

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВУХ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ

И.И. Токин^{1,2}, В.В. Цветков¹, Г.С. Голобоков¹

¹ Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients

I.I. Tokin^{1,2}, V.V. Tsvetkov¹, G.S. Golobokov¹

¹Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80 % ущерба от всех инфекционных болезней. Сегодня одним из главных приоритетов борьбы с последствиями ежегодных эпидемий гриппа является разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью, применение которых экономически целесообразно.

Цель. Провести клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения больных гриппом с использованием современного отечественного препарата Триазавирин® и известного ингибитора нейраминидазы препарата Тамифлю®.

Материалы и методы. Анализ проводили на основе результатов открытого рандомизированного исследования, в которое были включены 127 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «Грипп». Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 82 пациента, которые получали Триазавирин® по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут. Группу сравнения составили 45 пациентов, которые получали Тамифлю® по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день в течение 5 сут. Для проведения клинико-экономической оценки двух альтернативных схем лечения рассчитывались коэффициенты затратной эффективности как отношение стоимости терапии к показателю ее эффективности. В качестве анализируемых событий служили: 1) выздоровление к 5-му дню от начала лечения; 2) нормализация температуры к 5-му дню от начала лечения; 3) отсутствие симптомов интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках) к 5-му дню от начала лечения; 4) отсутствие катаральных проявлений (боли/першение в горле, кашель) к 10-му дню от начала лечения. Анализ проводился с позиции здравоохранения, учитывались только затраты на приобретение противовирусных препаратов.

Результаты. Применение препарата Триазавирин® для лечения больных гриппом в сравнении с ингибито-

Abstract

In the Russian Federation, the number of new cases of influenza and SARS each year reaches 30 million people, and the annual total economic damage is estimated at 40 billion rubles, accounting for about 80 % of the damage from all infectious diseases. Today, one of the main priorities of confronting the consequences of the annual epidemics of influenza is the development and introduction into clinical practice of new drugs with proven effectiveness and safety, the use of which is economically feasible.

Objective. Conduct a clinical and economic analysis of two alternative regimens for treating influenza patients using the modern drug Triazavirin® and the known Tamiflu® neuraminidase inhibitor.

Materials and methods. The study included 127 patients with a laboratory confirmed diagnosis of «influenza». All patients were divided into two groups. The main group consisted of 82 patients who received Triazavirin® 1 capsule (250 mg) 3 times a day for 5 days. The comparison group consisted of 45 patients who received Tamiflu® 1 capsule (75 mg) 2 times a day for 5 days. To conduct a clinical and economic evaluation of two alternative treatment regimens, cost-effectiveness factors were calculated, such as the ratio of the cost of therapy to the indicator of its effectiveness. The analyzed events were: (1) recovery by the 5th day from the start of treatment; (2) temperature normalization by the 5th day from the start of treatment; (3) no symptoms of intoxication (headache, myalgia, pain / rei in the eyeballs) by the 5th day from the start of treatment; (4) absence of catarrhal manifestations (pain / sore throat, cough) to the 10th day from the beginning of treatment.

Results. The use of the drug Triazavirin® for treatment of influenza patients in comparison with the inhibitor of neuraminidase with Tamiflu® is economically viable, both with respect to the timing of recovery (cost-effectiveness ratio: 935,57 rubles / unit vs 1859,39 rubles / unit) and normalization of temperature body (cost-effectiveness ratio: 869,53 rubles / unit vs. 2014,33 rubles / unit), and with respect to the duration of intoxication (cost-effectiveness ratio: 859,42 rubles / unit vs. 1473,90 rub. /unit) and catarrhal (coefficient of expenditure efficiency: 869,53 rubles / unit against 1611,47 rubles / unit) syndromes.

ром нейраминидазы препаратом Тамифлю® является экономически выгодным как в отношении сроков выздоровления (коэффициент затратной эффективности: 935,57 руб./ег. против 1859,39 руб./ег.) и нормализации температуры тела (коэффициент затратной эффективности: 869,53 руб./ег. против 2014,33 руб./ег.), так и в отношении продолжительности проявлений интоксикационного (коэффициент затратной эффективности: 859,42 руб./ег. против 1473,90 руб./ег.) и катарального (коэффициент затратной эффективности: 869,53 руб./ег. против 1611,47 руб./ег.) синдромов.

Заключение. Препарат Триазавирин® является новым эффективным противовирусным средством для лечения гриппа. Использование препарата Триазавирин® в терапии больных гриппом позволяет снизить затраты на приобретение противовирусных средств по сравнению с препаратом Тамифлю®.

Ключевые слова: грипп, лечение гриппа, противовирусный препарат, триазавирин, осельтамивир, коэффициент затратной эффективности.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, по уровню заболеваемости занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ОРВИ приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний, регистрируемых в мире. В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1]. Доля ОРВИ в структуре медицинских причин временной нетрудоспособности взрослого населения составляет 30–40%, а в структуре медицинских причин, приводящих к потере учебного времени среди детей школьного возраста, доходит до 60–80% [2, 3]. В этой связи разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, обладающих доказанной эффективностью и безопасностью, является одним из главных приоритетов борьбы с последствиями ежегодных эпидемий гриппа.

Новым отечественным противовирусным препаратом для лечения больных гриппом является метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (препарат Триазавирин®). Результаты многочисленных доклинических исследований свидетельствуют о высокой противовирусной активности препарата Триазавирин® в отношении возбудителей гриппа, в том числе «птичьего» и «свиного» происхождения, а также клещевого энцефалита [4–10].

Изучение безопасности и переносимости препарата Триазавирин® проводилось в 2010 г. в рам-

Conclusion. Triazavirin® is a new effective antiviral agent for the treatment of influenza. The use of Triazavirin® in the treatment of patients with influenza is economically viable, due to significant budget savings both in terms of the cost of treatment, and the reduction in concomitant therapy and the reduction in the period of temporary disability of working patients.

Key words: Influenza, flu treatment, antiviral drug, triazavirin, oseltamivir, cost-effectiveness ratio.

ках клинического исследования I фазы по протоколу «Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата «Триазавирин» при применении у добровольцев». Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность и хорошую переносимость препарата Триазавирин®. При изучении фармакокинетики препарата было установлено, что после приема внутрь Триазавирин® быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются в среднем через 1–1,5 ч и возрастают пропорционально принятой дозе. Период полувыведения в среднем составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетика препарата Триазавирин® носит нелинейный двухфазный характер. При анализе различных режимов приема препарата Триазавирин® было установлено, что наиболее предпочтительным режимом, обеспечивающим достижение стабильных фармакодинамически эффективных концентраций препарата в крови, является режим приема по 250 мг 2 раза в сутки [11, 12]. Полученные данные позволили отнести препарат Триазавирин® к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств по классификации Hodge [11, 13–16].

Изучение эффективности и безопасности препарата Триазавирин® проводилось в 2011 г. в рамках многоцентрового клинического исследования II фазы по протоколу «Проспективное простое слепое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Триазавирин®, капсулы 250 мг у пациентов с диагнозом грипп». Анализ полученных результатов показал, что использование препарата Триазавирин® в терапии гриппа способствует сокращению продолжительности проявлений интоксикационного синдрома,

лихорадки и катаральных симптомов. Кроме того, применение препарата приводит к снижению частоты развития тяжелых и осложненных форм гриппа. Использование препарата Триазавирин® в терапии гриппа сопровождается снижением частоты повторного выделения вирусов гриппа, а также снижением длительности применения и объема симптоматической терапии. Установлено, что использование препарата Триазавирин® как по схеме № 1 (250 мг 2 раза в день), так и по схеме № 2 (250 мг 3 раза в день) обеспечивает терапевтический эффект и является безопасным. При анализе зависимости эффективности препарата от режима его использования с учетом продолжительности симптомов заболевания, длительности применения симптоматической терапии и снижения уровня повторного вирусывыделения, установлено преимущество трехкратного приема по схеме № 2 (250 мг 3 раза в день) [17].

Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом проводилось в рамках многоцентрового клинического исследования III фазы в эпидемический сезон 2012 – 2013 гг. Анализ полученных данных выявил, что эффективность препарата Триазавирин® в лечении больных гриппом по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность препарата Тамифлю®. Например, среди пациентов, получавших препарат Триазавирин®, показатели времени от начала заболевания до выздоровления, исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии были статистически достоверно меньше, чем среди больных, получавших препарат Тамифлю®. Более того, у больных, принимавших препарат Триазавирин®, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения была в 1,8 раз ниже, чем у больных группы сравнения. Пациентам, получавшим препарат Триазавирин®, реже требовалось назначения симптоматических лекарственных средств, а длительность их применения была меньше, чем среди больных, принимавших препарат Тамифлю® [18].

Результаты полномасштабных клинических исследований позволяют рекомендовать использование препарата Триазавирин® как для профилактики, так и для лечения больных гриппом и ОРВИ другой этиологии. Полученные в рамках клинических исследований данные позволили провести сравнительную оценку экономических затрат при различных стратегиях лечения гриппа.

Цель исследования — клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения больных гриппом с использованием нового отечественного противовирусного препарата Триаза-

вирин® и ингибитора нейраминидазы препарата Тамифлю®.

Материалы и методы

Показатели эффективности и безопасности использования противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом были изучены нами ранее в рамках многоцентрового клинического исследования [18]. Всего в исследование было включено 127 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп», 119 пациентов завершили исследование по протоколу. Досрочно завершили исследование 8 пациентов. Среди больных, получавших препарат Триазавирин®, 2 пациента отказались от визита в клинику и не явились на последний визит, 1 пациент досрочно завершил исследование на третьем визите по причине самостоятельного приема антибактериальных препаратов, 2 пациента отказались от участия в исследовании на третьем визите по причине улучшения самочувствия и нежелания выполнять процедуры исследования. Ввиду развития серьезных нежелательных явлений досрочно завершили исследование 2 пациента, получавших препарат Тамифлю® (госпитализация в стационар в связи с развитием острого аппендицита; пневмонии), и 1 пациент, получавший препарат Триазавирин® (развитие пневмонии на фоне реинфицирования другим типом вируса гриппа на 6-й день после завершения курса приема препарата). Методом независимой последовательной рандомизации с использованием таблицы случайных цифр все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 82 пациента, которые получали метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (Триазавирин®, Медсинтез, Россия) по схеме — 1 капсула (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут. Группу сравнения составили 45 пациентов, которые получали осельтамивир (Тамифлю®, Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) по схеме — 1 капсула (75 мг) 2 раза в день в течение 5 суток. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, динамике температурной реакции и этиологической структуре заболевания. У абсолютного большинства больных (90,6%, n = 114), включенных в исследование, с помощью метода экспресс-диагностики был поставлен диагноз гриппа типа А, у 8 пациентов диагностирован грипп типа В, а у 5 пациентов — грипп А + В. Кроме исследуемых препаратов, пациенты могли получать препараты для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, которые могли затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных. По назначению лечащего врача и при наличии соответствующих показаний пациентам назначались жаропонижающие (Парацетамол® по 1

таблетке (500 мг) 2 раза в сутки), отхаркивающие (Бромгексин®, по 2 таблетки (16 мг) 3 раза в сутки) и противорвотные (метоклопрамид по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки) препараты.

Все пациенты находились под амбулаторным или стационарным наблюдением как минимум в течение 14 дней. В течение первых 5 дней больные получали исследуемые препараты, а затем еще в течение 9 дней наблюдались врачом-исследователем и получали только симптоматическую терапию. Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась всем пациентам в установленные сроки (на 1-й, 3-й, 5-й, 10-й и 14-й дни исследования).

Для оценки безопасности применения исследуемых противовирусных препаратов на протяжении всего периода исследования проводился учет нежелательных явлений, а также контроль клинических и лабораторных показателей. Лечебная эффективность исследуемых противовирусных препаратов оценивалась на основании данных клинико-лабораторного обследования пациентов в динамике заболевания. Основными параметрами эффективности служили: 1) время (в днях) до выздоровления с момента инициации терапии; 2) время (в днях) до исчезновения симптомов заболевания: температурная реакция (более 37,0°C), лихорадка (более 37,8°C), симптомы интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках), катаральные симптомы (боли/першение в горле, кашель).

Для проведения клинико-экономической оценки двух альтернативных схем лечения рассчитывались коэффициенты затратной эффективности как отношение стоимости терапии к показателю ее эффективности. В качестве анализируемых событий служили: 1) выздоровление к 5-му дню от начала лечения; 2) нормализация температуры к 5-му дню от начала лечения; 3) отсутствие симптомов интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках) к 5-му дню от начала лечения; 4) отсутствие катаральных проявлений (боли/першение в горле, кашель) к 10-му дню от начала лечения. Анализ клинико-экономической эффективности проводили с позиции здравоохранения, учитывались только затраты на приобретение противовирусных препаратов.

Стоимость двух альтернативных курсов лечения рассчитывалась с учетом средней стоимости лекарственных средств в аптеках Москвы в августе 2017 г. по данным портала РЛС® (Тамифлю® капсулы 75 мг, 10 шт. — 1208,6±96,9 руб., Триазавирин® капсулы 250 мг, 20 шт. — 985,5±27,1 руб.). Таким образом, стоимость курса лечения препаратом Тамифлю® (10 капсул) составила 1208,6 руб., а препаратом Триазавирин® (15 капсул) — 739,1 руб. из расчета на одного пациента.

Результаты и обсуждение

При оценке сроков выздоровления пациентов с гриппом, получавших различные схемы лечения, установлено, что коэффициент затратной эффективности в группе больных, принимавших препарат Триазавирин®, составил 935,57 руб./ед., что было в 1,99 раз меньше, чем среди пациентов, принимавших препарат Тамифлю® (табл. 1).

Таблица 1

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков выздоровления

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов, выздоровевших к 5-му дню от начала лечения, %	79	65
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	935,57	1859,39

Кроме того, известно, что сокращение времени до выздоровления сопровождается не только снижением расходов на приобретение лекарственных средств, но и уменьшением периода временной нетрудоспособности работающих пациентов.

При оценке показателей частоты нормализации температуры тела к 5-му дню от начала лечения установлено, что коэффициент затратной эффективности среди больных гриппом, получавших препарат Триазавирин®, был в 2,32 раза меньше, чем среди пациентов группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков нормализации температуры

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения, %	85	60
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	869,53	2014,33

Так, у абсолютного большинства пациентов основной группы (85%) к 5-му дню от начала лечения наблюдалась нормализация температуры тела, а

коэффициент затратной эффективности в этой группе больных составил 869,53 руб./ед.. В то же время нормализация температуры тела к 5-му дню от начала лечения наблюдалась лишь у 65% больных, получавших препарат Тамифлю®, а коэффициент затратной эффективности среди пациентов группы сравнения составил 2014,33 руб./ед. В связи с тем, что время до нормализации температуры тела у пациентов двух наблюдаемых групп существенно различалось, объем необходимой жаропонижающей терапии, а соответственно, и затраты на приобретение дополнительных лекарственных средств тоже отличались. Так, среди пациентов основной группы средняя курсовая доза препарата Парацетамол®, необходимая для проведения жаропонижающей терапии, была в 1,43 раза меньше, чем в группе сравнения, и составила $2,43 \pm 1,69$ г против $3,48 \pm 2,03$ г из расчета на одного больного соответственно ($p < 0,05$).

Существенные различия в величинах коэффициентов затратной эффективности двух изучаемых схем лечения были отмечены и в отношении длительности проявлений интоксикационного синдрома (табл. 3).

Таблица 3

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков исчезновения симптомов интоксикации

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов без симптомов интоксикации к 5-му дню от начала лечения, %	86	82
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	859,42	1473,90

Так, среди пациентов, получавших препарат Триазавирин®, к 5-му дню от начала лечения проявления интоксикационного синдрома отсутствовали у 86% больных, а коэффициент затратной эффективности составил 859,42 руб./ед. В свою очередь, среди пациентов группы сравнения доля больных, не имеющих симптомов интоксикации, к 5-му дню от начала лечения была несколько меньше и составила 82%, а коэффициент затратной эффективности был в 1,72 раза больше, чем в основной группе, составив 1473,90 руб./ед.

Проявления катарального синдрома, такие как кашель и боли в горле, к 5-му дню от начала лечения сохранялись у абсолютного большинства больных гриппом вне зависимости от назначенной

схемы противовирусной терапии. Однако к 10-му дню от начала лечения разница стала очевидной: катаральные проявления отсутствовали у 85% больных, получавших препарат Триазавирин®, в то время как среди пациентов группы сравнения доля больных, не имеющих кашля или болей в горле, составила лишь 75% (табл. 4).

Таблица 4

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков исчезновения катаральных проявлений

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов без катаральных проявлений к 10-му дню от начала лечения, %	85	75
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	869,53	1611,47

С учетом длительности проявлений катарального синдрома, коэффициент затратной эффективности в группе больных, получавших препарат Триазавирин®, был в 1,85 раза меньше, чем среди пациентов, получавших препарат Тамифлю®, составив 869,53 руб./ед. против 1611,47 руб./ед. соответственно. Кроме того, среди пациентов основной группы средняя курсовая доза препарата Бромгексин® была несколько меньше, чем в группе сравнения, и составила $0,15 \pm 0,07$ г против $0,17 \pm 0,07$ г из расчета на одного больного соответственно.

Заключение

Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения гриппа позволяет сделать следующие выводы:

1. Препарат Триазавирин® является новым, высокоэффективным противовирусным средством для лечения гриппа.
2. Использование препарата Триазавирин® в терапии больных гриппом позволяет снизить затраты на приобретение противовирусных средств по сравнению с препаратом Тамифлю.

Литература

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых; 2014.
2. Вялов, С.С. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно / С.С. Вялов, В.И. Кузнецов // Поликлиника. — 2009. — № 5. — С. 28 — 31.

3. Михайлов, А.А. Справочник практического врача / А.А. Михайлов, Л.И. Дорецкий. — М.: Эксмо. — 2007.

4. Логинова, С.Я. Изучение лечебной эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — № 60. — С. 7–8.

5. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — Т. 59, № 1–2. — С. 3–5.

6. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

7. Смирнов, Т.Д. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в могослоиных и лимфобластоидных клеточных линиях человеческого происхождения / Т.Д. Смирнов // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

8. Логинова, С.Я. Лечебная эффективность нового отечественного препарата «Триазавирин» в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 1–2. — С. 10–13.

9. Логинова, С.Я. Изучение профилактической эффективности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Т. 55, № 9–10. — С. 25–28.

10. Логинова, С.Я. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — Т. 60. — С. 5–6.

11. Деева, Э.Г. Противовирусный препарат Триазавирин: от скрининга до клинической апробации / Э.Г. Деева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — Т. 2, № 7. — С. 144–151.

12. Деева, Э.Г. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования / Э.Г. Деева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 5. — С. 20–26.

13. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

14. Смирнов, Т.Д. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в могослоиных и лимфобластоидных клеточных линиях человеческого происхождения / Т.Д. Смирнов // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

15. Логинова, С.Я. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазавирин / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2012. — Т. 57, № 11–12. — С. 8–10.

16. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV unit Baltimore, 1976. 332 p.

17. Киселев, О.И. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования / О.И. Киселев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2012. — № 6. — С. 9–12.

18. Сологуб, Т.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 25–32.

References

1. Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov: Klinicheskie rekomendacii: ostrye respiratornye virusnye zabol-evanija u vzroslyh; 2014.

2. Vjalov, S.S. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: kak lechit' i preduprezhdat' jeffektivno / S.S. Vjalov, V.I. Kuznecov // Poliklinika. — 2009. — № 5. — С. 28–31.

3. Mihajlov, A.A. Spravochnik prakticheskogo vracha / A.A. Mihajlov, L.I. Doreckij. — М.: Jeksmo. — 2007.

4. Loginova, S.Ja. Izuchenie lechebnoj jeffektivnosti Triazavirina v otnoshenii jeksperimental'noj formy kleshhevogo jencefalita u belyh myshej / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, O.N. Chupahin, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2015. — № 60. — С. 7–8.

5. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vozбудitelja kleshhevogo jencefalita v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2014. — Т. 59, №1–2. — С. 3–5.

6. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vozбудitelja grippa A (N5N1) v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

7. Smirnov, T.D. Izuchenie vlijanija remantadina, ribavirina i triazavirina na reprodukciju virusov grippa A v mogoslojnyh i limfoblastoidnyh kletochnyh linijah chelovecheskogo proishozhdenija / T.D. Smirnov // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

8. Loginova, S.Ja. Lechebnaja jeffektivnost' novogo otechestvennogo preparata «Triazavirin» v otnoshenii vozбудitelja grippa A (H5N1) / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 1–2. — С. 10–13.

9. Loginova, S.Ja. Izuchenie profilakticheskoy jeffektivnosti triazavirina v otnoshenii vozбудitelja grippa A (N5N1) / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2010. — Т. 55, № 9–10. — С. 25–28.

10. Loginova, S.Ja. Izuchenie profilakticheskoy jeffektivnosti Triazavirina v otnoshenii jeksperimental'noj formy kleshhevogo jencefalita u belyh myshej / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, O.N. Chupahin, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2015. — Т. 60. — С. 5–6.

11. Deeva, Je.G. Protivovirusnyj preparat Triazavirin: ot skringinga do klinicheskoy aprobacii / Je.G. Deeva, V.L. Rusinov, O.I. Kiselev, i dr. // Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. — 2014. — Т. 2, № 7. — С. 144–151.

12. Deeva, Je.G. Novyj protivovirusnyj preparat «Triazavirin». Rezul'taty I fazy klinicheskogo issledovanija / Je.G. Deeva, O.I. Kiselev, T.I. Mel'nikova, A.S. Kiselev, i dr. // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2013. — № 5. — С. 20–26.

13. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vozбудitelja grippa A (N5N1) v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

14. Smirnov, T.D. Izuchenie vlijanija remantadina, ribavirina i triazavirina na reprodukciju virusov grippa A v mogoslojnyh i limfoblastoidnyh kletochnyh linijah chelovecheskogo proishozhdenija / T.D. Smirnov // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

15. Loginova, S.Ja. Ocenka toksichnosti novogo otechestvennogo protivogrippoznogo himiopreparata triazavirin / S.Ja. Loginova, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2012. — Т. 57, № 11–12. — С. 8–10.

16. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV unit Baltimore, 1976. 332 p.

17. Kiselev, O.I. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovanija / O.I. Kiselev, Je.G. Deeva, T.I. Mel'nikova, V.L. Rusinov, i dr. // Voprosy virusologii. — 2012. — № 6. — S. 9–12.

18. Sologub, T.V. Sravnitel'naja jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija protivovirusnyh preparatov v terapii bol'nyh gripptom / T.V. Sologub, I.I. Tokin, A.S. Midikari, V.V. Cvetkov // Infekcionnye bolezni. — 2017. — T. 15, № 3. — S. 25–32.

Авторский коллектив:

Токин Иван Иванович — заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов Научно-исследовательского института гриппа; доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Цветков Валерий Владимирович — старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: suprcolor@gmail.com

Голобоков Георгий Станиславович — аспирант, младший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: llama228@yandex.ru