

НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ В ТЕРАПИИ ГРИППА: ИСТОРИЯ И ОПЫТ

К.В. Касьяненко, Н.И. Львов, О.В. Мальцев, К.В. Жданов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience

K.V. Kasianenko, N.I. Lvov, O.V. Maltsev, K.V. Zhdanov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка клинической эффективности и безопасности нуклеозидных аналогов (Триазавирина® и рибавирина) для лечения пациентов с гриппом средней степени тяжести по сравнению с осельтамивиром.

Материалы и методы: в исследовании были использованы данные 191 истории болезни пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «Грипп А» или «Грипп В» средней степени тяжести. Контрольную группу составили 57 пациентов, получавших осельтамивир, группы сравнения – 53 и 81 пациент, которые получали Триазавирин® и рибавирин соответственно. Терапевтическая эффективность сравниваемых препаратов была оценена по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также по частоте развития осложненного пневмонией течения гриппа.

Результаты: статистически значимых различий в длительности общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, частоте развития пневмоний у пациентов, получавших Триазавирин® или осельтамивир, получено не было. Отмечена статистически значимо большая продолжительность лихорадки у пациентов, получавших рибавирин, по сравнению с контрольной группой ($4,1 \pm 2,22$ дня против $3,1 \pm 1,94$ дня, $p < 0,05$), а также более частое развитие пневмоний ($1,2\%$ против $0,0\%$, $p > 0,05$).

Заключение: показана высокая терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности препарата из группы нуклеозидных аналогов Триазавирина®. Это позволяет рассматривать его, наряду с ингибиторами нейраминидазы, в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с гриппом.

Ключевые слова: грипп, нуклеозидные аналоги, ингибиторы нейраминидазы, терапия гриппа, противовирусные препараты.

Abstract

Aim. In this study we retrospectively evaluated the clinical effectiveness and safety of nucleoside analogues (Triazavirin® and ribavirin) with that of oseltamivir for treating moderate severe influenza in adults.

Materials and methods. We have used data from 191 health records of patients with moderate severe PCR confirmed influenza A and B. Control group included 57 patients treated with oseltamivir, comparison groups – 53 and 81 patients, who received Triazavirin® and ribavirin accordingly. We compared infectious intoxication syndrome duration, fever duration, duration of acute rhinitis, acute pharyngitis, acute laryngitis, acute tracheitis, acute bronchitis, cough duration as well as pneumonia occurrence.

Results. No statistically significant difference in the duration of developed syndromes in Triazavirin®-treated group and oseltamivir-treated group were observed. We have noticed that fever duration had been significantly longer in ribavirin group compared to control group ($4,1 \pm 2,22$ days vs. $3,1 \pm 1,94$ days, $p < 0,05$) as well as more frequent pneumonia occurrence ($1,2\%$ vs. $0,0\%$, $p > 0,05$).

Conclusion. New nucleoside analogue Triazavirin® showed good efficacy and safety profile in adult patients with influenza. This fact provides the opportunity to recommend it for treatment of influenza along with neuraminidase inhibitors.

Key words: influenza, nucleoside analogues, neuraminidase inhibitors, influenza therapy, influenza treatment, antivirals.

Введение

Грипп, несмотря на успехи в областях молекулярной генетики, специфической профилактики и этиотропной терапии, остается неуправляемой инфекцией, что определяет медико-социальное значение этого заболевания для современного

мира. Мониторинг выделений вирусов гриппа в человеческой популяции показал наличие одно-моментной циркуляции четырех актуальных эпидемических штаммов вируса, отмечен также рост частоты встречаемости высокопатогенных штаммов вируса гриппа (H1N1, H5N1, H7N9). Несмотря

на широкий охват населения специфической профилактикой заболевания, доля гриппа в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается существенной, а количество летальных исходов, прямо или косвенно связанных с гриппом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире составляет более чем 450 000 смертей ежегодно [1, 2]. Все больше работ посвящено появлению новых мутаций вируса гриппа, приводящих к резистентности ко многим используемым противовирусным химиотерапевтическим средствам [3]. В связи с этим поиск новых химических соединений должен привести к расширению спектра назначаемых для терапии гриппа препаратов.

Особое внимание, по мнению S. Boivin et al. (2010), следует уделять исследованиям эффективности препаратов из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) вирусов гриппа [4]. Этот большой класс химических соединений в зависимости от механизма взаимодействия между ингибитором и полимеразой вируса гриппа, подразделяют на 4 группы: RdRp разрушающие комплексы; ингибиторы PB2 кэпсвязывающего белка; ингибиторы эндонуклеазы РА-белка; нуклеозидные аналоги.

По мнению A. Stevaert et al., применение нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с гриппом различной степени тяжести обусловлено низкой цитотоксичностью, высокой восприимчивостью к соединениям данной группы вирусов гриппа, а также широким спектром противовирусной активности в отношении РНК и ДНК-содержащих вирусов [5].

Еще в XX в. в качестве противовирусного препарата широкого спектра действия ВОЗ одобрен рибавирин и его производные (5-азацитидин и 5-фторурацил). Эти соединения способны выступать в качестве летального мутагена для большинства циркулирующих штаммов вируса гриппа [6]. Наряду с этим, влияние препарата на синтез ДНК и РНК в клетке-хозяине обусловлено сочетанием нескольких молекулярных механизмов [7, 8].

Данные о влиянии рибавирина на клиническое течение гриппа впервые опубликованы в исследованиях Y. Togo, E.A. McCracken (1976) и A. Cohen et al. (1976), проведенных с участием волонтеров в возрасте от 19 до 43 лет [9, 10]. Им интраназально вводили вирусы гриппа B/Georgia/26/74 или A/Umd/2/74 (H3N2), а с лечебно-профилактической целью перорально давали рибавирин в дозе 600 мг в сутки в течение 8–10 дней. В ходе анализа результатов не было выявлено различий в клиническом течении гриппа в контрольной группе и группе сравнения, которая получала плацебо. Аналогичные результаты получены в исследовании C.R. Magnussen et al. (1977), в котором при-

няло участие 14 волонтеров в возрасте 19–20 лет. Их заражали вирусом гриппа A/Victoria/H3N2 и давали рибавирин в дозе 1000 мг в сутки в течение 5 дней [11].

В работе C.B. Smith et al. (1980), в которой 49 пациентов с подтвержденным диагнозом «Грипп» (A/Brazil/11/78(H1N1) и A/USSR/77 (H1N1)) получали перорально рибавирин по 1000 мг в сутки в течение 5 дней, также не отмечено различий в длительности течения основных синдромов заболевания и впервые было указано на развитие побочных эффектов терапии — ретикулоцитоза и увеличения содержания билирубина в крови у группы пациентов, получавших рибавирин [12]. F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia (1977) и D.S. Stein et al. (1987), наблюдая течение гриппа у молодых людей старше 18 лет и девочек в возрасте 8–16 лет, получавших пероральный рибавирин в дозе 2400 мг в сутки в течение 7 дней и 300 мг в сутки в течение 5 дней, отметили, что у пациентов с гриппом, получавших рибавирин на 1–2-е сутки после начала лечения, по сравнению с группой сравнения (получавших плацебо), выявлено статистически значимое уменьшение длительности основных синдромов гриппа, лихорадки, вирусной нагрузки. При этом только у некоторых обследуемых отмечено повышение уровня билирубина и явления анемии в лабораторных показателях [13, 14].

Интересные результаты получены при ингаляционном применении аэрозоля рибавирина. V. Knight et al. (1981), S.Z. Wilson et al. (1984), B.E. Gilbert et al. (1985), H.W. McClung et al. (1993) применяли аэрозольные формы рибавирина в курсовой дозе 2 г в сутки в течение 3 дней при лечении взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа А или гриппа В. По итогам анализа результатов этих независимых исследований отмечено статистически значимое снижение выраженности и длительности лихорадки, респираторных синдромов гриппа по сравнению с группой, получавшей аэрозоли солевых растворов. Изменений лабораторных показателей, которые наблюдали при пероральном приеме препарата, зарегистрировано не было [15–18]. Однако повышение суммарной дозы препарата до 6 г в сутки, по данным работ D. Bernstein et al. (1988) и W.J. Rodriguez et al. (1994), не влияло на течение гриппозной инфекции [19, 20].

Таким образом, малый объем и противоречивость результатов доклинических и клинических исследований эффективности рибавирина в терапии гриппа, а также обнаруженные позже тератогенные и эмбриотоксические эффекты препарата не позволили рекомендовать его в качестве препарата выбора для терапии гриппа, а сам препарат для терапии рекомендован только в некоторых ве-

домственных указаниях и методических рекомендациях и только для терапии ОРВИ негриппозной этиологии тяжелой степени тяжести и осложненной пневмонией с прогрессирующим течением [21, 22].

Возвращение научного интереса к нуклеозидным аналогам связано с синтезом, последующими исследованиями и публикациями Y. Furuta et al. (2002, 2013) результатов исследования препарата Т-705 (фавапиравир) [23]. Соединение, имеющее аналогичный с рибавирином механизм действия, показало *in vitro* и *in vivo* высокую ингибирующую активность в отношении вирусов гриппа А, В, С, в том числе резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам М2-ионного канала [24]. Однако после завершения третьей фазы клинических исследований в связи с высокой тератогенностью, выявленной в экспериментах на лабораторных животных, препарат был частично одобрен только в Японии и только для использования при заражении новым пандемическим штаммом вируса гриппа А, а также в случае невосприимчивости циркулирующих штаммов к противогриппозным препаратам первой линии [25].

Параллельно и независимо от зарубежных исследований в СССР, а затем и в Российской Федерации, шла разработка и исследование отечественного синтетического аналога пуриновых нуклеозидов — Триазавирина® (МНН: Риамилловир). Противовирусная активность препарата обусловлена активностью его метаболитов, что определяет значительно более высокую эффективность его в отношении вирусов гриппа *in vivo* по сравнению с испытаниями *in vitro* [26]. В результате изучения подавления репликации вируса гриппа А на культурах клеток было выявлено, что риамилловир имеет схожую с осельтамивиром (также являющимся пролекарством по механизму действия) ингибирующую активность в концентрациях вдвое ниже, чем у препарата сравнения [27]. По результатам третьей фазы клинического исследования эффективности риамилловира в лечении 82 пациентов с подтвержденным гриппом А и В или А+В, получавших риамилловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, по сравнению с 45 пациентами, получавшими осельтамивир в дозировке 75 мг дважды в сутки в течение 5 дней, выявлено статистически значимое уменьшение длительности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки в контрольной группе. Сроки купирования респираторных синдромов, а также частота развития основных осложнений гриппа в сравниваемых группах существенно не отличались [28]. С 2017 г. риамилловир включен в Федеральные клинические рекомендации «Грипп у взрослых» в качестве препарата с прямым механизмом противовирусного действия — препарата первой линии

[29]. С этого времени стали появляться результаты пострегистрационных и наблюдательных исследований. Так, в пострегистрационном исследовании, в котором 32 взрослых пациента с клинико-эпидемиологическим диагнозом «Грипп» получали риамилловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, было выявлено значительно более быстрое снижение длительности лихорадочного периода, отсутствие пневмоний в контрольной группе по сравнению с пациентами, не получавшими противовирусной терапии [30]. В исследовании В.К. Веревишкова и др. (2018) применение риамилловира в аналогичных дозировках у 24 пациентов с гриппозной инфекцией показало сопоставимое с осельтамивиром (в дозе 75 мг 2 раза в сутки) снижение длительности лихорадки [31].

Сравнительно небольшой объем выборки, существенные демографические различия между пациентами, включенными в исследование, дозы и длительностью лечения, временем от начала заболевания (или заражения добровольцев) до инициации терапии, отсутствие вирусологических данных в некоторых работах, а также сообщения о развитии побочных эффектов определяют необходимость получения новых объективных данных об эффективности препаратов из группы нуклеозидных аналогов в терапии гриппа.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность нуклеозидных аналогов (Триазавирина® и рибавирина) для лечения пациентов с гриппом средней степени тяжести по сравнению с осельтамивиром.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни, результаты молекулярно-биологических исследований пациентов с гриппом, поступавших на стационарное лечение в первые 48 ч от начала заболевания. Все пациенты были лицами молодого возраста (18–26 лет) без сопутствующих и фоновых заболеваний.

Этиологическая верификация диагноза была выполнена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалами исследования были смывы со слизистой оболочки носа, задней стенки глотки, мокрота.

Пациенты с гриппом получали этиотропную терапию одним из противовирусных препаратов прямого действия. Осельтамивир назначали внутрь по 75 мг 2 раза в сутки, рибавирин — внутрь 200 мг 3–4 раза в сутки (из расчета 10 мг/кг/сут), риамилловир — внутрь по 250 мг 3 раза в сутки. Длительность приема каждого из препаратов составила 5 суток.

Длительность общих инфекционных синдромов и респираторных синдромов оценивали в

днях, а выраженность общих инфекционных синдромов — в °C (для лихорадки) и в баллах (для синдрома общей инфекционной интоксикации). Не выраженные появления (жалобы на недомогание) оценивали в 1 балл, умеренно выраженные (слабость, тяжесть в голове, снижение аппетита, ломота в мышцах и суставах) — в 2 балла, выраженные (головная боль, тошнота, отсутствие аппетита, ломота в мышцах и суставах, нарушение сна) — в 3 балла, резко выраженные (головокружение, рвота, нарушение сознания, менингизм) — в 4 балла.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (StatSoft, Inc., США). Статистическая значимость различий величин в несвязанных выборках была рассчитана параметрическими (по t-критерию Стьюдента) и непараметрическими (по критерию χ^2 Пирсона) методами. Уровень статистической значимости результатов в исследовании полагали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В работе проведен ретроспективный анализ применения в реальной клинической практике нуклеозидных аналогов (рибавирина и риамиловира) в терапии гриппа, а также оценена их клиническая эффективность в сравнении с эталонным для терапии гриппа препаратом — осельтамивиром.

Ретроспективно были отобраны 191 история болезни больных с подтвержденным диагнозом «Грипп А» или «Грипп В». Все пациенты, истории болезни которых были отобраны для анализа, поступили на стационарное лечение в первые 48 ч от начала болезни с неосложненным на момент начала терапии течением.

Из 191 пациента с гриппом осельтамивир получали 57 (контрольная группа), рибавирин — 81 (группа сравнения 1), риамиловир — 53 (группа сравнения 2).

Выраженность интоксикации на момент назначения осельтамивира, рибавирина или риамиловира составила $2,9 \pm 1,20$, $2,7 \pm 1,15$ и $3,4 \pm 1,39$ балла соответственно, лихорадки — $38,9 \pm 0,80^\circ\text{C}$, $38,9 \pm 0,64^\circ\text{C}$ и $38,8 \pm 0,61^\circ\text{C}$ соответственно. Таким образом, степень тяжести состояния у всех пациентов была оценена как «средняя».

Терапевтическую эффективность нуклеозидных аналогов оценивали в сравнении с осельтамивиром по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также по частоте развития осложненного пневмонией течения гриппа (табл.).

Как видно из данных таблицы, длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частота развития пневмоний в группах больных гриппом, получавших риамиловир или осельтамивир, были сопоставимы и статистически значимо не отличались ($P_{1-3} > 0,05$). В то же время длительность лихорадки у пациентов с гриппом, получавших рибавирин, была достоверно дольше, чем в контрольной группе ($4,1 \pm 2,22$ дня против $3,1 \pm 1,94$ дня, $P_{1-2} < 0,05$), а частота развития пневмоний была выше (1,2% против 0,0%, $P_{1-2} > 0,05$).

Необходимо отметить, что во всех трех сравниваемых группах нежелательных реакций, связанных с терапией, не отмечено, и в целом пациенты переносили прием препаратов удовлетворительно. Нежелательных реакций со стороны кроветворной системы во всех исследованных группах также выявлено не было.

Таблица

Длительность ($M \pm SD$, дни) основных синдромов гриппа и частота (%) развития пневмоний при терапии осельтамивиром, рибавирином или риамиловиром

Критерий	Осельтамивир (n = 57)	Рибавирин (n = 81)	Риамиловир (n = 53)	P_{1-2}	P_{1-3}
	1	2	3		
СОИИ, длительность	$3,2 \pm 2,21$	$3,4 \pm 2,66$	$3,6 \pm 2,24$	0,692942	0,436245
$T > 38,0^\circ\text{C}$, длительность	$1,8 \pm 1,19$	$2,2 \pm 1,21$	$2,0 \pm 1,05$	0,091426	0,499713
$T > 37,0^\circ\text{C}$, длительность	$3,1 \pm 1,94$	$4,1 \pm 2,22^*$	$3,8 \pm 2,01$	0,008946	0,136424
Острый ринит	$4,6 \pm 3,09$	$4,5 \pm 3,42$	$4,8 \pm 2,28$	0,867277	0,823844
Острый фарингит	$3,9 \pm 2,41$	$4,3 \pm 3,29$	$4,2 \pm 2,77$	0,502851	0,596191
Острый ларингит	$2,2 \pm 1,10$	$1,5 \pm 0,71$	$2,5 \pm 0,71$	0,453366	0,741820
Острый трахеит	$2,3 \pm 1,24$	$2,6 \pm 0,53$	$2,4 \pm 1,28$	0,490774	0,817469
Острый бронхит	$3,3 \pm 2,65$	$4,4 \pm 2,14$	$2,7 \pm 1,53$	0,315885	0,693295
Кашель	$4,6 \pm 3,15$	$5,1 \pm 3,48$	$6,1 \pm 2,91$	0,488627	0,055600
Пневмония, %	0,0%	1,2%	0,0%	$> 0,05$	$> 0,05$

* — статистически значимо дольше ($P_{1-2} < 0,05$; $P_{1-3} < 0,05$).

Заключение

Анализ литературы по рассматриваемой тематике выявил приоритетный интерес к ингибиторам РНК-зависимой РНК-полимеразы вирусов гриппа как перспективной группе химиотерапевтических средств терапии гриппозной инфекции. Среди этой группы препаратов исторически наиболее изучены оказались нуклеозидные аналоги, в частности рибавирин. Однако противоречивые результаты различных исследований, зависимость клинической эффективности от способа введения, неудовлетворительные фармакокинетические свойства рибавирина (относительно низкая биодоступность, длительный период полувыведения и связанные с этим кумулятивные нежелательные явления, а также побочные эффекты) делают этот препарат неприемлемым для терапии острых циклически протекающих вирусных заболеваний, к которым относится и гриппозная инфекция. В этой связи синтез новых аналогов пуриновых нуклеозидов открывает новые возможности в терапии гриппа. Результаты доклинических и клинических исследований показали хороший профиль безопасности отечественного нуклеозидного аналога риамиловира (Триазавирина©) и наличие клинической и вирусологической эффективности, схожей с ингибиторами нейраминидазы. Регистрация Министерством здравоохранения России Триазавирина© в качестве противовирусного препарата с прямым механизмом действия для терапии гриппа открыла возможность накопления клинических данных в опыте практического применения. Первые и пока немногочисленные наблюдательные исследования по оценке клинической эффективности риамиловира в терапии гриппа подтвердили результаты доклинических исследований. Отметим, что эти результаты получены на разнородных по возрасту и сопутствующей фоновой патологии группах пациентов, а также при назначении на более поздних (после второго дня) сроках от начала заболевания. В проведенном исследовании при оценке опыта применения в анализ попали случаи заболевания молодых преморбидно здоровых людей. Полученные данные дополняют имеющиеся сведения об эффективности нуклеозидных аналогов в терапии гриппа, а хороший профиль безопасности в совокупности с сопоставимой с осельтамивиром клинической эффективностью позволяют рекомендовать отечественный нуклеозидный аналог риамиловир (Триазавирин©) в качестве препарата первой линии для терапии гриппа. В то же время особенности фармакокинетики риамиловира предполагают необходимость увеличения кратности применения суточной дозы при снижении разовой дозы и уменьшения длительности курсового приема

без ущерба для терапевтической эффективности. В свою очередь, последнее также требует доклинического и клинического подтверждения.

Универсальный механизм противовирусного действия ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы вирусов позволяет после проведения дополнительных клинических исследований расширить показания для применения нуклеозидных аналогов, в частности при других ОРВИ.

Литература

1. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. [Текст] / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62–79.
2. Influenza virus infections in humans October 2018 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_Oct_18.pdf, свободный. — (дата обращения 12.11.2018).
3. Nguyen, J.T. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro [Text] / J.T. Nguyen [et al.] // PLoS One. — 2010. — №5 (22). — Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009332> — (дата обращения 12.11.2018).
4. Boivin, S. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms [Text] / S. Boivin [et al.] // The Journal of biological chemistry. — 2010. — №285 (37). — P.28411-28417.
5. Stevaert, A. The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on Its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design [Text] / A. Stevaert, L. Naesens // Medicinal research reviews. — 2016. — №36 (6). — P. 1127-1173.
6. Crotty, S. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? [Text] / S. Crotty, C. Cameron, R. Andino // Journal of Molecular Medicine. — 2002. — №80 (2). — P.86-95.
7. Allen, L.B. Synthesis and antiviral activity of some phosphates of the broad-spectrum antiviral nucleoside, 1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) [Text] / L.B. Allen [et al.] // The Journal of medicinal chemistry. — 1978. — №21 (8). — P.742-746.
8. Chill, D.W. Inhibition of measles virus replication and enhancement of cellular DNA synthesis in vero cells by ribavirin, an antiviral and antineoplastic drug [Text] / D.W. Chill, P.B. Johnston // Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi. — 1975. — №8 (2). — P.67-72.
9. Cohen, A. Comparative clinical and laboratory evaluation of the prophylactic capacity of ribavirin, amantadine hydrochloride, and placebo in induced human influenza type A [Text] / A. Cohen [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 1976. — №133. — P. 114-120.
10. Togo, Y. Double-blind clinical assessment of ribavirin (virazole) in the prevention of induced infection with type B influenza virus [Text] / Y. Togo, E.A. McCracken // The Journal of infectious diseases. — 1976. — №133. — P.109-113.
11. Magnussen, C.R. Double blind evaluation of oral ribavirin (Virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers [Text] / C.R. Magnussen [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. — 1977. — №12 (4). — P.498-502.
12. Smith, C.B. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection [Text] / C.B. Smith [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 1980. — №141 (5). — P.548-554.

13. Salido-Rengell, F. Clinical evaluation of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza [Text] / F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia // *Annals of New York Academy of Sciences*. — 1977. — №284. — P. 272-277.
14. Stein, D.S. Oral ribavirin treatment of influenza A and B [Text] / D.S. Stein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1987. — №31 (8). — P.1285-1287.
15. Gilbert, B.E. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83(H1N1) and B/Texas/1/84 [Text] / B.E. Gilbert [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1985. — №27 (3). — P.309-313.
16. Knight, V. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza [Text] / V. Knight [et al.] // *Lancet* (London, England). — 1981. — №2 (8253). — P. 945-949.
17. McClung, H.W. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection [Text] / H.W. McClung [et al.] // *JAMA*. — 1983. — №249 (19). — P.2671-2674.
18. Wilson, S.Z. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol [Text] / S.Z. Wilson [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1984. — №26 (2). — P. 200-203.
19. Bernstein, D.I. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection [Text] / D.I. Bernstein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1988. — №32 (5). — P.761-764.
20. Rodriguez, W.J. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double blind, multicenter, placebo-controlled trial [Text] / W.J. Rodriguez [et al.] // *The Journal of pediatrics*. — 1994. — №125 (1). — P.129-135.
21. Грипп и другие острые респираторные заболевания: указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации. — М., 1999. — 64 с.
22. Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации. — М., 2018. — 95 с.
23. Y. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor [Text] / Y. Furuta [et al.] // *Antiviral research*. — 2013. — №100 (2). — P. 446-454.
24. Sleepman, M. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 (H1N1) viruses [Text] / M. Sleepman [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 2010. — №54 (6). — P. 2517-2524.
25. Nagata, T. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic [Text] / T. Nagata [et al.] // *Disaster of medicine and public health preparedness*. — 2015. — №9 (1). — P.79-81.
26. Rusinov, V.L. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolotriazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins [Text] / V.L. Rusinov [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2015. — №51 (3). — P.275—280.
27. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности Триазавирина® в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток [Текст] / С.Я. Логинова [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2007. — №52. — С.18—20.
28. Сологуб, Т.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом [Текст] / Т.В. Сологуб [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2017. — Т.15, № 3. — С.40—47.
29. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. — Краснодар, 2018. — 90 с.
30. Тихонова, Е.П. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций [Текст] / Е.П. Тихонова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 99, №2. — С.215-223.
31. Веревищikov, В.К. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией [Текст] / В.К. Веревищikov [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2018. — №63. — С.3-6.

References

1. Lvov N.I. et al. Zhurnal infektologii. 2014; 6 (3): P.62—79 (in Russian).
2. Influenza virus infections in humans October 2018 [Internet]. — Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_Oct_18.pdf. — (cited 12.11.2018).
3. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro / J.T. Nguyen [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — №5 (22). — Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009332> — (cited 12.11.2018).
4. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms / S. Boivin [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2010. — №285 (37). — P.28411-28417.
5. Stevaert, A. The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on Its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design / A. Stevaert, L. Naesens // *Medicinal research reviews*. — 2016. — №36 (6). — P. 1127-1173.
6. Crotty, S. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? / S. Crotty, C. Cameron, R. Andino // *Journal of Molecular Medicine*. — 2002. — №80 (2). — P.86-95.
7. Synthesis and antiviral activity of some phosphates of the broad-spectrum antiviral nucleoside, 1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) / L.B. Allen [et al.] // *The Journal of medicinal chemistry*. — 1978. — №21 (8). — P.742-746.
8. Chill, D.W. Inhibition of measles virus replication and enhancement of cellular DNA synthesis in vero cells by ribavirin, an antiviral and antineoplastic drug / D.W. Chill, P.B. Johnston // *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi*. — 1975. — №8 (2). — P.67-72.
9. Comparative clinical and laboratory evaluation of the prophylactic capacity of ribavirin, amantadine hydrochloride, and placebo in induced human influenza type A / A. Cohen [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. — 1976. — №133. — P. 114-120.
10. Togo, Y. Double-blind clinical assessment of ribavirin (virazole) in the prevention of induced infection with type B influenza virus / Y. Togo, E.A. McCracken // *The Journal of infectious diseases*. — 1976. — №133. — P.109-113.
11. Double blind evaluation of oral ribavirin (Virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers / C.R. Magnusson [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1977. — №12 (4). — P.498-502.
12. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection / C.B. Smith [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. — 1980. — №141 (5). — P.548-554.
13. Salido-Rengell, F. Clinical evaluation of 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) in a double-blind study during an outbreak of influenza / F. Salido-Rengell, H. Nasser-Quinones, B. Briseno-Garcia // *Annals of New York Academy of Sciences*. — 1977. — №284. — P. 272-277.

14. Oral ribavirin treatment of influenza A and B / D.S. Stein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1987. — №31 (8). — P.1285-1287.
15. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83(H1N1) and B/Texas/1/84 / B.E. Gilbert [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1985. — №27 (3). — P.309-313.
16. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza / V. Knight [et al.] // *Lancet* (London, England). — 1981. — №2 (8253). — P. 945-949.
17. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection / H.W. McClung [et al.] // *JAMA*. — 1983. — №249 (19). — P.2671-2674.
18. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol / S.Z. Wilson [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1984. — №26 (2). — P. 200-203.
19. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection / D.I. Bernstein [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 1988. — №32 (5). — P.761-764.
20. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double blind, multicenter, placebo-controlled trial / W.J. Rodriguez [et al.] // *The Journal of pediatrics*. — 1994. — №125 (1). — P.129-135.
21. Гripp i drugie ostrye respiratornye zabolevaniya: ukazaniya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike v Vooruzhennykh Silakh Rossijskoj Federacii. — M., 1999. — 64 s. (in Russian).
22. Diagnostika, lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh zabolevanij i grippa v Vooruzhennykh Silakh Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii. — M., 2018. — 95 s. (in Russian).
23. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor / Y. Furuta [et al.] // *Antiviral research*. — 2013. — №100 (2). — P. 446-454.
24. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 (H1N1) viruses / M. Sleepman [et al.] // *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. — 2010. — №54 (6). — P. 2517-2524.
25. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic / T. Nagata [et al.] // *Disaster of medicine and public health preparedness*. — 2015. — №9 (1). — P.79-81.
26. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolo-triazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins / V.L. Rusinov [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2015. — №51 (3). — P.275–280.
27. Loginova S.Y. et al. Antibiotiki i himioterapiya. 2007; 52:18-20 (in Russian).
28. Sologub T.V. et al. Infekcionnye bolezni. 2017;15 (3):40-47 (in Russian).
29. Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. — Krasnodar, 2018. — 90 s.
30. Tihonova E.P et al. Kazanskij medicinskij zhurnal 2018; 99 (2):215-223 (in Russian).
31. Verevshchikov V.K. et al. Antibiotiki i himioterapiya 2018; 63:3-6 (in Russian).

Авторский коллектив:

Касьяненко Кристина Валерьевна – слушатель ординатуры факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов при кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: christina.medicalacademy@gmail.com

Львов Николай Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-793-25-44, e-mail: 05011912@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7 921 395 37 12, e-mail: olegdzein@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru