

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>

Противовирусная терапия ОРВИ у детей

В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.А. ДОНДУРЕЙ^{1,2}, Е.В. ОБРАЗЦОВА¹, Ю.С. СЕМИЛЕТКО^{1,2}, Н.В. ОВЧИННИКОВА^{1,2}, Е.Г. ГОЛОВАЧЁВА¹, Л.В. ОСИДАК¹, О.И. АФАНАСЬЕВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197376 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница №5 имени Нила Федоровича Филатова»: 192289, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134

Информация об авторах:

Дондурей Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая инфекционным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница №5 имени Нила Федоровича Филатова»; тел.: +7 (952) 361-30-46; e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Образцова Елена Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Сморо-

динцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 499-15-13
Семилетко Юлия Сергеевна – врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница №5 имени Нила Федоровича Филатова»; тел.: +7 (812) 400-04-11
Овчинникова Надежда Викторовна – врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница №5 имени Нила Федоровича Филатова»; тел.: +7 (812) 400-04-11

Головачёва Екатерина Георгиевна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследова-

тельский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 499-15-13
Осидак Людмила Викторовна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 499-15-13
Афанасьева Ольга Ивановна – д.м.н., заведующая отделением РВИ у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 499-15-13

РЕЗЮМЕ

В условиях широкого спектра средств, рекомендуемых для противовирусной терапии, сохраняется необходимость в непрерывной оценке их эффективности и безопасности в педиатрии. В работе описан опыт неинтервенционного исследования отечественного препарата умифеновир в условиях современной клинической практики. Авторами изучено 216 историй болезни детей, госпитализированных с ОРВИ на ранних сроках заболевания. На фоне приема препарата отмечено значимое сокращение продолжительности всех симптомов инфекционного процесса и необходимости назначения антибактериальной терапии пациентам, снижение шансов развития осложненного течения гриппа и ОРВИ, а также благоприятный спектр безопасности и высокий уровень комплаентности в ходе лечения.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, дети, противовирусная терапия, умифеновир, стационар, неинтервенционное исследование, комплаентность, эффективность и безопасность.

Для цитирования: Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С., Овчинникова Н.В., Головачёва Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2019; 2: 183-187. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ARVI antiviral therapy in children

IN MODERN CLINICAL PRACTICE

Elena A. DONDUREY^{1,2}, Elena V. OBRAZCOVA¹, Yulia S. SEMILETKO^{1,2}, Nadezhda V. OVCHINNIKOVA^{1,2}, Ekaterina G. GOLOVACHEVA¹, Lyudmila V. OSIDAK¹, Olga I. AFANASYEVA¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197376 Saint-Petersburg, Professor Popov Street, 15/17

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Nil Fedorovich Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5»: 134 Bukharestskaya Str., St. Petersburg, Russia, 192289

Author credentials:

Dondurey Elena Alexandrovna – PhD in Medical sciences, Senior Researcher at the Department of Children's Influenza at the Federal State Institution «Scientific Research

Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Infectious Diseases Department of the

Moscow City Children's Clinical Hospital No.13 named after N.F. Filatov of the Moscow City Health Department; tel.: +7 (952) 361-30-46; e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Obraztsova Elena Viktorovna – PhD in Medical sciences, Senior Researcher at the Department of Children's Influenza at the Federal State Institution «Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (812) 499-15-13

Semiletko Yulia Sergeevna – Infectious Disease Physician of the Federal State Budgetary Institution, City Children's Clinical Hospital No.13 named after N.F. Filatov of the Moscow City Healthcare Department; tel: +7 (499) 254-10-10

Ovchinnikova Nadezhda Viktorovna – Infectious Disease Physician of the Federal State Budgetary Institution, City Children's Clinical Hospital No.13 named after N.F. Filatov of the Moscow City Healthcare Department; tel: +7 (499) 254-10-10

Golovacheva Ekaterina Georgievna – Grand PhD in Medical sciences, Senior Researcher at the Department of Children's Studies at the Federal State Institution «Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (812) 499-15-13

Osidak Lyudmila Viktorovna – Grand PhD in Medical sciences, Professor, Leading Researcher at the Department of Children's Studies at the Federal State Institution «Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (812) 499-15-13

Afanasyeva Olga Ivanovna – Grand PhD in Medical sciences, Head of the Department of Children's Influenza at the Federal State Institution «Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (812) 499-15-13

ABSTRACT

In the context of the wide range of products recommended for antiviral therapy, there is still a need for continuous evaluation of their effectiveness and safety in pediatrics. The work describes the experience of non-interventional study of the domestic drug umifenovir in the modern clinical practice. The authors studied 216 case histories of children hospitalized with acute respiratory viral infections at early stages of the disease. Against the background of the drug administration a significant reduction in the duration of all symptoms of the infectious process and the need to prescribe antibiotic therapy to patients, a reduction in the chances of complicated flu and acute respiratory viral infections, as well as a favorable safety spectrum and a high level of compliance during treatment.

Keywords: ARVI, influenza, children, antiviral therapy, umifenovir, hospital, non-interventional study, compliance, efficacy and safety.

For citing: Dondurey E.A., Obraztsova E.V., Semiletko Y.S., Ovchinnikova N.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Afanasyeva O.I. ARVI antiviral therapy in children in modern clinical practice. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 2: 183-187. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Появление симптомов острых респираторных заболеваний у детей является одной из основных причин обращения за медицинской помощью (амбулаторной и стационарной), а также поводом для самолечения.

Представленный на рынке спектр лекарственных средств для лечения ОРВИ огромен, и выбор пациентов часто основан на рекомендациях фармацевта аптечной сети, собственных взглядах, а также цене препарата. В то же время выбор конкретных лекарственных средств должен зависеть от клинических и патогенетических особенностей заболевания, фармакологических характеристик препаратов и доказательной базы эффективности их использования.

Тем не менее нередко даже у практикующих врачей возникают сомнения в сопоставимости результатов клинических исследований тех или иных препаратов с реальной практикой. Ведь эффективность лекарственного средства в ходе рандомизированных клинических испытаний оценивается в популяции пациентов, выбранной согласно строгим критериям включения/исключения, обычно далеким от реальной жизни [1]. При этом сохраняется необходимость в получении информации о результатах применения лекарственных средств в рутинной клинической практике, уточнении профиля рисков препарата, изучении его взаимодействия с другими назначаемыми пациенту лекарственными средствами [2].

Для решения этих задач, в продолжение клинических испытаний, проводятся неинтервенционные исследования. Они служат важным методом изучения редких нежелательных явлений препарата и дают максимально под-

робную информацию об эффективности лекарственных средств в реальных условиях.

Неинтервенционными считают исследования без вмешательств, когда лекарственное средство назначается врачом обычным способом в соответствии с инструкцией, результаты собираются путем простого наблюдения за событиями в их естественном течении.

Применение препарата в реальной жизни, в рутинной клинической практике и в рамках разрешенной терапии предоставляет наиболее достоверные данные о его эффективности и безопасности. Также появляется возможность оценить отношение пациентов к схеме приема и самому препарату.

Для реальной клинической практики также большое значение имеет комплаентность пациента, на которую напрямую влияют факторы информированности, скорости ожидаемого эффекта и удобства приема лекарственного препарата. Неинтервенционные исследования позволяют наладить обратную связь с пациентами: оценка назначаемой терапии, возможность соблюдения курса лечения и степень удовлетворенности лекарственным препаратом.

Среди разрешенных для применения в детской практике препаратов для лечения ОРВИ лишь единицы имеют доказанный механизм действия и специфическую мишень. Это ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), рекомендованные для лечения гриппа ВОЗ, и отечественный препарат умифеновир, исследования которого не прекращаются до настоящего времени. В частности, российскими и зарубежными учеными накоплен огромный опыт клинических и экспериментальных исследований, демонстри-

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Research design



рующих эффективность и безопасность препарата [6–10]. Последние позволяют классифицировать умифеновир как первый противогриппозный препарат с направленным действием на гемагглютинин вируса гриппа [11]. В отличие от осельтамивира (Тамифлю), предотвращающего выход вирионов с поверхности клетки, Арбидол защищает клетку от проникновения вируса. Кроме того, несмотря на его широкий спектр противовирусной активности и длительный период применения в России, к нему до сих пор не было выявлено резистентных штаммов вирусов [4].

Таким образом, в современных клинических условиях сохраняется необходимость в непрерывной оценке эффективности и безопасности наиболее часто используемых противовирусных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено с использованием ретроспективного анализа историй болезней детей в возрасте от 2 до 17 лет, госпитализированных в период с сентября 2015 г. по май 2016 г. в детский многопрофильный стационар г. Санкт-Петербурга (ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова) с диагнозом «ОРВИ» (рис. 1).

В основную группу было включено 82 истории болезни детей, получавших в составе комплексной терапии противовирусный препарат умифеновир в соответствии с инструкцией по применению.

Группу сравнения с учетом возраста, пола и этиологии заболевания составили 134 истории болезни детей, не получавших в ходе лечения какой-либо противовирусной терапии (табл. 1–3).

Решение о назначении пациенту препарата четко соответствовало рутинной клинической практике и не

зависело от включения/невключения пациента в исследование. Причинами отказа от противовирусной терапии были мнение врача, нежелание представителей или пациента, отсутствие препарата. По показаниям дети получали любую необходимую сопутствующую терапию и проходили все требуемые диагностические процедуры.

Расшифровка этиологии ОРВИ проводилась у всех пациентов путем выявления и идентификации специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей (вирусов гриппа А и В, парагриппа, РС, адено-, метапневмо-, бока- и риновирусов) в клинических материалах (мазок из зева/носа) методом ПЦР с помощью наборов «АмплиСенс»

- **Таблица 1.** Возраст пациентов в сравниваемых группах ($p > 0,05$)
- **Table 1.** Age of patients in compared groups ($p > 0,05$)

Возраст пациентов	умифеновир (n = 82)		без п/вирусной терапии (n = 134)	
	абс.	%	абс.	%
младше 3 лет	21	25,6%	40	29,9%
от 3 до 6 лет	37	45,1%	72	53,7%
от 7 до 14 лет	16	19,5%	18	13,4%
старше 14 лет	8	9,8%	4	3,0%

- **Таблица 2.** Пол пациентов в сравниваемых группах ($p > 0,05$)
- **Table 2.** Sex of patients in compared groups ($p > 0,05$)

Пол пациентов	умифеновир (n = 82)		без п/вирусной терапии (n = 134)	
	абс.	%	абс.	%
Мальчики	45	54,9%	80	59,7%
Девочки	37	45,1%	54	40,3%

- **Таблица 3.** Этиология заболевания у пациентов в сравниваемых группах ($p > 0,05$)
- **Table 3.** Disease etiology in patients in compared groups ($p > 0,05$)

Выявленная этиология	умифеновир (n = 82)		без п/вирусной терапии (n = 134)	
	абс.	%	абс.	%
Грипп	55	67,1%	82	61,2%
ОРВИ:	27	32,9%	52	38,8%
РС-вирусы	16	19,5%	34	25,5%
Риновирус	4	4,9%	5	3,7%
Парагрипп	3	3,7%	3	2,2%
Метапневмовирусы	2	2,4%	4	3,4%
Аденовирус	1	1,2%	3	2,2%
Коронавирус	1	1,2%	2	1,2%
Бокавирусы	0	0,0%	1	1,2%

производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Исследование проведено в строгом соответствии с федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010 (с ред. от 01.01.2017) и Правилами Надлежащей клинической практики государств – членов ЕАЭС [3].

Во всех историях болезни были проанализированы следующие параметры: симптомы гриппа и ОРВИ (лихорадка, интоксикация, продолжительность катарального синдрома и заболевания в целом). Кроме того, проводился учет любых аллергических реакций, частота и характер осложнений и сопутствующей антибактериальной терапии.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (Stat Soft Inc., США). Качественные показатели представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены медиана и межквартильный интервал (МКИ: 25-й, 75-й процентиля). Исходные качественные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Гипотезу о равенстве медианы проверяли с помощью U-критерия Манна – Уитни [5]. Описываемые качественные показатели сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Представление точного значения p ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании основную массу пациентов в обеих группах составили дети дошкольного возраста (45,1 и 53,7% соответственно) (табл. 1).

Как и в случае большинства инфекционных заболеваний, гриппом и ОРВИ чаще болели мальчики (в 54,9 и 59,7% случаев соответственно) (табл. 2).

Сезон 2015–2016 гг. отличался высокой активностью гриппозной инфекции за счет вернувшегося на эпидемическую арену вируса пандемического гриппа H1N1, в связи с чем большая часть пациентов, обследованных методом ПЦР и, соответственно, вошедших в данное сравнительное исследование, переносила грипп. Представленные этиологические данные, естественно, не могут отражать полную эпидемическую картину сезона, т. к. не включают детей раннего возраста (табл. 3).

На момент поступления группы были репрезентативны не только по возрастно-половому составу и этиологии заболевания, но и по нозологии, в т. ч. по наличию осложненного течения заболевания (табл. 4). Кроме того, в основном пациенты госпитализировались на ранних сроках: на 2-й (2-й, 4-й) день от начала в обеих группах.

В результате проведенного исследования на фоне приема умифеновира у пациентов от 2 до 17 лет наблюдалось статистически значимое сокращение продолжительности всех симптомов инфекционного процесса (лихорадки, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке) и общей продолжительности заболевания в целом (табл. 5).

Следует отметить, что в группе получавших противовирусный препарат статистически значимо реже прихо-

● **Таблица 4.** Нозологическая структура в сравниваемых группах на момент поступления ($p > 0,05$)

● **Table 4.** Nosological structure in the groups compared at the time of entry ($p > 0,05$)

	умифеновир (n = 82)		без п/вирусной терапии (n = 134)	
	абс.	%	абс.	%
ОРВИ	82	100,0%	134	100,0%
О. ларинготрахеит	13	15,9%	17	12,7%
Бронхит	10	12,2%	19	14,2%
БОС	2	2,4%	6	4,5%
Пневмония	1	1,2%	2	1,5%
Конъюнктивит	3	3,7%	5	3,8%
Отит	3	3,7%	6	4,5%
Другая ЛОР-патология	1	1,2%	4	3,0%

● **Таблица 5.** Лечебная эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ у детей (в днях)

● **Table 5.** Therapeutic efficacy of umifenovir for influenza and acute respiratory infections in children (in days)

	умифеновир (Me: LQ, UQ)	без п/вирусной терапии (Me: LQ, UQ)	p
Лихорадка	4 (3, 5)	5 (3, 6)	0,003
Интоксикация	4 (3, 5)	5 (3, 6)	0,027
Катаральный с-м	6 (5, 9)	8 (7, 10)	0,000
Общая продолжительность заболевания	7 (6, 10)	10 (7, 12)	0,000

дилось назначать антибактериальную терапию (в 29,3% против 50,7%). Отношение шансов – 2,5; 95%-ный доверительный интервал 1,39–4,47, $p < 0,05$ (рис. 2). Последнее было связано с большей частотой осложненного течения заболевания, в частности наслоения или обострения бактериальной инфекции, у пациентов без своевременно начатой противовирусной терапии (табл. 6).

Так, в ходе стационарного лечения диагноз у ряда пациентов обеих групп претерпел изменения и уточнения. В частности, это коснулось увеличения частоты осложненного течения заболевания со стороны нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, что нередко происходит в рутинной клинической практике по причине закономерного развития и прогрессирования инфекционного заболевания, а также уточнения диагноза после осмотра узкими специалистами и дополнительного инструментального обследования. Однако в группе детей, не получавших противовирусную терапию, это встречалось с большей частотой, в т. ч. со статистически значимыми различиями относительно регистрации бронхита, пневмонии и ЛОР-патологии ($p < 0,05$).

В группе сравнения отношение шансов по развитию бронхита, пневмонии, ЛОР-патологии составило: 2,4 (95% доверительный интервал 1,2–4,5, $p < 0,05$), 3,6 (95% доверительный интервал 2,5–7,0, $p < 0,05$) и 2,5 (95% доверительный интервал 1,01–5,9, $p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Кроме того, в ходе проведенного наблюдения не отмечено увеличения частоты аллергических реакций в группе пациентов, получающих противовирусную терапию. Следует также отметить, что в течение всей госпитализации подавляющее число пациентов, получающих противовирусную терапию, были комплаентными, т. к. прием препарата производился под четким контролем медицинского персонала, в функциональные обязанности которого входит выдача и контроль за приемом всех назначенных пациенту лекарственных средств и проведением манипуляций.

Однако, учитывая необходимость достаточно большой кратности приема умифеновира, в амбулаторных условиях возможна недостаточная приверженность пациентов по ряду причин: пропуск приема препарата или более раннее завершение курса терапии по причине более раннего достижения положительного результата на фоне проводимой терапии.

● **Рисунок 2.** Шансы развития осложнений и назначения антибактериальной терапии без включения умифеновира в терапию ОРВИ

● **Figure 2.** Chances of complications and antibacterial therapy without including umifenovir in ARVI therapy



● **Таблица 6.** Нозологическая структура в сравниваемых группах на момент выписки из стационара

● **Table 6.** Nosological structure in the compared groups at the time of discharge from hospital

	умифеновир (n = 82)		без п/вирусной терапии (n = 134)		p
	абс.	%	абс.	%	
О. ларинготрахеит	13	15,9%	19	14,2%	0,740
Бронхит	15	18,3%	46	34,3%	0,010
БОС	3	3,7%	10	7,5%	0,250
Пневмония	3	3,7%	16	11,9%	0,037
Конъюнктивит	3	3,7%	5	3,8%	0,980
ЛОР-патология	7	8,5%	25	18,7%	0,042
Аллергические реакции	14	17,1%	26	19,4%	0,668

ВЫВОДЫ

Согласно результатам проведенного наблюдательного исследования использование умифеновира при лечении гриппа и ОРВИ у детей в условиях стационара сопровождалось:

- значимым сокращением продолжительности всех симптомов инфекционного процесса: лихорадки, интоксикации, катарального синдрома и общей продолжительности заболевания;
- снижением шансов развития осложненного течения ОРВИ в 2,4 раза и более;
- существенным сокращением необходимости назначения антибактериальной терапии пациентам (в 2,5 раза);
- отсутствием увеличения частоты аллергических реакций;
- высоким уровнем комплаентности пациентов в ходе лечения.



Получили/Received 05.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования. *Качественная клиническая практика*. 2017;1:24-33. [Belousov D.Yu. Non-interventional clinical trials. *Qualitative clinical practice [Kachestvennaya klinicheskaya praktika]*. 2017;1:24-33.] (In Russ).
2. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2011;1:19-24. [Volskaya E.A. Fundamentals of good practice in non-interventional drug research. *Qualitative clinical practice [Kachestvennaya klinicheskaya praktika]*. 2011;1:19-24.] (In Russ).
3. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. *Качественная клиническая практика*. 2017;1:34-41. [Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Pharmacoepidemiological research: methodology and regulation. *Qualitative clinical practice [Kachestvennaya klinicheskaya praktika]*. 2017;1:34-41.] (In Russ).
4. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of Arbidol-Resistant Mutants of Influenza Virus: Implications for the Mechanism of Anti-Influenza Action of Arbidol. *Antiviral Research*. 2009;81:132-140.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. М.: MediaSphere, 2002. 312 с.] (In Russ).
6. Leneva I.A., Burtseva E.I., Yatsyshina S.B., Fedyakina I.T., Kirillova E.S., Selkova E.P., Osipova E., Maleev V.V. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *International journal of infectious diseases*. 2016;43:77-84.
7. Pêcheur E.I., Borisevich V., Halfmann P., Morrey J.D., Smee D.F., Prichard M., Mire C.E., Kawaoka Y., Geisbert T.W., Polyak S.J. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *Journal of virology*. 2016 Jan 6;90(6):3086-92.
8. Blaising J., Polyak S.J., Pêcheur E.I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral research*. 2014 Jul;107:84-94.
9. Liu Q., Xiong H.R., Lu L., Liu Y.Y., Luo F., Hou W., Yang Z.Q. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. *Acta pharmacologica sinica*. 2013 Aug;34(8):1075-83.
10. Brancato V., Peduto A., Wharton S., Martin S., More V., Di Mola A., Massa A., Peretto B., Donnarumma G., Schiraldi C., Tufano M.A., de Rosa M., Filosa R., Hay A. Design of inhibitors of influenza virus membrane fusion: synthesis, structure-activity relationship and in vitro antiviral activity of a novel indole series. *Antiviral research*. 2013 Aug;99(2):125-35.
11. Kadam R.U., Wilson I.A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci US*. 2017 Jan 10;114(2):206-214.