

# Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции

Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>, И.И. Токин<sup>1,3</sup>, Т.Г. Зубкова<sup>1</sup>, П.В. Сорокин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Азол Фарма», Новоуральск, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценка эффективности, безопасности, переносимости, а также определение оптимальной дозы препарата риамиловир у пациентов с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 270 пациентов с неосложненным течением ОРВИ легкой и средней тяжести заболевания (с лабораторно подтвержденным методом полимеразной цепной реакции наличием антигенов ОРВИ, отсутствием антигенов вирусов гриппа). Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Больные рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 по 90 человек в каждую. Завершили исследование в соответствии с протоколом 267 пациентов. В исследовании участвовали лица с диагнозом ОРВИ.

**Результаты.** Подтверждены эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамиловир. Нежелательных лекарственных реакций, связанных, по мнению врача, с приемом препарата и повлекших прекращение приема препарата, в данном исследовании не отмечалось.

**Заключение.** В результате клинического исследования показана эффективность обеих схем лечения ОРВИ препаратом риамиловир. Различий в эффективности и безопасности предлагаемых схем терапии не выявлено. Рекомендовано практическое использование обеих схем лечения. Однако, по мнению авторов, прием препарата 3 раза в день значительно удобнее для пациентов, повышает качество жизни и приверженность терапии.

*Ключевые слова:* этиотропная терапия острой респираторной вирусной инфекции, риамиловир.

*Для цитирования:* Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 160–164. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200427

## The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection

D.A. Lioznov<sup>1,2</sup>, I.I. Tokin<sup>1,3</sup>, T.G. Zubkova<sup>1</sup>, P.V. Sorokin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>LLC "Azol Pharma", Novouralsk, Russia

**Aim.** Evaluation of efficacy, safety, tolerability, and determination of the optimal dose of riamilovir in patients diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI).

**Materials and methods.** The study included 270 patients with uncomplicated ARVI of mild and moderate severity (with a laboratory-confirmed PCR method for the presence of ARVI antigens, absence of influenza virus antigens). Patients were included in the study after signing an informed consent. Patients were randomized into 3 groups in a 1:1:1 ratio of 90 patients in each group. Completed the study in accordance with the Protocol: 267 patients. The study involved patients diagnosed with ARVI.

**Results.** Confirmed the efficacy, safety and tolerability of the drug riamilovir. Adverse drug reactions associated, in the opinion of the doctor, with taking the drug and resulting in discontinuation of the drug, were not noted in this study.

**Conclusion.** As a result of clinical study, the effectiveness of both ARVI treatment regimens with drug riamilovir has been shown. There were no differences in the effectiveness and safety of the proposed treatment regimens. Practical use of both treatment regimens is recommended. However, according to the authors, taking the drug 3 times a day is much more convenient for patients, improves the quality of life and adherence to therapy.

*Keywords:* etiotropic therapy of acute respiratory viral infection, riamilovir.

*For citation:* Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 160–164. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200427

ДИ – доверительный интервал

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТКФ – точный критерий Фишера

## Введение

Несмотря на развитие медицины и появление новых лекарственных средств, острые респираторные вирусные ин-

фекции (ОРВИ) остаются наиболее распространенной патологией. Появление новых угроз, таких как COVID-19, только подчеркивает актуальность проблемы лечения и профилактики ОРВИ.

Полиэтиологичность ОРВИ создает серьезные трудности для их профилактики и терапии. Эффективные средства этиотропной терапии и вакцины используются главным образом для лечения и профилактики гриппа. Между тем на грипп приходится 12–15% всех случаев ОРВИ [1, 2]. Таким образом, при лечении ОРВИ негриппозной этиологии предпочтение отдают использованию химиотерапевтических препаратов и повышению иммунологической реактивности организма [1, 3–7]. Подобная тактика также показала свою низкую эффективность при появлении пандемического штамма коронавируса в 2019 г. Разработка новых средств этиотропной терапии ОРВИ представляется актуальной и крайне важной задачей в свете текущей эпидемиологической ситуации и при неблагоприятных прогнозах.

Противовирусное средство риамилловир зарегистрировано в Российской Федерации в 2014 г. для терапии гриппа и включено в клинические рекомендации Минздрава России «Грипп у взрослых» (2017 г.). Проведенные доклинические исследования показали высокую эффективность препарата риамилловир в отношении аденовируса, респираторно-синциального вируса, вируса краснухи, вируса парагриппа и ряда других [8–10]. Согласно утвержденной Минздравом России и действующей в настоящее время инструкции по применению лекарственного препарата риамилловир рекомендуемая дозировка – 250 мг (суточная доза 750 мг; регистрационный номер ЛП-002604). В то же время результаты исследования специфических видов токсичности и эффективности риамилловира в доклинических исследованиях позволили рекомендовать суточную дозу для человека – 7–14 мг/кг (диапазон эффективных доз для человека – 1–20 мг/кг), что при средней массе тела 70 кг составляет 500 мг/сут [5, 8, 10]. В этом случае для поддержания постоянной концентрации препарата в крови возможно использовать дозировку 100 мг препарата с кратностью приема 5 раз в сутки.

Для оценки эффективности и подбора оптимальной дозы препарата риамилловир у больных ОРВИ различной этиологии в 2018–2019 гг. проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование.

Результаты исследования показали высокую эффективность и той, и другой схемы терапии. Для выявления оптимальной схемы лечения принято решение о проведении исследования с привлечением большего числа пациентов [11].

**Цель исследования** – оценка эффективности, безопасности, переносимости, а также определение оптимальной дозы препарата риамилловир у пациентов с диагнозом ОРВИ.

## Материалы и методы

В исследование включили 270 больных ОРВИ негриппозной этиологии, наблюдавшихся в 2019–2020 гг. в 16 центрах, в том числе: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Го-

сударственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. У всех пациентов зарегистрирована легкая или средней тяжести форма заболевания. В анализ включали больных с лабораторно подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наличием антигенов ОРВИ и отсутствием антигенов вирусов гриппа в назофарингеальных мазках.

Аналогично с исследованием 2018–2019 гг. пациенты распределены в 3 группы в соотношении 1:1:1 по 90 человек в каждую в зависимости от схемы лечения (или плацебо):

- терапевтическая группа, I – риамилловир в капсулах 100 мг внутрь, по 1 капсуле 5 раз в день, в течение 5 дней;
- терапевтическая группа, II – риамилловир в капсулах 250 мг внутрь, по 1 капсуле 3 раза в день и по 1 капсуле плацебо 2 раза в день, в течение 5 дней;
- контрольная группа, III (группа плацебо) – по 1 капсуле плацебо 5 раз в день, в течение 5 дней.

Группы больных однородны по таким показателям, как рост, масса тела, индекс массы тела, возраст, частота пульса, систолическое и диастолическое артериальное давление. Для проверки гипотезы об однородности групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Статистических различий ни по одному из демографических показателей на этапе скрининга не выявлено.

Досрочно закончили исследование по одному пациенту в каждой группе. Причина окончания – отзыв информированного согласия.

В ходе исследования всем больным разрешался прием следующих средств симптоматической терапии:

- при температуре выше 38,0°C: ибупрофен – перорально по 200 мг до 2 раз в сутки;
- полоскание ротоглотки:
  - 0,02% раствором фурацилина 2–3 раза в день;
  - 10–15 мл раствора (или орошение 3–4-кратным нажатием распылителя) бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида 3–4 раза в сутки;
- сосудосуживающие средства местного действия: ксилометазолин, капли назальные 0,1% – по 1–2 капли в каждый носовой ход не более 3 раз в сутки;
- отхаркивающие средства: амброксол перорально по 30 мг 2–3 раза в день (таблетки или сироп);
- противокашлевые: бутамират, таблетки 50 мг – по 1 таблетке (или таблетки 20 мг – по 2 таблетки) каждые 8–12 ч или сироп 1,5 мг/мл – по 15 мл (или сироп 0,8 мг/мл – по 30 мл) 4 раза в сутки;
- таблетки для рассасывания на основе антисептиков и дезинфицирующих средств: бензидамина хлорид 3 мг + цетилпиридиния хлорида моногидрат 1 мг, таблетки для рассасывания – 3–4 таблетки в сутки).
- витамины: в качестве общеукрепляющего средства рекомендован прием аскорбиновой кислоты в суточной дозе 500–1000 мг.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия.

### Сведения об авторах:

Леонов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., и.о. дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-3643-7354

Токин Иван Иванович – к.м.н., зав. отд-нием экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», доц. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9824-3945

Зубкова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. консультативно-диагностическим отд-нием ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». ORCID: 0000-0001-8241-2567

### Контактная информация:

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол Фарма». Тел.: +7(34370)2-55-52; e-mail: pavel.sorokin@azolpharma.com; ORCID: 0000-0002-1477-8521

Эффективность оценивали на основании первичных и вторичных конечных точек у пациентов с ОРВИ (с лабораторно подтвержденным методом ПЦР наличием антигенов ОРВИ, отсутствием антигенов вирусов гриппа), принявших хотя бы один раз препарат и соответствующих критериям отбора (популяция intent-to-treat – ИТТ).

Первичная конечная точка: время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов (лихорадка, озноб, недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках, кашель, охриплость, боли в горле, чиханье, насморк, заложенность носа) по шкале тяжести состояния при ОРВИ (меньше или равно 2 балла при условии наличия не более 1 балла для одного симптома) при нормализации температуры (менее 37°C) [под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 21,5 ч].

Вторичные конечные точки:

- площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии;
- время до нормализации температуры от момента начала лечения, измеряемое в часах (под нормализацией понимают установление температуры тела ниже 37°C без подъема выше данных значений в последующий период до визита 2). В качестве статистических характеристик групп в каждый визит представлены средние величины, медианы и их 95% доверительный интервал (ДИ) при описании результатов анализа выживаемости, стандартные отклонения, нижний и верхний квартили (Q1, Q2) и объемы выборки.

Для сравнительного анализа длительности симптомов использован анализ выживаемости Каплана–Мейера. При статистической обработке количественных признаков применены методы дисперсионного анализа и непараметрические методы: критерии Фридмана и Вилкоксона для сравнения каждой группы в динамике и критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп между собой. Для анализа качественных и ранговых признаков построены таблицы сопряженности и применен точный критерий Фишера (ТКФ).

В анализ эффективности вошли все пациенты, рандомизированные в исследование в полном соответствии с критериями отбора и получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

## Результаты

На этапе скрининга пациентов типированы антитела к следующим ОРВИ: аденовирус, бокавирус, коронавирусы, метапневмовирус, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус.

К концу терапии не выявлено антигенов вирусов ОРВИ методом ПЦР.

Анализ выживаемости продемонстрировал, что терапевтические группы по шкале оценки тяжести статистически значимо различались от группы плацебо во времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ( $p < 0,0001$ ) в популяции ИТТ. Так, медианы (95% ДИ) в группе I и II составили в днях 5 (5–5) и 5 (5–5) дней или 121 (114–124,5) и 120 (110,75–122,3) ч соответственно, статистически значимо не отличались друг от друга, в то же время в группе плацебо (группа III) показатель составил 7 (6–7) дней или 162,0 (149,4–170,5) ч, что статистически значимо больше по сравнению с терапевтическими группами ( $p_{1-3} < 0,0001$  и

$p_{2-3} = 0,0002$  соответственно). Аналогичные результаты получены для популяции РР.

Вместе с тем больные в терапевтических группах статистически значимо не различались от группы плацебо во времени наступления стойкого исчезновения катарально-респираторного синдрома по шкале тяжести состояния при ОРВИ ( $p = 0,9867$ ). Так, медианы (95% ДИ) в группе I, II и III составили 183,0 (171,7–197,5), 181,4 (170,8–209,1) и 193,1 (179,2–201,2) ч соответственно. Усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии (0–5-е сутки) не различались между терапевтическими группами и плацебо (тест Краскела–Уоллиса,  $p = 0,1717$ ).

Терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 4-й день терапии ( $p_{1-3} = 0,0017$ ,  $p_{2-3} = 0,0044$ ); см. таблицу.

Усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» после 5 дней терапии статистически значимо различались между группами (тест Краскела–Уоллиса,  $p = 0,0185$ ). Парный анализ показал, что различия наблюдались между группами I и III ( $p_{1-3} = 0,0099$ ) и II, III ( $p_{2-3} = 0,0235$ ).

Анализ выживаемости продемонстрировал, что терапевтические группы статистически значимо различались от группы плацебо во времени до нормализации температуры тела ( $p < 0,0001$ ). Так медианы (95% ДИ) в группе I и II составили 117,6 (109,0–121,7) и 109,8 (110,75–122,3) ч соответственно, статистически значимо не отличались друг от друга, в то же время в группе плацебо (группа III) показатель составил 137,0 (114,1–157,0) ч, что статистически значимо больше по сравнению с другими группами ( $p_{1-3} = 0,0001$  и  $p_{2-3} < 0,0001$  соответственно); см. рисунок на цветной вклейке.

Терапевтические группы статистически значимо не отличались от группы плацебо во времени стойкого исчезновения всех симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ( $p = 0,9067$ ).

Зафиксировано существенно больше пациентов с нормализацией температуры к концу 3-го дня в терапевтических группах I и II: 65,6 и 70,0% соответственно по сравнению контролем – 22,2% (ТКФ;  $p = 0,0002$ ). Превосходство сохранилось к концу 5-го дня от начала терапии и достигало 98,9, 98,9% в терапевтических группах в сравнении с 67,8% (ТКФ;  $p < 0,0001$ ) в контроле, к концу 6-го дня различия нивелировались.

По обобщенному показателю средней температуры тела терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 3, 4 и 5-й дни терапии ( $p = 0,0047$ ,  $p \leq 0,0001$  и  $p \leq 0,0001$  соответственно), в последующие дни различия нивелировались. Группы I и II между собой не различались.

По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома терапевтические группы (I и II) статистически значимо отличались от группы контроля (группа III) на 4-й день терапии ( $p_{1-3} = 0,0017$ ,  $p_{2-3} = 0,0044$ ). Терапевтическая группа I отличалась от группы контроля (группа III) на 5-й день терапии ( $p_{1-3} = 0,0275$ ). Группы I и II между собой не различались.

По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома у пациентов исследуемые группы статистически значимо различались на 4-й день терапии ( $p = 0,0451$ , тест Краскела–Уоллиса), однако при попарном сравнении различия между группами не достигали значимых значений (тест Манна–Уитни).

В течение всего исследования зарегистрировано 2 осложнения: по одному в группах I и III (и в том и в другом случае

Средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома (вторичная конечная точка)

		Значение	Среднее отклонение	Мин	Макс	Медиана	Q1	Q3	Тест Краскела–Уоллиса	Тест Манна–Уитни
Скрининг	I	6,49	2,27	2	12	6	5	8	0,3776	нп
	II	6,93	2,6	1	13	7	5	9		
	III	6,68	2,37	2	13	7	5	8		
День 1	I	5,72	2,41	1	15	6	4	7	0,2189	нп
	II	6,12	2,52	1	11	6	4	8		
	III	6,26	2,18	2	12	6	5	8		
День 2	I	5	2,38	0	14	5	3	6	0,319	нп
	II	5,18	2,25	1	11	5	4	6		
	III	5,46	2,19	1	12	5	4	7		
День 3	I	4,24	2,45	0	11	4	3	6	0,6194	нп
	II	4,1	2,23	0	12	4	2	5		
	III	4,26	1,91	0	11	4	3	5		
День 4	I	2,14	1,64	0	9	2	1	2	<0,0001	$p_{1-2}=0,9008$ $p_{1-3}=0,0017$ $p_{2-3}=0,0044$
	II	2,57	2,13	0	10	2	1	3		
	III	3,21	1,9	0	10	3	2	5		
День 5	I	1,69	1,37	0	6	2	1	2	0,0023	$p_{1-2}=0,5674$ $p_{1-3}=0,0275$ $p_{2-3}=0,1067$
	II	1,91	2,04	0	10	2	0	2		
	III	2,51	1,87	0	9	2,5	1	4		
День 6	I	1,06	1,12	0	4	1	0	2	0,0726	нп
	II	1,32	1,65	0	9	1	0	2		
	III	1,73	1,79	0	7	1	0	3		
День 7	I	0,69	1,02	0	4	0	0	2	0,2501	нп
	II	1,04	1,54	0	8	0	0	2		
	III	1,11	1,55	0	7	0	0	2		
День 8	I	0,52	0,96	0	4	0	0	1	0,3781	нп
	II	0,72	1,07	0	5	0	0	2		
	III	0,67	1,11	0	5	0	0	1		

Примечание. Терапевтическая группа I отличалась от группы контроля (группа III) также на 5-й день терапии ( $p_{1-3}=0,0275$ ). Группы I и II между собой не различались; нп – неприменимо.

зафиксирован острый бронхит на 3-й день терапии). Статистических различий не наблюдалось.

Тяжелых осложнений не возникало ни в одной из групп.

Группы не различались по объему и длительности приема симптоматической терапии.

### Заключение

Исследование показало высокую эффективность обеих предлагаемых схем терапии ОРВИ препаратом ри-

миловир в сравнении с плацебо. Различий в эффективности и безопасности предлагаемых схем терапии не выявлено. Таким образом, возможно рекомендовать практическое использование обеих схем лечения ОРВИ препаратом риамовир. Однако, по мнению авторов, прием препарата 3 раза в день значительно удобнее для пациентов, повышает качество жизни и приверженность терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014 [Kalyuzhin OV. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. Moscow: MIA, 2014 (In Russ.)].
2. Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016 [Rosпотребнадзор (Federal Service for Supervision of Consumers Protection) on the end of the epidemic season for influenza and SARS (In Russ.)]. [https://rosпотребнадzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=5995&sp\\_hrase\\_id=638303](https://rosпотребнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5995&sp_hrase_id=638303)
3. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение. Пособие для врачей. М., 2014; с. 9 [Acute respiratory viral infections and influenza in children. Diagnostics, prevention, treatment. A guide for doctors Moscow, 2014; p. 9 (In Russ.)].
4. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*.

- 2010;10:22-6 [Lytkina IN. Analysis of the incidence of influenza and other respiratory infections in Moscow in the 2009–2010 epidemic season. *Weekly newsletter of Rospotrebnadzor*. 2010;10:22-6 (In Russ.)].
5. Деева Э.Г., Коновалова Н.И., Киселев О.И. Изучение противовирусной активности препарата Триазавирин в отношении респираторных вирусов. Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения. Под ред. О.Н. Чупахина, О.И. Киселева. Екатеринбург, 2016; с. 69-73 [Deeva EG, Konovalova NI, Kiselev OI. Study of the antiviral activity of the drug Triazavirin against respiratory viruses. Triazavirin is a new generation antiviral drug. Edited by ON Chupakhin, OI. Kiselev. Yekaterinburg, 2016; p. 69-73 (In Russ.)].
  6. Дринеvский В.П. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство. СПб.: СпецЛит, 2013 [Drinevsky VP. Acute respiratory infections in children and adolescents: practical guidelines. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013 (In Russ.)].
  7. Ершов Ф. Рациональная фармакотерапия гриппа и ОРВИ. *Фармацевтический вестн.* 2013;39:39-43 [Yershov F. Rational pharmacotherapy of influenza and acute respiratory viral infections. *Pharmaceutical Bulletin*. 2013;39:39-43 (In Russ.)].
  8. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопр. вирусологии.* 2012;6:9-12 [Kiselev O I, Deeva E G, Melnikova T I, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of the phase II clinical trial. *Vopr. Virology*. 2012;6:9-12 (In Russ.)].
  9. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *Рус. мед. журн.* 2007;22:16-9 [Zharkova NE. Symptomatic treatment of ARVI: the future of combined drugs. *Rus. med. zhurn.* 2007;22:16-9 (In Russ.)].
  10. Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2013;5:20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova T I, et al. New antiviral drug "Triazavirin". Results of the phase I clinical trial. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;5:20-6 (In Russ.)].
  11. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни.* 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova Yu V, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of ARVI with a domestic antiviral drug. *Infectious disease* (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17

Поступила 06.10.2020