен) 2 раза в сутки с отражением выраженности каждого симптома, а также измерение температуры тела в подмышечной впадине. Данные фиксировались в «Дневнике пациента». В рамках исследования осуществлялись визиты пациентов на 1-, 3- и 19-й дни (для всех пациентов), а также дополнительно – с 4-го по 8-й день (для пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом) с регистрацией жалоб и сбора сведений о развитии нежелательных явлений и возможных побочных реакциях лекарственной терапии. Забор проб для биохимического и клинического анализа крови осуществлялся на 1-, 5- и 19-й день после начала терапии. Схема проведения исследования приведена на рисунке.

Каждому пациенту сопоставлен набор данных 38 значений выраженности основных клинических симптомов (из списка 8 основных симптомов: «кашель», «боль в горле», «заложенность носа/насморк», «головная боль», «слабость», «боль в мышцах/миалгия», «озноб») в баллах (от 0 до 3 по возрастанию выраженности) и «температура тела» в градусах по Цельсию (°C).

Продолжительность клинического симптома определялась как промежуток времени в часах с момента, когда по данным Дневника пациента была отмечена выраженность симптома ≥ 1 баллу или «температура тела» выше или равна +37,2 °C.



Сроки набора пациентов, терапии и периода наблюдения.

Для оценки выраженности каждого из клинических симптомов по тяжести за наблюдаемый период терапии по всей выборке пациентов рассчитывалось значение медианы в баллах. Для показателя «температура тела» медиана оценивалась в градусах по Цельсию. Доля пациентов в группах терапии умифеновиром и плацебо с «более легким» течением симптома («низкая» выраженность) определяется как количество пациентов, имеющих в каждый оцениваемый момент времени из наблюдаемого периода терапии выраженность симптома меньше или равную значению медианы.

Для оценки безопасности проведен мониторинг нежелательных явлений, на протяжении всего исследования проводилась регистрация витальных показателей, проведен мониторинг результатов клинического и биохимического анализов крови в начале и в конце терапии.

Этическое подтверждение и согласие на участие

Проведение клинического исследования одобрено решением Этического комитета Минздрава Российской Федерации (Протокол №21 от 6 июля 2011 г.). Все потенциальные пациенты подписывали унифицированную форму информированного согласия до рандомизации в первый день, прежде чем были выполнены какие-либо процедуры, связанные с исследованием.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0 («StatSoft», США). Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики в исследуемых группах – среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах, для качественных – частотные характеристики признаков в исследуемых группах. Для проверки нормальности количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и его непараметрический аналог *U*-критерий Манна–Уитни. Для сопоставления выборок по частоте выявления исследуемого события использовали χ^2 Пирсона и многофункциональный критерий Фишера (угловое преобразование Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Ограничения исследования

В данной работе не было причин, способных существенным образом повлиять на выводы исследования.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика исследуемой популяции

В общей сложности в исследование включено 359 пациентов с диагнозом грипп или другая ОРВИ, обратившихся к врачу в первые 36 ч заболевания, без тяжелой сопутствующей патологии, способной ограничить или воспрепятствовать участию пациента в исследовании. Пациентов разделили на две группы: группа терапии – принимавшие умифеновир по 200 мг 4 раза в день ($n=181$), и группа плацебо – получавшие плацебо по аналогичной схеме ($n=178$). На момент включения в исследование достоверных различий между группами по демографическим характеристикам, тяжести течения заболевания, выраженности основных симптомов, лабораторным и физикальным показателям не выявлено (табл. 1). У всех вошедших в исследование пациентов показатели клинического анализа крови на момент включения были в пределах нормы. Изменений показателей, характерных для бактериальной инфекции, не выявлено.

Влияние терапии умифеновиром на продолжительность заболевания и длительность основных симптомов

У пациентов, получавших умифеновир, отмечалась тенденция к снижению общей продолжительности заболевания с $111,2 \pm 48,6$ до $105,0 \pm 49,4$ ч ($p > 0,05$). В группе терапии продолжительность интоксикационного синдрома была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила $77,76$ и $88,91$ ч соответственно ($p = 0,013$). Продолжительность всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром, также была достоверно ниже в группе, получавшей умифеновир. Так, в группе терапии и в группе плацебо данные показатели составили соответственно: длительность лихорадки – $68,0 \pm 36,35$ и $75,3 \pm 35,90$ ч ($p = 0,037$), боль в мышцах – $52,2 \pm 30,05$ и $59,1 \pm 28,13$ ч ($p = 0,023$), головная боль – $52,8 \pm 29,15$ и $63,3 \pm 36,00$ ч ($p = 0,013$), слабость – $76,9 \pm 37,98$ и $88,9 \pm 42,81$ ч ($p = 0,008$; табл. 2).

Заболевание у пациентов группы терапии характеризовалось более легким течением во время всего периода наблюдения. Наибольшие различия по количеству пациентов с легким течением заболевания между группами отмечались через 12, 24, 36 и 48 ч от начала болезни. Количество пациентов с незначительной выраженностью интоксикационного синдрома было достоверно выше в группе терапии на протяжении всего периода наблюдения с наибольшими различиями на ранних

Таблица 1. Характеристика пациентов с гриппом и ОРВИ на момент включения в исследование (ИТТ-популяция)

Показатель	Группа терапии умифеновиром	Группа плацебо	<i>p</i>
Набрано пациентов (ИТТ)	181	178	>0,05
Число пациентов РР	178	177	>0,05
Средний возраст, лет	38,98±13,51	39,86±12,60	>0,05
Мужчин, <i>n</i> (%)	64 (35,4)	64 (36,0)	>0,05
Женщин, <i>n</i> (%)	117 (64,6)	114 (64,0)	>0,05
Тяжесть течения заболевания на момент начала терапии (сумма баллов выраженности всех симптомов), баллы	13,23±4,43	13,71±4,33	>0,05
Тяжесть симптомов катарального синдрома (сумма баллов симптомов: кашель, боль в горле, заложенность носа/насморк), баллы	5,82±1,86	6,03±1,92	>0,05
Тяжесть симптомов интоксикационного синдрома (сумма баллов симптомов: головная боль, слабость, боль в мышцах/миалгия и озноб), баллы	7,41±2,48	7,68±2,42	>0,05
Лихорадка на начало терапии пациентов, °С	38,04±0,60	38,08±0,57	>0,05
ЧСС, уд/мин	85,35±9,41	85,84±9,58	>0,05
ЧДД, движ/мин	17,56±3,03	17,76±3,17	>0,05
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	140,23±14,16	138,04±15,05	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,76±0,44	4,72±0,46	>0,05
Лейкоциты, абс. ×10 ⁹ /л	6,02±2,49	5,73±1,96	>0,05
Нейтрофилы, %	52,16±14,70	53,14±15,02	>0,05
Эозинофилы, %	2,81±2,54	2,68±2,58	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	214,99±61,03	216,96±65,79	>0,05
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6,76±6,02	7,73±5,94	>0,05

Примечание. ИТТ (*Intent-to-treat population*) – число рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата или плацебо; РР (*Per protocol*) – число пациентов, полностью завершивших исследование согласно протоколу; *p* – анализ таблицы сопряженности проведен с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.

Таблица 2. Длительность симптомов, синдромов и общая продолжительность заболевания пациентов по данным «Дневника пациента» (ИТТ-популяция)

Показатель	Описательная статистика				<i>p</i>	
	Группа терапии умифеновиром		Группа плацебо			
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>		
Симптомы, ч	Кашель	110	98,8±56,5	124	99,0±47,2	>0,05
	Заложенность носа	110	62,62±38,38	120	69,30±31,05	0,037
	Боль в горле	116	82,86±47,50	146	85,81±45,26	>0,05
	Слабость	169	76,90±37,98	167	88,89±42,81	0,008
	Головная боль	148	52,78±29,15	161	63,28±36,00	0,013
	Боль в мышцах	142	52,23±30,05	157	59,08±28,13	0,023
	Озноб	143	46,24±28,16	153	50,51±28,80	>0,05
Синдромы, ч	Лихорадка	178	67,96±36,35	177	75,32±35,90	0,037
	Катаральный	144	101,08±55,07	161	101,81±51,16	>0,05
	Интоксикационный	177	77,76±40,27	176	88,91±43,96	0,013
Общее заболевание, ч		181	104,95±49,43	177	111,19±48,60	>0,05

Примечание. *p* – сравнение значений показателей между группами проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп или с помощью *U*-критерия Манна–Уитни в соответствии с результатами теста Шапиро–Уилка.

этапах (с 12 по 84 ч). Хотя длительность катарального синдрома между группами не различалась, у пациентов, получавших умифеновир, отмечалось его более быстрая положительная динамика. Количество пациентов с легкими проявлениями катарального синдрома в группе терапии было значимо выше с 12 по 84 ч наблюдения, чем в группе плацебо. При этом наибольшие различия отмечены с 12 по 60 ч (табл. 3).

В группе пациентов, получавших умифеновир, количество случаев полного выздоровления уже на 4-й день от на-

чала заболевания достоверно отличалось от числа подобных случаев в группе плацебо (табл. 4). Количество случаев полного выздоровления составило через 96 ч 54,1% (98/181) и 43,3% (77/178) соответственно ($p<0,05$), а через 108 ч – 64,6% (117/181) и 55,1% (98/178) соответственно ($p<0,05$).

Оценка переносимости и безопасности

На протяжении всего исследования как умифеновир, так и плацебо переносились пациентами удовлетворительно. Всего зарегистрировано 42 случая нежелательных яв-

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты выраженности синдромов и общего заболевания у пациентов в течение первых 5 суток по данным «Дневника пациента» (ITT-популяция)

Время, ч	Группа терапии умифеновиrom			Группа плацебо		p
	частота (низкая/высокая выраженность), отн., %	n		частота (низкая/высокая выраженность), отн., %	n	
Начало терапии	0	50/50	171	50/50	158	>0,05
Катаральный синдром	12	58,5/41,5	171	44,9/55,1	158	<0,01
	24	55,9/44,1	179	44,6/55,4	175	<0,02
	36	61,5/38,5	179	47,5/52,5	177	<0,01
	48	64,6/35,4	178	52,0/48,0	175	<0,01
	60	60,7/39,3	178	44,9/55,1	176	<0,001
	72	61,6/38,4	177	51,5/48,5	171	<0,05
	84	61,1/38,9	175	50,3/49,7	171	<0,05
	96	61,3/38,7	168	53,3/46,7	169	>0,05
	108	59,9/40,1	167	51,2/48,8	168	>0,05
	120	63,1/36,9	157	62,3/37,7	162	>0,05
Интоксикационный синдром	12	59,3/40,7	172	44,0/56,0	159	<0,01
	24	66,7/33,3	180	46,3/53,7	175	<0,001
	36	72,2/27,8	180	59,3/40,7	177	<0,01
	48	65,0/35,0	180	49,1/50,9	175	<0,001
	60	65,0/35,0	180	51,7/48,3	176	<0,01
	72	68,7/31,3	179	56,4/43,6	172	<0,01
	84	66,1/33,9	177	52,9/47,1	172	<0,01
	96	55,6/44,4	169	45,9/54,1	170	<0,05
	108	58,9/41,1	168	47,9/52,1	169	<0,05
	120	67,1/32,9	158	56,2/43,8	162	<0,05
Общее заболевание	12	59,9/40,1	172	41,5/58,5	159	<0,001
	24	60,6/39,4	180	40,6/59,4	175	<0,001
	36	66,7/33,3	180	45,8/54,2	177	<0,001
	48	61,7/38,3	180	46,3/53,7	175	<0,001
	60	62,8/37,2	180	50,0/50,0	176	<0,01
	72	58,1/41,9	179	45,3/54,7	172	<0,01
	84	61,0/39,0	177	48,8/51,2	172	<0,02
	96	56,8/43,2	169	44,7/55,3	170	<0,02
	108	67,9/32,1	168	50,9/49,1	169	<0,001
	120	61,4/38,6	158	51,9/48,1	162	<0,05

Примечание. p – согласно угловому преобразованию Фишера (φ-критерий).

лений у 29 пациентов (в группе терапии 14 случаев у 11 пациентов и в группе плацебо 28 случаев у 18 пациентов).

Все отмеченные случаи нежелательных явлений не были связаны ни действием исследуемого препарата, ни с плацебо, а носили случайный характер. Летальных исходов на всем протяжении исследования не было. Зафиксирован один случай досрочного выбывания пациента из исследования в связи с развитием серьезного нежелательного явления в группе терапии умифеновиrom (развитие на фоне подтвержденного гриппа А подострого инфекционно-токсического миокардита, осложненного хронической сердечной недостаточностью – ХСН). По мнению врачей-исследователей, прямой связи с приемом препарата не прослеживалось.

В ходе исследования зарегистрированы отклонения со стороны дыхательной и пищеварительной системы легкой и средней степени тяжести, нежелательные явления со стороны кожных покровов легкой степени тяжести. Также отмечены незначительные изменения показателей крови. Большинство нежелательных явлений легкой и средней

степени тяжести разрешалось самостоятельно и не требовало проведения дополнительных мероприятий. Некоторые нарушения со стороны дыхательной системы средней степени тяжести потребовали назначения корректирующей терапии. В целом у пациентов отмечалась хорошая переносимость приема умифеновира.

У пациентов с диагностированным гриппом или другой ОРВИ оценена частота развития осложнений. В группе терапии умифеновиrom доля пациентов с осложнениями составила 3,8% [со стороны дыхательной системы – 5 (2,76%) случаев; по одному случаю обострения подострого инфекционно-токсического миокардита с ХСН I функционального класса (0,55%), торакалгии (0,55%) и герпеса I типа (0,55%)], в группе плацебо – 5,62% [со стороны дыхательной системы – 11 (6,17%) случаев; показателей крови – 16 (8,99%) случаев; один случай вирусного гепатита В (0,56%)].

В группе плацебо наблюдалось значимое увеличение случаев развития острого трахеобронхита (6 случаев) в сравнении с группой терапии умифеновиrom, где таковых

Таблица 4. Частота случаев разрешения («выздоровления») в течение первых 5 суток проявлений основных симптомов заболевания по данным «Дневника пациента» (ИТТ-популяция)

Время, ч	Группа терапии умифеновиром (n=181), накопленная частота случаев выздоровления		Группа плацебо (n=178), накопленная частота случаев выздоровления	
	число	%	число	%
0	0	0	0	0
12	1	0,6	1	0,6
24	9	5,0	4	2,2
36	13	7,2	8	4,5
48	27	14,9	18	10,1
60	34	18,8	24	13,5
72	54	29,8	41	23,0
84	63	34,8	52	29,2
96*	98	54,1	77	43,3
108*	117	64,6	98	55,1
120	141	77,9	132	74,2

* $p < 0,05$ согласно угловому преобразованию Фишера.

не зафиксировано ($p < 0,02$). В течение всего исследования отмечен один случай развития пневмонии (сегментарная пневмония нижней доли легкого слева), которая наблюдалась в группе плацебо.

Обсуждение

Таким образом, анализ результатов всего клинического исследования позволил установить, что под влиянием умифеновира отмечается снижение продолжительности всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром. При этом отсутствие влияния терапии умифеновиром на общую продолжительность заболевания в данном исследовании можно объяснить значительной вариабельностью продолжительности катарального синдрома, сроки разрешения которого и повлияли на длительность полного выздоровления. Единственный симптом из катарального комплекса, по которому получены достоверные различия, была заложенность носа – ее продолжительность в группе терапии и контрольной группе плацебо составила 62,62 и 69,30 ч соответственно ($p = 0,037$).

Снижение продолжительности всех изучаемых симптомов на фоне терапии умифеновиром связано с увеличением скорости элиминации вируса в этой группе, что ранее показано в промежуточных результатах данного клинического исследования [34]. Группа терапии умифеновиром характеризовалась большей долей пациентов, у которых элиминация вируса наступала на 4-е сутки от начала терапии (75% в группе терапии и 47% в группе плацебо; $p < 0,05$).

При сравнении частоты регистрации осложнений выявлены достоверные различия ($p < 0,02$) по частоте выявления случаев трахеобронхита у пациентов после приема исследуемого препарата (умифеновир) и препарата сравнения (плацебо). Несмотря на отсутствие связи большинства выявленных нежелательных явлений с приемом

препарата, профиль зарегистрированных нежелательных явлений, относящихся к осложнениям основного заболевания и/или присоединению инфекций, характерен в большей степени для группы плацебо, нежели для группы терапии умифеновиром.

Заключение

Результаты данного исследования показали значимое влияние противовирусной терапии на длительность и выраженность основных симптомов заболевания как в ИТТ, так и в РР популяции. В то же время отсутствие значимого влияния противовирусной терапии на продолжительность заболевания и некоторые другие показатели могло быть связано с характером и дизайном данного исследования. Согласно критериям невключения, в данное исследование не входили пациенты с гриппом средней и тяжелой степени, у которых вклад этиотропной терапии в выздоровление превышает вклад иммунной системы, что соответственно предполагает большую эффективность противовирусной терапии. Так, например, пациенты с тяжелым течением гриппа и ОРВИ из-за регуляторных и этических требований не включаются в клинические исследования, а само проведение плацебо-контролируемых клинических исследований ограничивает возможность использования более жестких, но в то же время и менее вариабельных конечных точек.

Экстраполяция результатов клинических исследований противовирусных препаратов, ограниченных включением пациентов только с неосложненным гриппом, на реальную клиническую ситуацию достаточно ограничена. Эта проблема могла бы быть решена при оценке эффективности терапии у пациентов в группах риска [35]. К таким группам относятся госпитализированные пациенты с осложненным течением гриппа, иммунокомпрометированные пациенты, пациенты с ожирением и беременные женщины, которые могут быть включены в клинические исследования «не меньшей эффективности» с активным контролем. Для оценки эффективности терапии по таким жестким конечным точкам, как смертность и частота развития бактериальных осложнений, ключевую роль приобретают ретроспективные исследования [35, 36]. В связи с этим следует отметить, что имеющиеся данные литературы результатов ретроспективного исследования, в которых оценивалась клиническая эффективность умифеновира в течение постпандемических сезонов 2010–2011 и 2014–2015 гг., однозначно показали эффективность терапии умифеновиром, выраженную в уменьшении продолжительности как катаральных и интоксикационных синдромов, продолжительности заболевания, так и риска развития бактериальных осложнений [28, 37, 38].

Таким образом, имеющиеся клинические и экспериментальные данные по механизму действия, противовирусной активности *in vitro*, эффективности и безопасности на животных моделях, результаты плацебо-контролируемых и ретроспективных наблюдательных исследований свидетельствуют о клинической эффективности препарата Арбидол® (умифеновир) при лечении гриппа и других ОРВИ, а также о его благоприятном профиле безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002 Apr 22;112(Suppl 6A):4S-12S.
2. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med.* 2000;51:407-21.

3. World Health Organization. Influenza (seasonal). 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> Accessed 12.12.2017.
4. Хасанова Р.Р. Динамика смертности населения от болезней органов дыхания и гриппа в современной России. *Проблемы анализа риска*. 2017;14(5):72-81 [Khasanova RR. Dynamics of mortality from respiratory diseases and influenza in modern Russia. *Problems of risk analysis*. 2017;14(5):72-81 (In Russ.)].
5. Maltezos HC, Tsioufas S. Antiviral agents for influenza: molecular targets, concerns of resistance, and new treatment options. *Curr Drug Targets*. 2009 Oct;10(10):1041-8.
6. World Health Organization. Influenza: BRaVe call to action. 2013. http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/call_to_action/en/ Accessed 12.12.2017.
7. Ison MG. Finding the right combination antiviral therapy for influenza. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):1221-2. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30537-6. Epub 2017 Sep 22
8. Oshansky CM, Thomas PG. The human side of influenza. *J Leukocyte Biology*. 2012;92(1):83-96. doi: 10.1189/jlb.1011506
9. Ramos I, Fernandez-Sesma A. Innate Immunity to H5N1 Influenza Viruses in Humans. *Viruses*. 2012;4(12):3363-88. doi: 10.3390/v4123363
10. Tejjaro JR, Walsh KB, Long JP, Tordoff KP, Stark GV, Eisfeld AJ, et al. Protection of ferrets from pulmonary injury due to H1N1 2009 influenza virus infection: immunopathology tractable by sphingosine-1-phosphate 1 receptor agonist therapy. *Virology*. 2014 Mar;452:453:152-7. doi: 10.1016/j.virol.2014. 01.003. Epub 2014 Jan 31
11. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1323(1):115-39. doi: 10.1111/nyas.12462
12. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X
13. Guidance for Industry Antiviral Product Development -Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2006. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05d-0183-gdl0002-01.pdf>
14. Beigel JH. Antiviral compounds in the pipeline to tackle H1N1 influenza infection. *Drugs of the future*. 2010;35(5):385-92. doi: 10.1358/dof.2010.035. 05.1487081
15. Intharathep P, Laohpongspaisan C, Rungrotmongkol T, Loisuangsin A, Malaisree M, Decha P, Aruksakunwong O, Chuenpenit K, Kaiyawet N, Sompornpisut P, Pianwanit S, Hannongbua S. How amantadine and rimantadine inhibit proton transport in the M2 protein channel. *J Mol Graph Model*. 2008 Oct;27(3):342-8. doi: 10.1016/j.jmgm.2008.06.002
16. Van der Vries E, van den Berg BW, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *New England J Medicine*. 2008;359(10):1074-6. doi: 10.1056/NEJMc0803120
17. Gubareva LV, et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infectious Diseases*. 2001;183:523-31. doi: 10.1086/318537
18. Yacine A, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. Open forum infectious diseases. *Oxford University Press*. 2017;4(3):1-10. <https://doi.org/10. 1093/ofid/ofx105>
19. Trebbien R, Pedersen SS, Vorborg K, Franck KT, Fischer TK. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. *Eurosurveillance*. 2017;22(3):30445. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.3.30445
20. Zeng LY, Yang J, Liu S. Investigational hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Jan;26(1):63-73. doi: 10.1080/13543784.2017.1269170
21. Boriskin YS, Leneva IA, Pêcheur EI, Polyak SJ. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem*. 2008;15(10):997-1005. doi: 10.2174/092986708784049658
22. Nasser ZH, Swaminathan K, Müller P, Downard KM. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res*. 2013;100(2):399-406. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021
23. Blaising J, Polyak SJ, Pêcheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
24. Kadama RU and Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):206-14. doi: 10.1073/pnas.1617020114
25. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res*. 2009;81(2):132-40. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009
26. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Особенности эпидемии гриппа на отдельных территориях России в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. Доминирование штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в странах Европы. *Вопросы вирусологии*. 2014;2:5-10 [Lvov DK, Burtseva EI, Shchelkanov MYu, et al. Peculiarities of the flu epidemic in certain territories of Russia in the epidemic season 2012-2013 the Dominance of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09 in Europe. *Questions of Virology*. 2014;2:5-10 (In Russ.)].
27. Huang L, Zhang L, Liu Y, Luo R, Zeng L, Telegina I, Vlassov V. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1. doi: 10.1002/14651858.CD011489
28. Bulgakova VA, Uchaikin VF, Shamsheva OV, Osipova EA, Bezv AY, Prostyakov IV, Maleev VV. Pharmacologic and Epidemiologic Study of the Course of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Postpandemic Season in Children Younger than 18 years. *J Pediatric Infectious Diseases*. 2015;10(03):68-75. doi: 10.1055/s-0036-1571306
29. Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, Fedyakina IT, Kirillova ES, Selkova EP, Osipova E, Maleev VV. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *Int J Infect Dis*. 2016;43:77-84. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.001
30. Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline. *Curr Opin Pulmonary Med*. 2004;10:197.
31. Megan J. Brooks, Elena I. Burtseva, et al. Antiviral Activity of Arbidol, a Broad-Spectrum Drug for Use Against Respiratory Viruses, Varies According to Test Conditions. *J Med Virol*. 2012 Jan;84(1):170-81.
32. Ленёва И.А. Механизм вирус-специфического действия препарата Арбидол: Дис.... д.б.н.: 03.00.06 М., 2005:303 с. РГБ ОД, 71:06-3/135 [Leneva I.A. The mechanism of virus-specific action of the drug Arbidol: Dis.... Dr. Biol. Sciences: 03.00.06 Moscow, 2005:303 p. RGB OD, 71: 06-3/135 (In Russ.)].
33. Pêcheur EI, Borisevich V, Halfmann P, Morrey JD, Smee DF, Prichard M, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 2016 Jan 6;90(6):3086-92. doi: 10.1128/JVI.02077-15
34. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленёва И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96 [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, Leneva IA, Selkova EP, Osipova EA, Obukhov AA, Nadorov SA, Kulikova EV. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):88-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587188-96
35. Evans SJW. Pharmacoepidemiology. *British J Clinical Pharmacology*. 2012;73(6):973-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012. 04248.x
36. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):217-30. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.010
37. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):15-23 [Maleev VV, Selkova EP, Prostakov IV, Osipova EA. Pharmacoepidemiological study of influenza and other acute respiratory viral infection course in the season 2010/11. *Inf Disease*. 2012;10(3):15-23 (In Russ.)].
38. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю., Селькова Е.П., Львов Н.И., Ленёва И.А., Шестакова И.В., Малеев В.В. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):62-71 [Bulgakova VA, Poromov AA, Grekova AI, Pshenichnaya NY, Selkova EP, Lvov NI, Leneva IA, Shestakova IV, Maleev VV. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789162-71

Поступила 01.11.2018