

Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом

Т.В.Сологуб¹, И.И.Токин^{1,2}, А.С.Мидикари³, В.В.Цветков¹

¹НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Цель. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом.

Материалы и методы. Всего в исследование были включены 127 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп средней степени тяжести». У абсолютного большинства больных (90,6%, $n = 114$) был диагностирован грипп типа А. Основную группу составили 82 пациента, получавших препарат Триазавирин® по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут. Группу сравнения составили 45 пациентов, получавших препарат Тамифлю® по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день в течение 5 сут. Эффективность и безопасность исследуемых противовирусных препаратов оценивались на основании данных клинико-лабораторного обследования пациентов в динамике заболевания.

Результаты. Среди пациентов, получавших препарат Триазавирин®, показатели времени до выздоровления и времени до исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии были меньше, чем среди больных, получавших препарат Тамифлю®. У пациентов, принимавших препарат Триазавирин®, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения была ниже, чем у больных группы сравнения. Пациенты основной группы реже требовали назначения симптоматических лекарственных средств, а длительность их применения была меньше, чем среди больных, получавших препарат Тамифлю®.

Заключение. Эффективность препарата Триазавирин® в терапии больных гриппом по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность препарата Тамифлю®. Использование препарата Триазавирин® в лечении больных гриппом является безопасным и хорошо переносимым.

Ключевые слова: грипп, противовирусная терапия гриппа, ингибитор нейраминидазы, осельтамивир, Триазавирин®

Для цитирования: Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни.* 2017; 15(3): 40–47. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47

A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza

T.V.Sologub¹, I.I.Tokin^{1,2}, A.S.Midikari³, V.V.Tsvetkov¹

¹Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russian Federation;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³V.I.Vernadsky Crimean Federal University Medical academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation

The objective. A comparative study of the clinical efficacy and safety of using the antiviral drugs Triazavirine® and Tamiflu® in treatment of patients with influenza.

Patients and methods. The study included a total of 127 patients aged 18 to 65 years with laboratory-confirmed diagnosis «moderate influenza infection». The absolute majority of patients (90.6%, $n = 114$) were diagnosed with type A influenza. The basic group comprised 82 patients who received Triazavirine® 1 capsule (250 mg) 3 times daily for 5 days. The control group consisted of 45 patients, receiving Tamiflu® 1 capsule (75 mg) 2 times daily for 5 days. The efficacy and safety of the antiviral drugs of study were assessed on the basis of clinical and laboratory data of examining patients in the dynamics of disease.

Results. Among patients, receiving Triazavirine®, the time parameters to recovery and to disappearance of fever, headache and myalgia were less than among patients, receiving Tamiflu®. In patients, receiving Triazavirine®, the incidence of repeat detection of influenza virus RNA on the 5th day of treatment was lower than in patients of the control group. Patients of the basic

Для корреспонденции:

Токин Иван Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов НИИ гриппа Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17

Телефон: (812) 499-1549

E-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Статья поступила 06.06.2017 г., принята к печати 08.08.2017 г.

For correspondence:

Ivan I. Tokin, MD, PhD, head of the department of experimental therapy of viral hepatitis, Research Institute of Influenza, assistant professor at the chair of infectious diseases, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University

Address: 15/17 Professora Popova str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Phone: (812) 499-1549

E-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

The article was received 06.06.2017, accepted for publication 08.08.2017

group less frequently needed administration of symptomatic medications, and the duration of their use was less than among patients, who received Tamiflu®.

Conclusion. The efficacy of Triazavirine® in therapy of patients with influenza exceeds that of Tamiflu® in a number of parameters. The use of Triazavirine® for treatment of patients with influenza is safe and well tolerated.

Key words: influenza, influenza antiviral therapy, neuraminidase inhibitor, oseltamivir, triasavirine

For citation: Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2017; 15(3): 40–47. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) другой этиологии занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ОРВИ, включая грипп, приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний. 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]. Так, известно, что 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]. К наиболее широко распространенным ОРВИ относятся грипп, парагрипп, риновирусная, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, коронавирусная и метапневмовирусная инфекции [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в области вирусологии, грипп по-прежнему остается неконтролируемой инфекцией, привлекающей к себе внимание представителей различных научных сообществ. Уникальная способность вируса гриппа к генетической изменчивости обуславливает регулярное появление новых штаммов, по отношению к которым имеющийся популяционный иммунитет оказывается несостоятельным. Ежегодно, по данным ВОЗ, в мире регистрируется примерно 3–5 млн случаев тяжелых форм гриппа и 250–500 тыс. случаев смерти от гриппа. Особую обеспокоенность мирового сообщества вызывают периодически возникающие (3–4 раза в столетие) пандемии гриппа, которые являются результатом появления нового шифт-варианта вируса с радикально измененной структурой одного или сразу нескольких белков. Отсутствие специфического популяционного иммунитета к шифт-вариантам вируса гриппа приводит к быстрому распространению инфекции во всем мире, увеличению числа тяжелых и осложненных форм болезни. В этой связи специалисты ВОЗ для лечения и профилактики гриппа в первую очередь рекомендуют средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [5]. Современный противовирусный препарат должен отвечать следующим требованиям: 1) препарат должен оказывать прямое воздействие на определенную мишень в цикле репликации вируса; 2) препарат или его метаболит должен подавлять репродукцию в клетках, то есть работать *in vitro*; 3) противовирусная активность препарата должна быть воспроизведена в нескольких независимых лабораториях и 4) противовирусный препарат должен иметь низкий риск развития резистентности. По определению экспертов управления по санитарному надзору за

качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), противовирусными могут быть названы только препараты, оказывающие непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т.е. действие этих препаратов должно быть направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса [6]. Первое поколение противовирусных препаратов против гриппа представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами M2-каналов. Однако начиная с 2006 г. ежегодно поступают сообщения о высоком уровне устойчивости вирусов гриппа A(H3N2) и гриппа A(H1N1) к амантадину и римантадину [7–9]. Циркулирующие сегодня штаммы вируса гриппа характеризуются наличием резистентности к римантадину и римантадинсодержащим препаратам [10]. Между тем, известно, что мутации лекарственной резистентности могут быть обратимы. К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы (NA) – занамивир в форме аэрозольного спрея и осельтамивир в виде капсул или в виде суспензии для детей. Известно, что устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам NA возникает путем одноступенчатых мутаций. Так, в 2007–2008 гг. было установлено, что лекарственная устойчивость к осельтамивиру связана с наличием в гене NA конкретной мутации – H274Y, причем вирусы гриппа A(H1N1) с данной мутацией регистрировались во многих странах мира [11]. Кроме того, были зарегистрированы летальные исходы у пациентов, инфицированных устойчивыми мутантными штаммами [12]. Циркулирующие с 2007 по 2009 гг. на территории Российской Федерации штаммы вируса гриппа А были менее устойчивы к занамивиру, нежели к осельтамивиру [13]. Учитывая наличие резистентности современных вирусов гриппа к препаратам адамантанового ряда и возможность формирования резистентности к ингибиторам NA, чрезвычайно актуальной задачей является разработка новых противовирусных препаратов с широким спектром действия. Одним из таких лекарственных средств является новый отечественный противовирусный препарат Триазавирин® (натриевая соль 7-метилтио-3-нитро-4-оксо-1,4-дигидро[1,2,4]-триазоло[5,1-С] [1,2,4]-триазин-1-ид дигидрата), разработанный сотрудниками Института органического синтеза имени И.Я.Постовского Уральского отделения РАН, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Вирусологического центра Министерства обороны РФ, ООО «Уральский центр биофармацевтических технологий» и ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск Свердловской области). Семейство азолазинов, представителем которого является препарат Триазавирин®, включает в себя различные гетероциклические соединения, структурно напоминающие азотистые основания. Являясь

своеобразными аналогами природных азотистых оснований, эти соединения за счет изменений в строении гетероциклического ядра способны более активно участвовать в метаболизме нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Таким образом, азолазины способны воздействовать на фундаментальные процессы репродукции вируса, в частности на его репликацию. Скрининг противовирусной активности различных представителей семейства азолазинов и структурных аналогов пуринов позволил выявить ряд наиболее перспективных соединений, среди которых особое место занимает препарат Триазавирин®.

Результаты доклинических исследований как *in vitro* в культуре клеток, так и *in vivo* на модели лабораторных животных показали высокую противовирусную активность препарата Триазавирин® в отношении возбудителей гриппа, в том числе «птичьего» и «свиного» происхождения, а также клещевого энцефалита [14–20]. В экспериментальных исследованиях по изучению общей (острой, подострой и хронической) токсичности было установлено, что препарат Триазавирин® является малотоксичным соединением [21]. При изучении специфических видов токсичности было показано, что препарат Триазавирин® не оказывает алергизирующего, иммунотоксического действия, а также негативно действует на репродуктивную функцию лабораторных животных [21, 22]. Полученные результаты доклинических исследований позволили отнести препарат Триазавирин® к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств по классификации Hodge [16, 17].

Изучение безопасности и переносимости препарата Триазавирин® проводилось в рамках 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 [22, 25].

Изучение эффективности и безопасности препарата Триазавирин® проводилось в рамках многоцентрового клинического исследования II фазы по протоколу «Перспективное 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, а также снижению частоты развития тяжелых и осложненных форм гриппа. Кроме того, использо-

вание 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) [26].

Целью настоящего исследования стало сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом.

Пациенты и методы

Исследование проводилось в эпидемический сезон 2012–2013 гг. в четырех исследовательских центрах – ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург), Челябинской государственной медицинской академии (г. Челябинск), Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница №40» (г. Екатеринбург). В исследование были включены 127 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп средней степени тяжести». Длительность течения заболевания у всех пациентов не превышала 36 ч. Все больные предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Оценка соответствия пациентов критериям включения и невключения с последующей рандомизацией проводилась на первом визите. В исследование не включались пациенты, у которых было отмечено наличие беременности или лактации, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний в анамнезе, а также активного туберкулеза, аллергического ринита и клинических признаков иммуносупрессии. Кроме того, в исследование не были включены пациенты, которым в течение последних 12 мес проводилась вакцинация против гриппа, а также пациенты, получавшие противовирусные/иммуномодулирующие препараты в течение 30 дней и противовоспалительные препараты (кроме парацетамола) в течение 3 дней до начала исследования. Методом независимой последовательной рандомизации с использованием таблицы случайных цифр все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 82 пациента, которые получали метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (Триазавирин®, «Завод 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 сут. Кроме исследуемых препаратов, пациенты могли получать препараты для лечения сопутствующих заболеваний за исключением препаратов, которые могли за-

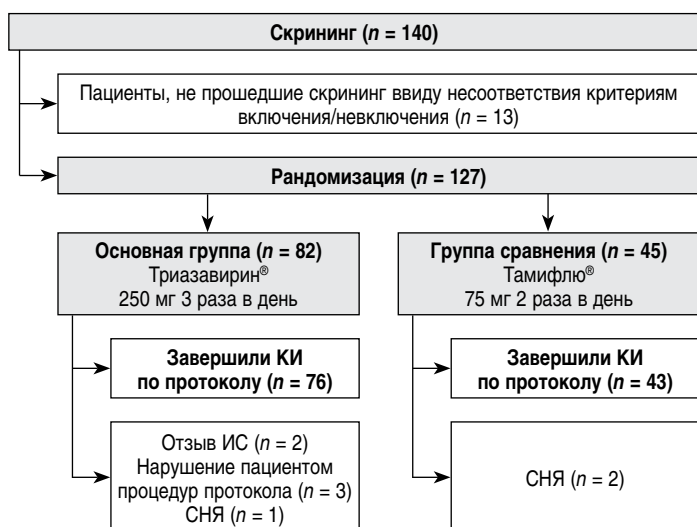


Рисунок. Распределение пациентов, включенных в исследование.

труднить 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), противорвотные (метоклопрамид по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки) препараты. В случае развития бактериальных осложнений пациенту назначалась антибактериальная терапия. В рамках исследования пациентам не разрешался самостоятельный прием других противовирусных препаратов, а также иммуномодулирующих и нестероидных противовоспалительных средств.

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. В установленные сроки (день исследования 1, 3, 5, 10 и 14) всем пациентам проводилась оценка общего состояния, а также состояния кожных покровов, слизистых рта и миндалин, периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, нервной и костно-мышечной систем, данных перкуссии и аускультации легких и сердца. В течение всего периода исследования пациенты самостоятельно заполняли Дневники самонаблюдения, где отмечали температуру тела (3 раза в день), прием основного препарата и симптоматических средств (парацетамол, бромгексин, церукал), а также наличие/отсутствие симптомов заболевания. До и после лечения всем пациентам проводилось лабораторное обследование, которое включало в себя клинический и биохимический анализы крови и общий анализ мочи. Экспресс-диагностика на грипп проводилась с использованием одностадийного иммунохроматографического тест-набора для качественного выявления антигенов вируса гриппа типов А и В – «iCHECK Influenza A+B» (CerTest Biotec, Испания). На первом визите (до начала лечения) и на визите 3 (5-й день исследования) проводился забор мазков из носоглотки для последующей ПЦР-диагностики. Работы по проведению ПЦР осуществлялись в центральной лаборатории (ФГБУ «НИИ гриппа»

Минздрава России) в соответствии с методическими рекомендациями «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанными ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, 2008 г. Все работы по сбору, транспортировке и подготовке проб клинического материала осуществлялись в строгом соответствии с требованиями СП 1.2.731-99 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами», СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности». Консультации врачей-специалистов (оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога, нефролога и др.), а также дополнительные инструментальные обследования (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух) проводились пациентам при наличии соответствующих показаний и по назначению врача-исследователя.

Из 127 больных гриппом, включенных в исследование, 119 пациентов завершили исследование по протоколу (рисунок). Досрочно завершили исследование 8 пациентов. Из группы больных, получавших препарат Триазавирин®, два пациента отказались от визита в клинику и не явились на последний визит, один пациент досрочно завершил исследование на визите 3 по причине самостоятельного приема антибактериальных препаратов, два пациента отказались от участия в исследовании на визите 3 по причине улучшения самочувствия и нежелания выполнять процедуры исследования. Два пациента, получавших препарат Тамифлю®, и один паци-

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических проявлений заболеваний в различных группах пациентов на момент скрининга (абс./%)

Клинические симптомы	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Температура		
37,5–38,4°C	51/62,2	33/73,0
38,5–39,0°C и выше	31/37,8	12/27,0
Симптомы интоксикации		
головная боль		
0 баллов	7/8,5	4/8,9
1 балл	14/17,1	5/11,1
2 балла	33/40,2	18/40,0
3 балла	28/34,1	18/40,0
миалгии		
0 баллов	9/11,0	3/6,7
1 балл	12/14,6	6/13,3
2 балла	32/39,0	21/46,7
3 балла	29/35,4	15/33,3
боли в глазных яблоках		
0 баллов	28/34,1	9/20,0
1 балл	17/20,7	14/31,1
2 балла	22/26,8	11/24,4
3 балла	15/18,3	11/24,4
Катаральные симптомы		
боли/першение в горле		
0 баллов	15/18,3	9/20,0
1 балл	21/25,6	5/11,1
2 балла	28/34,1	19/42,2
3 балла	18/22,0	12/26,7
кашель		
0 баллов	15/18,3	10/22,2
1 балл	17/20,7	11/24,4
2 балла	23/28,0	14/31,1
3 балла	27/32,9	10/22,2
ЖК симптомы		
тошнота		
0 баллов	78/95,1	41/91,1
1 балл	1/1,2	3/6,7
2 балла	2/2,4	1/2,2
3 балла	1/1,2	0/0,0
рвота		
0 баллов	81/98,8	44/97,8
1 балл	1/1,2	1/2,2

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения ($M \pm S$)

Характеристики	Основная группа Триазавирин® (n = 82)		Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)		
	жен.	муж.	жен.	муж.	
Пол, абс./%	43/52,4	39/47,6	27/60,0	18/40,0	
Средний возраст в группе, лет	37,38 ± 14,183		33,7 ± 14,343		
Пиковая температура, °C	38,64 ± 0,059		38,59 ± 0,071		
Температура тела на момент включения, °C	38,318 ± 0,062		38,189 ± 0,071		
Этиология, абс./%	грипп			грипп	
	A	B	A + B	A	B
	74/90,2	4/4,9	4/4,9	41/91,1	3/6,7
				A + B	1/2,2

ент, получавший препарат Триазавирин®, досрочно завершили исследование по причине развития серьезных нежелательных явлений. Так, один пациент из группы сравнения на 9-й день исследования был госпитализирован в стационар в связи с развитием острого аппендицита. Еще один пациент из группы сравнения на 7-й день исследования был госпитализирован в стационар в связи с развитием пневмонии. У одного пациента, получавшего препарат Триазавирин®, на 6-й день после завершения курса приема препарата развилась пневмония на фоне реинфицирования другим типом вируса гриппа. Так как все пациенты, досрочно завершившие исследование, в течение 5 дней получали исследуемый препарат, то при последующей оценке результатов исследования учитывались клиничко-лабораторные данные, полученные от всех 127 больных, включенных в исследование.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось острое начало заболевания с повышением температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$, наличием проявлений интоксикационного и катарального синдромов различной степени выраженности (табл. 1). У большинства пациентов как основной группы, так и группы сравнения наблюдалось наличие симптомов интоксикации (головная боль, миалгии) средней и высокой степени выраженности (2 и более баллов). Наиболее часто регистрируемыми проявлениями катарального синдрома были боли/першение в горле и кашель. Так, на момент скрининга большинство больных, включенных в исследование, предъявляли жалобы на боли или першение в горле, при этом выраженность данных симптомов для большей части пациентов соответствовала 2–3 баллам в обеих группах исследования. Наличие симптомов поражения желудочно-кишечного тракта было зарегистрировано лишь у 10 (7,8%) больных гриппом. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, динамике температурной реакции и этиологической структуре заболевания (табл. 2). У абсолютного большинства больных (114 (90,6%)), включенных в исследование, с помощью метода экспресс-диагностики был поставлен диагноз «грипп типа А», у 8 пациентов – «грипп типа В», у 5 пациентов – «грипп А + В».

Лечебная эффективность исследуемых противовирусных препаратов оценивалась на основании данных клиничко-лабораторного обследования пациентов в динамике заболевания. Основные параметры эффективности: 1) время (в днях) до выздоровления с момента инициации терапии (на основе данных объективного заключения врача-исследователя и дневника самонаблюдения); 2) время (в днях) до исчезновения симптомов заболевания: температурная реакция (более

$37,0^\circ\text{C}$), лихорадка (более $37,8^\circ\text{C}$), симптомы интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках), катаральные симптомы (боли/першение в горле, кашель). Дополнительные параметры эффективности: 1) время (в днях) до выздоровления в зависимости от сроков инициации терапии (1-й или 2-й день заболевания); 2) частота развития осложнений гриппа; 3) отсутствие повторного выявления РНК вирусов гриппа методом ПЦР (% числа пациентов с положительным результатом исследования) на 5-й день лечения; 4) потребность в симптоматической терапии (длительность и частота применения симптоматических средств).

Для оценки безопасности применения исследуемых противовирусных препаратов на протяжении всего периода исследования проводился учет нежелательных явлений, а также контроль клинических и лабораторных показателей. Изменения лабораторных показателей расценивались как нежелательное явление только в том случае, если они считались клинически значимыми и/или требовали терапевтического вмешательства. В качестве основных параметров безопасности проводилась оценка частоты развития всех нежелательных явлений, нежелательных явлений по степени выраженности, а также частоты развития нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, и серьезных нежелательных явлений.

Статистический и математический анализ полученных данных проводился с помощью программы SPSS. Для статистической обработки количественных признаков использовался дисперсионный анализ. Для анализа качественных и ранговых признаков строились таблицы сопряженности и применялся точный критерий Фишера. Для выявления связи между продолжительностью заболевания и сроками инициации терапии внутри каждой группы формировались подгруппы по срокам начала терапии. Сравнение подгрупп проводилось при помощи анализа выживаемости Каплана–Мейера. Для сравнения показателей безопасности в группах исследования использовался точный критерий Фишера. Для сравнения групп по количественным признакам на каждом измерении использовался дисперсионный анализ (ANOVA), а для сравнения изменения показателей во времени для каждой группы применялся дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA repeated). Анализ продолжительности симптомов и времени до выздоровления проводился при помощи метода Каплана–Мейера путем построения кривых дожития по всем указанным показателям с расчетом статистических характеристик и проведением сравнения групп по методу Мантеля–Кокса. Критическое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке основных параметров эффективности установлено, что время до выздоровления с момента инициации терапии в группе пациентов, получавших препарат Триазавирин®, составило 4,2 дня, в то время как в группе пациентов, получавших препарат Тамифлю®, – 5,6 дня ($p = 0,004$). Кроме того, среди пациентов основной группы существенно меньше, чем среди больных группы сравнения была и продолжительность лихорадочного периода. Так, сроки нормализации температуры в основной группе больных составили 3,2 дня против 4,3 дня в группе сравнения ($p = 0,041$). В группе пациентов,

получавших препарат Триазавирин[®], было отмечено и сокращение продолжительности симптомов интоксикации – время до исчезновения головной боли составило 3,4 против 4,3 дня в основной группе и группе сравнения соответственно ($p = 0,042$). Время до исчезновения миалгии среди пациентов, получавших препарат Триазавирин[®], составило 3,0 против 3,8 дня среди больных, получавших препарат Тамифлю[®] ($p = 0,034$). Сроки купирования катаральных симптомов гриппа также существенно отличались. Если среди пациентов, получавших препарат Тамифлю[®], время до исчезновения кашля составило 7,8 дня, то среди больных, получавших препарат Триазавирин[®], – 7,0 дня (табл. 3).

При оценке дополнительных параметров эффективности установлено, что время до выздоровления при инициации терапии на 1-й день болезни существенно не отличалось в исследуемых группах больных и составило 4,2 дня среди пациентов основной группы и 5,0 дня среди пациентов группы сравнения. Однако при более поздней инициации терапии на 2-й день болезни время до выздоровления в группе пациентов, принимавших препарат Триазавирин[®], было существенно меньше и составило 4,2 дня против 6,4 дня среди пациентов группы сравнения ($p = 0,002$).

При оценке частоты развития осложнений статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов установлено не было. Развитие вторичных осложнений гриппа было отмечено у 4 (8,9%) больных, получавших препарат Тамифлю[®]. Среди них у 1 пациента – катаральный полисинусит, у 1 – обострение хронического тонзиллита, у 1 – обострение хронического бронхита, у 1 – пневмония. Среди пациентов, получавших препарат Триазавирин[®], вторичные осложнения гриппа были отмечены лишь у 1 больно-

го, у которого было диагностировано обострение хронического бронхита.

При повторном определении РНК вирусов гриппа на 5-й день терапии установлено, что частота повторного определения РНК вирусов гриппа была существенно ниже в группе пациентов, получавших препарат Триазавирин[®] (табл. 4). Так, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа среди больных основной группы составила 33,3 против 58,3% среди пациентов, получавших препарат Тамифлю[®] ($p = 0,015$).

При оценке частоты назначения и объемов симптоматической терапии установлено, что назначение препарата Триазавирин[®] в сравнении с препаратом Тамифлю[®] способствует сокращению продолжительности использования средств симптоматической терапии. При использовании дисперсионного анализа между исследуемыми группами пациентов были выявлены статистически значимые различия по длительности приема препаратов парацетамол и бромгексин. Так, продолжительность приема жаропонижающего препарата при назначении препарата Триазавирин[®] сокращалась на 0,72 дня, а длительность использования отхаркивающего препарата среди пациентов основной группы составила 6,17 дня против 7,55 дня среди больных группы сравнения.

Анализ основных показателей оценки безопасности терапии показал, что лечение с использованием препаратов Триазавирин[®] и Тамифлю[®] хорошо переносилось участниками исследования. Применение препарата Триазавирин[®] не вызывало появления каких-либо жалоб у пациентов. Всего было зарегистрировано 24 случая развития нежелательных

Таблица 3. Продолжительность основных симптомов заболевания в различных группах больных ($M \pm S$)

Характеристики	Основная группа Триазавирин [®] ($n = 82$)	Группа сравнения Тамифлю [®] ($n = 45$)	p
Время до выздоровления	4,256 ± 0,246*	5,634 ± 0,457	0,004
Температура, ≤37,0°C	3,321 ± 0,234*	4,333 ± 0,493	0,041
Лихорадка, ≥37,8°C	1,827 ± 0,122	2,075 ± 0,204	0,267
Головная боль	3,447 ± 0,216*	4,324 ± 0,424	0,042
Миалгии	3,000 ± 0,189*	3,846 ± 0,395	0,034
Боли/рези в глазных яблоках	2,621 ± 0,170	3,028 ± 0,305	0,179
Першение в горле	4,779 ± 0,351	5,639 ± 0,482	0,192
Кашель	7,014 ± 0,365	7,850 ± 0,554	0,127

*при сравнении групп по методу Мантеля-Кокса получены статистически значимые различия.

Таблица 4. Уровень повторного выявления РНК вирусов гриппа методом ПЦР-диагностики на 5-й день после начала терапии (% абс./абс. всего)

Группы	Повторное определение РНК вируса гриппа (на 5 день терапии), %			Итого
	A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	B	
Основная группа	32,7	35,7	33,3	33,3
Триазавирин [®] ($n = 82$)	(17/52)*	(5/14)	(3/9)	(25/75)*
Группа сравнения	56,6	100 (2/2)	50	58,3
Тамифлю [®] ($n = 45$)	(17/30)		(2/4)	(21/36)
Итого ($n = 127$)	41,5 (34/82)	43,8 (7/16)	38,5 (5/13)	41,4 (46/111)

*при сравнении групп по методу Мантеля-Кокса получены статистически значимые различия.

явлений, 3 из которых являлись серьезными, умеренной степени тяжести, не связанными с приемом исследуемых препаратов. Среди пациентов, получавших препарат Триазаваирин®, у 8 больных было зафиксировано 10 нежелательных явлений, в том числе одно серьезное нежелательное явление, не связанное с приемом противовирусного препарата. Среди пациентов группы сравнения у 12 больных было зафиксировано 14 нежелательных явлений, в том числе 2 серьезных нежелательных явления. Нежелательные явления у 2 пациентов, получавших препарат Тамифлю®, – тошнота и рвота во время приема препарата – были расценены врачами-исследователями по связи с приемом препарата как вероятные, а по степени тяжести – как легкие. Таким образом, в рамках исследования не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательного явления, связанного с приемом препарата Триазаваирин®. При приеме препарата Тамифлю® у двух пациентов отмечалось наличие тошноты, которая исчезала после окончания приема препарата.

Заключение

Проведенные клинико-лабораторные наблюдения свидетельствуют о том, что использование препарата Триазаваирин® в терапии больных гриппом является безопасным, лечение хорошо переносится больными и не сопровождается развитием нежелательных явлений. Результаты проведенного исследования позволили установить, что эффективность препарата Триазаваирин® в терапии больных гриппом по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность препарата Тамифлю®. Так, среди пациентов, получавших препарат Триазаваирин®, показатели времени до выздоровления и времени до исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии были меньше, чем среди больных, получавших препарат Тамифлю®. У пациентов, принимавших препарат Триазаваирин®, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения была ниже, чем у больных группы сравнения.

Исходя из полученных данных, препарат Триазаваирин® может быть рекомендован для лечения больных гриппом легкой и средней степени тяжести.

Литература

1. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых; 2014.
2. Вялов СС, Кузнецов ВИ. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно. Поликлиника. 2009;5:85-8.
3. Михайлов АА, Дорецкий ЛИ. Справочник практического врача. М.: Эксмо; 2007.
4. Львов НИ, Писарева ММ, Мальцев ОВ, Бузицкая ЖВ, Афанасьева ВС, Михайлова МА, и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. Журнал инфектологии. 2014;6(3):62-70.
5. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5-Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic. Geneva; 2002.
6. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research; 2002.
7. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet. 2005;366(9492):1175-81. DOI:

- 10.1016/S0140-6736(05)67338-2
8. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. JAMA. 2006;295(8):891-4. DOI: 10.1001/jama.295.8.joc60020
9. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. J Infect Dis. 2007;196(2):249-57. DOI: 10.1086/518936
10. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nat. Rev. Drug. Disc. 2006;5(12):1015-21. DOI: 10.1038/nrd2175
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. 2008. Available at: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNump00279>. Accessed 28 January 2009.
12. Van der Vries E, Van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir resistant influenza virus infection. N Engl J Med. 2008;359(10):1074-6. DOI: 10.1056/NEJM0803120
13. Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. J. Clin. Virol. 2008;41(1):13-19. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.10.020
14. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Русинов ВЛ, Уломский ЕН, Чарушин ВН, Чупахин ОН, и др. Изучение лечебной эффективности Триазаваирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия. 2015;60(7-8):11-13.
15. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Русинов ВЛ, Уломский УН, Чарушин ВН, Чупахин ОН. Изучение противовирусной активности триазаваирин в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2014;59(1-2):3-5.
16. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Максимов ВА, Бондарев ВП, Котовская СК, Русинов ВЛ, и др. Изучение противовирусной активности триазаваирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2007;52(11-12):18-20.
17. Смирнова ТД, Даниленко ДМ, Еропкин МЮ, Деева ЭГ, Киселев ОИ. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазаваирин на репродукцию вирусов гриппа А в могослоидных и лимфобластоидных клеточных линиях человеческого происхождения. Антибиотики и химиотерапия. 2011;56(11-12):11-6.
18. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Максимов ВА, Бондарев ВП, Котовская СК, Русинов ВЛ, и др. Лечебная эффективность нового отечественного препарата «Триазаваирин» в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). Антибиотики и химиотерапия. 2011;56(1-2):10-3.
19. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Максимов ВА, Бондарев ВП, Котовская СК, Русинов ВЛ, и др. Изучение профилактической эффективности триазаваирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). Антибиотики и химиотерапия. 2010;55(9-10):25-8.
20. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Русинов ВЛ, Уломский УН, Чарушин ВН, Чупахин ОН, и др. Изучение профилактической эффективности Триазаваирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия. 2015;60(5-6):8-11.
21. Логинова СЯ, Борисевич СВ, Русинов ВЛ, Уломский УН, Чарушин ВН, и др. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазаваирин. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(11-12):8-10.
22. Деева ЭГ, Русинов ВЛ, Чарушин ВН, Чупахин ОН, Киселев ОИ. Противовирусный препарат Триазаваирин: от скрининга до клинической апробации. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014;7(7):144-151.
23. Karpenko I, Deev S, Kiselev O, Charushin V, Rusinov V, Ulomsky E, et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(5):2017-22. DOI: 10.1128/AAC.01186-09
24. Hodge H, et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV ed. Baltimore, 1976. 332 p.

25. Деева ЭГ, Киселев ОИ, Мельникова ТИ, Шалджан АА, Некрасов ПА, Киселев АС, и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;5:20-26.
26. Киселев ОИ, Деева ЭГ, Мельникова ТИ, Козелецкая КН, Киселев АС, Русинов ВЛ, и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. 2012;57(6):9-12.

References

- National scientific society of infectious diseases. Clinical guidelines: acute respiratory viral infections in adults; 2014. (In Russian).
- Vyalov SS, Kuznetsov VI. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: kak lechit' i preduprezhdat' effektivno. Poliklinika. 2009;5:85-8. (In Russian).
- Mikhailov AA, Doretskii LI. Spravochnik prakticheskogo vracha. Moscow: "Eksmo" Publ., 2007. (In Russian).
- Lvov NI, Pisareva MM, Maltsev OV, Buzitskaya JV, Afanasieva VS, Mikhailova MA, et al. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint Petersburg during 2013-2014 epidemic season. Journal Infectology. 2014;6(3):62-70. (In Russian).
- Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5-Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic. Geneva; 2002.
- FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research; 2002.
- Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet. 2005;366(9492):1175-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67338-2
- Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. JAMA. 2006;295(8):891-4. DOI: 10.1001/jama.295.8.joc60020
- Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. J Infect Dis. 2007;196(2):249-57. DOI: 10.1086/518936
- De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nat. Rev. Drug. Disc. 2006;5(12):1015-21. DOI: 10.1038/nrd2175
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. 2008. Available at: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNump00279>. Accessed 28 January 2009.
- Van der Vries E, Van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir resistant influenza virus infection. N Engl J Med. 2008;359(10):1074-6. DOI: 10.1056/NEJMc0803120
- Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. J. Clin. Virol. 2008;41(1):13-19. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.10.020
- Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomsky EN, Charushin VN, Chupakhin ON, et al. Investigation of Therapeutic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice. Antibiotics and Chemotherapy. 2015;60(7-8):11-13. (In Russian).
- Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomsky UN, Charushin VN, Chupakhin ON. Investigation of Triazavirin Antiviral Activity Against Tick-Borne Encephalitis Pathogen in Cell Culture. Antibiotics and Chemotherapy. 2014;59(1-2):3-5. (In Russian).
- Loginova SYa, Borisevich SV, Maksimov VA, Bondarev VP, Kotovskaya SK, Rusinov VL, Charushin VN. Investigation of triazavirin antiviral activity against influenza a virus (H5N1) in cell culture. Antibiotics and Chemotherapy. 2007;52(11-12):18-20. (In Russian).

- Smirnova TD, Danilenko DM, Eroprok MYu, Deeva EG, Kiselev OI. Influence of Rimantadine, Ribavirine and Triazavirine on Influenza A Virus Replication in Human Monolayer and Lymphoblastoid Cell Lines. Antibiotics and Chemotherapy. 2011;56(11-12):11-6. (In Russian).
- Loginova SA, Borisevich SV, Maksimov VA, Bondarev VP, Kotovskaya SK, Rusinov VL, et al. Therapeutic Efficacy of Triazavirin, a Novel Russian Chemotherapeutic, Against Influenza Virus A (H5N1). Antibiotics and Chemotherapy. 2011;56(1-2):10-3. (In Russian).
- Loginova SYa, Borisevich SV, Maksimov BA, Bondarev VP, Kotovskaya SK, Rusinov VL, et al. Triazaverin Prophylactic Efficacy Against Influenza Virus A (H5N1). Antibiotics and Chemotherapy. 2010;55(9-10):25-8. (In Russian).
- Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomsky UN, Charushin VN, Chupakhin ON, et al. Investigation of Prophylactic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice. Antibiotics and Chemotherapy. 2015;60(5-6):8-11. (In Russian).
- Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomsky UN, Charushin VN, et al. Toxicity of Triazavirin, a Novel Russian Antiinfluenza Chemotherapeutic. Antibiotics and Chemotherapy. 2012;57(11-12):8-10. (In Russian).
- Deeva EG, Rusinov VL, Charushin VN, Chupakhin ON, Kiselev OI. Protivovirusnyy preparat Triazavirin: ot skringinga do klinicheskoi aprobatsii. Pазработка и регистрация лекарственных средств Drug Development & Registration. 2014;7(7):144-151. (In Russian).
- Karpenko I, Deev S, Kiselev O, Charushin V, Rusinov V, Ulomsky E, et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4,-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(5):2017-22. DOI: 10.1128/AAC.01186-09
- Hodge H, et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV ed. Baltimore, 1976. 332 p.
- Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova TI, Shaldzhan AA, Nekrasov PA, Kiselev AS, Zagorodnikova KA, et al. New Antiviral Drug Triazavirin. Results Of Phase I Clinical trial. Epidemiology and Infectious Diseases. 2013;5:20-26. (In Russian).
- Kiselev OI, Deyeva EG, Melnicova TI, Kozeletskaya KN, Kiselev AS, Rusinov VL, et al. A New Antiviral Drug Triazavirin: Results of Phase II Clinical Trial. Problems of Virology (Voprosy Virusologii). 2012;57(6):9-12. (In Russian).

Информация о соавторах:

Сологуб Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, советник директора НИИ гриппа Минздрава России
Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17
Телефон: (812) 499-1585

Мидикари Александр Сергеевич, ассистент кафедры инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
Адрес: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект академика Вернадского, 4
Телефон: (3652) 54-5036

Цветков Валерий Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ гриппа Минздрава России
Адрес: 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17
Телефон: (812) 499-1549
E-mail: suppcolor@gmail.com

Information about co-authors:

Tamara V. Sologub, MD, PhD, DSc, professor, adviser of director of the Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 15/17 Professora Popova str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
Phone: (812) 499-1585

Aleksandr S. Midikari, assistant at the chair of infectious diseases, S.I.Georgievskiy Medical Academy at the V.I.Vernadsky Crimean Federal University
Address: 4 prospekt akademika Vernadskogo, Republic Of Crimea, Simferopol' 295007, Russian Federation
Phone: (3652) 54-5036

Valeriy V. Tsvetkov, MD, PhD, senior research fellow at the Research Institute of Influenza
Address: 15/17 Professora Popova str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
Phone: (812) 499-1549
E-mail: suppcolor@gmail.com