О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, С. О. Соловйов, Г. Б. Капітан, О. О. Мухін ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ СРЕДНЕТЕЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

А. Я. Дзюблик, И. В. Дзюблик, С. А. Соловьев, Г. Б. Капитан,
А. А. Мухин

Резюме

Цель исследования — определить фармакоэкономическую целесообразность применения противовирусной терапии в комплексном лечении больных вирусно-бактериальной негоспитальной пневмонией (НП) среднетяжелого течения.

Объект и методы исследования — 114 больных НП среднетяжелого течения, у которых по результатам микробиологического исследования была установлена вирусно-бактериальная этиология заболевания. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы сравнения: в первую группу включили 48 пациентов, получавших комбинированную антимикробную терапию в сочетании с противовирусным препаратом витеглутамом. Во вторую группу включили 66 пациентов, которым назначали только антибактериальную терапию. Методы исследования — клинические, лабораторные, рентгенологические, статистические.

Результаты. Данные математического моделирования при анализе клинической эффективности лечения больных вирусно-бактериальной НП среднетяжелого течения свидетельствуют, что дополнительное применение противовирусного препарата витеглутама совместно с эмпирической ступенчатой антибиотикотерапией позволяет достоверно уменьшить сроки достижения положительных результатов, снизить частоту инфекционных осложнений, а также сократить продолжительность антибактериальной терапии. Фармакоэкономический анализ методом «стоимость заболевания», усиленный математическим моделированием, позволил установить, что применение витеглутама является обоснованным, если расходы на дополнительную противовирусную фармакотерапию будут меньше, чем расходы на один день базисной терапии, увеличенные в 4,4 раза.

Выводы. Результаты фармакоэкономического моделирования свидетельствуют о целесообразности применения у больных с вирусно-бактериальной НП среднетяжелого течения вместе с адекватной антибактериальной терапией противовирусного препарата витеглутама в следствие более быстрого достижения позитивных результатов лечения, уменьшения частоты инфекционных осложнений, сокращения продолжительности антибактериальной терапии и сроков пребывания больного в стационаре, что позволяет достоверно снизить общую стоимость лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная химиотерапия, витеглутам, фармакоэкономический анализ, моделирование.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 4, С. 11–17.

Дзюблик Александр Ярославович,
ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Зав. відділенням технологій лікування
неспецифічних захворювань легких
Д-р мед. наук, проф.
ул. Н. Амосова, 10, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38044 2703550, treat@ifp.kiev.ua

PHARMACOECONOMIC FEASIBILITY OF THE USE OF ANTIVIRAL THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH VIRAL-BACTERIAL MODERATE COMMUNITY- ACQUIRED PNEUMONIA

O. Ya. Dziublyk., I. V. Dziublyk, S. O. Solov'ev, G. B. Kaptain,
O. O. Mukhin

Abstract

The aim of the study is to determine the pharmacoeconomic feasibility of the use of antiviral therapy in the complex treatment of patients with viral-bacterial moderate community-acquired pneumonia (CAP).

The object and methods of the study. 114 patients with moderate CAP, in whom the virus-bacterial etiology of the disease was established according to the results of microbiological studies were enrolled. All patients were randomized into 2 comparison groups: the first group included 48 patients who received combined antimicrobial therapy in combination with the antiviral drug vitaglutam. The second group included 66 patients who were administered only antibiotic therapy. Study methods included clinical, laboratory, radiological and statistical methods.

Results. The data of mathematical modeling in the analysis of the clinical effectiveness of treatment of patients with viral-bacterial moderate CAP indicated that the additional use of antiviral drug vitaglutam with empirical sequential antibiotic therapy significantly reduced the time to clinical improvement, reduced the frequency of infectious complications and the duration of antibacterial therapy. The pharmacoeconomic analysis, performed using «disease cost» method, enhanced by mathematical modeling, has shown that the use of vitaglutam was justified if the cost of additional antiviral pharmacotherapy was less than the cost of one day of therapy, multiplied by 4.4 times.

Conclusion. The results of pharmacoeconomic modeling confirmed feasibility of use of vitaglutam in combination with adequate antibiotic therapy in patients with moderate viral-bacterial CAP due to faster clinical improvement, reduction of infectious complication frequency, reduction of antibacterial treatment terms and hospital stay. This also led to reduction of overall cost of treatment.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial chemotherapy, vitaglutam, pharmacoeconomic analysis, modeling.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;4:11–17.

Oleksandr Ya. Dziublyk
SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named
after F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
Chief of the Department of Technology for the Treatment
of Non-Specific Lung Diseases
DM, Prof.
10, M. Amosov str., Kyiv, 03038, Ukraine
Tel./fax: 38044 2703550, treat@ifp.kiev.ua

Негоспітальна пневмонія (НП) на початку XXI століття залишається глобальною та вкрай важливою медико-соціальною проблемою. Вона займає одне з провідних місць в структурі бронхолегеневої патології. При цьому

в Україні захворюваність на НП в 2017 р. складала 384,0 випадку на 100 тис. населення, а смертність — 11,7 випадку на 100 тис. населення. Дана патологія характеризується високою тенденцією до подальшого зростання рівня захворюваності, в тому числі і серед осіб молодого віку, а також збільшенням частоти затяжного перебігу захворювання, тривалою втратою працездатності,

збільшенням числа тяжких форм і загрозою розвитку ускладнень [1–4]. Відповідно до сучасних поглядів провідною й найбільш частою причиною НП є бактеріальні збудники. Разом з тим результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП, а їх значущість неухильно зростає [5, 6].

На сьогодні з успіхом до складу комплексної терапії пацієнтів з захворюваннями респіраторного тракту включають противірусні препарати, що дозволяє зменшити тяжкість перебігу недуги та мінімізувати ризик появи ускладнень. Це підтверджується світовим і вітчизняним досвідом застосування противірусних препаратів як з прямим механізмом дії (засоби, що пригнічують на різних стадіях репродукцію вірусу), так і з опосередкованим (через оптимізацію імунної відповіді). Основним вимогам до противірусного препарату в повній мірі відповідає новий противірусний препарат вітаглутам, активний компонент якого — імідазолілетанамід пентандіової кислоти є низькомолекулярним з'єднанням, аналогом природного пептидоаміну, що виділений із нервової тканини морського молюску *Aplysia californica*. В ряді експериментальних досліджень показана інгібуюча дія вітаглутаму на репродукцію вірусів грипу А і В, парагрипу, аденовірусу, а також вірусу, який викликає респіраторно-синцитіальну інфекцію. Крім того, встановлено вплив цього препарату на вираженість неспецифічної імунної відповіді [7, 8].

Мета дослідження — визначити фармакоекономічну доцільність застосування противірусної фармакотерапії в комплексному лікуванні хворих на вірусно-бактеріальну НП середньотяжкого перебігу.

Матеріали та методи дослідження

В основі аналізу ефективності фармакотерапії з включенням противірусного препарату вітаглутаму були ретроспективні дані 114 пацієнтів із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу, у яких захворювання починалось із ГРВІ і через 4–7 днів ускладнилось пневмонією. Всі вони були працівниками «закритого» колективу — спеціальної транспортної служби м. Чернігова. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був дуже однорідним за статтю (чоловіки складали 100 %), віком, місцем знаходження та терміном початку захворювання. Об'єктом дослідження при проведенні

фармакоекономічної оцінки лікування пацієнтів із НП були медичні карти стаціонарного хворого. Медичні карти відбирали в хронологічній послідовності, зазначений в журналі реєстрації звернень за медичною допомогою та/або статистичних картах обліку звернень. Відмічали динаміку показників клініко-лабораторних досліджень та результати лікування.

Хворих методом рандомізації розподілили на дві групи в залежності від призначеної емпіричної антиінфекційної хіміотерапії. В 1-й основній групі (48 пацієнтів) антибіотики поєднували з противірусним препаратом, а в 2-й, контрольній, (66 пацієнтів) — призначали лише антибактеріальну терапію. В обох групах антибіотикотерапія була однаковою: приблизно половина хворих кожної групи отримувала захищений амінопеніцилін (в/в), а інші — цефалоспорин III покоління (в/в або в/м). Кожен з цих антибіотиків поєднували з пероральним прийомом макролідів. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) дану антибіотикотерапію замінювали відповідно на пероральний прийом захищеного амінопеніциліну або цефалоспорино II покоління. Загальна тривалість антибіотикотерапії складала 7–10 днів. Хворим 1-ї групи додатково до антибактеріальної терапії з першого дня лікування призначали емпірично (до отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам у дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб.

Аналіз рішень, як основа фармакоенімічної оцінки, потребує адекватного відображення ключових особливостей перебігу захворювання та впливу альтернативних видів фармакотерапії. Моделі прийняття фармакотерапевтичних рішень повинні досягти балансу між реалізмом і гнучкістю щодо вимог до обчислень і вхідних даних. Цього можливо досягти інтеграцією двох основних типів моделей прийняття рішень, які переважають в фармакоенімічній оцінці: дерева рішень та марковської моделі.

Проведення аналізу ефективності противірусної терапії НП передбачало групування пацієнтів та визначення їх розподілу за трьома градаціями таких клініко-лабораторних показників як характер мокроти, температура тіла, кількість лейкоцитів в крові та ШОЕ у визначені моменти часу (до лікування, через 8 та 14 днів від початку лікування). Наступним етапом стала побудова математичної моделі двоетапної динаміки (в перші 8 днів госпіталізації та в подальшому) будь-якого клініко-

Рис. 1. Концептуальна модель динаміки певних клініко-лабораторних показників як критерію ефективності фармакотерапії

лабораторного показника для пацієнтів, що отримували різні схеми фармакотерапії, концепція якої представлена на рисунку 1.

Для кожної однорідної за визначеними ознаками групи пацієнтів пропонували застосування фармакоеконімічної моделі, загальна концепція якої уособлює досягнення одужання з використанням різних технологій фармакотерапії за умови наявності та відсутності вірусної інфекції, а швидкість одужання — як сприятлива прогностична ознака та критерій ефективності застосовуваної технології фармакотерапії [9]. Очікувані витрати EC_A при виборі певної технології фармакотерапії (фармакотерапія А) визначаються як:

$$EC_A = D_A \bar{C} \quad (1)$$

де D_A — тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації рівнів клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії А, $\bar{C}$ — середні витрати одного дня базисної терапії.

Додаткові витрати C_T при включенні досліджуваного фармацевтичного препарату в схему фармакотерапії мають бути збалансовані досягненням рівня ефективності, що виражається у зменшенні днів госпіталізації з урахуванням середніх витрат $\bar{C}$ на один день базисної терапії. Тоді очікувані витрати EC_B при виборі альтернативної технології фармакотерапії (фармакотерапія В) можуть бути визначені як зважена величина для двох випадків (вірусна інфекція відсутня або присутня) з урахуванням відповідних ймовірностей їх виникнення:

$$EC_B = D_B \bar{C} + C_T \quad (2)$$

де D_B — тривалість перебування у лікарні / тривалість інфекційного захворювання / тривалість нормалізації рівнів клініко-лабораторних показників залежно від обраної технології фармакотерапії В, $\bar{C}$ — середні витрати одного дня базисної терапії, C_T — витрати на додаткову терапію (у разі альтернативної технології фармакотерапії В).

Наступним кроком є визначення критеріїв порівняльного вибору кожної з альтернатив. Просте перетворення правила прийняття рішень по відношенню до витрат дозволяє отримати універсальні фармакоеконімічні критерії, за якими визначається раціональність впровадження нової технології фармакотерапії. Ці критерії є повністю еквівалентними стандартним правилам з точки зору фармакоеконіміки, але мають перевагу в тому, що однозначно визначають можливість прийняття рішення тільки у площині витрат. При такому підході неможливо уникнути деяких проблем, що виникають при визначенні коефіцієнта ефективності витрат, оскільки простіше розрахувати криві прийнятності, використовуючи тільки загальні витрати, ніж розподіли витрат і ефективності. Технологія фармакотерапії В є домінуючою по відношенню до фармакотерапії А, якщо виконується наступна умова:

$$EC_B < EC_A \quad (5)$$

$$D_B \bar{C} + C_T < D_A \bar{C} \quad (6)$$

$$C_T / \bar{C} < D_A - D_B \quad (7)$$

Результати та обговорення

За допомогою бактеріологічних та вірусологічних досліджень, а саме ПЛР методу, у хворих обох груп виявляли як бактеріальні, так і вірусні збудники, що переконливо свідчить про актуальність вірусної етіології у розвитку НП (рис. 2 та 3).

Одним із критеріїв ефективності застосованих видів хіміотерапії пацієнтів обох груп був термін нормалізації температури тіла від дня госпіталізації в стаціонар. Так, в основній групі він склав $(1,8 \pm 0,2)$ дня, а в контрольній — $(4,8 \pm 0,3)$ дня, $p < 0,05$. Позитивні клінічні зміни супроводжувались покращанням значень показників клінічного аналізу крові. Після проведення терапії однаково достовірно ($p < 0,05$) зменшилась кількість лейкоцитів у крові в пацієнтів обох груп: 1-ї — до $(5,1 \pm 1,7) \times 10^9/\text{л}$ та 2-ї — до $(6,2 \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Такою ж значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник однаково досто-

Рис. 2. Спектр бактеріальних збудників, виявлених у пацієнтів з НП

Рис. 3. Спектр вірусних збудників, виявлених у пацієнтів з НП

вірно ($p < 0,05$) знизився у хворих обох груп: 1-ї — до $(5,4 \pm 0,8)$ та 2-ї — до $(7,1 \pm 1,5)$ мм/год ($p > 0,05$). При рентгенологічному обстеженні повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили в 1-й групі у $(94,0 \pm 3,3)$ %, а в 2-й — у $(87,5 \pm 4,4)$ % хворих ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена фармакотерапія сприяла досягненню позитивних результатів у всіх випадках. В той же час термін досягнення позитивних результатів в обох групах достовірно відрізнявся. Так, в основній групі він склав $(14,6 \pm 0,6)$ дня, а в контрольній — $(16,8 \pm 0,9)$ дня (рис. 4).

Оцінку раціональності призначеної протівірусної терапії проводили за наступними критеріями: доцільність призначення протівірусного препарату з урахуванням клініко-лабораторних даних та наявності резуль-

татів клініко-лабораторного дослідження по визначенню вірусних збудників.

Проведення фармакоекономічного аналізу ефективності протівірусної терапії хворих на НП передбачало групування пацієнтів та визначення їх розподілу за трьома градаціями клініко-лабораторних показників (характер мокроти, температура тіла, кількість лейкоцитів в крові та ШОЕ) у визначені моменти часу (до лікування, через 8 та 14 днів від початку лікування). Наступним етапом стала побудова математичної моделі двоетапної динаміки (в перші 8 днів госпіталізації та в подальшому) будь-якого клініко-лабораторного показника для пацієнтів, що отримували різні схеми фармакотерапії.

Визначення щоденних ймовірностей переходів пацієнтів між різними градаціями досліджуваного клініко-лабораторного показника дозволило прогно-

Рис. 4. Розподіл днів госпіталізації в обох досліджуваних групах пацієнтів

Рис. 5. Динаміка розподілу пацієнтів з НП за температурою тіла (а — без використання вітаглутаму, б — з використанням вітаглутаму)

зувати його динаміку з огляду на різні фармакотерапевтичні альтернативи за однакових початкових умов.

За результатами моделювання критерієм ефективності протівірусної терапії виявилась швидкість нормалізації температури тіла, яка була вищою у пацієнтів, які приймали вітаглутам, особливо в перші 8 днів захворювання (рис. 5).

За наявності протівірусної терапії динаміка виділення мокроти була менш інтенсивною, а її характер більш стрімко змінювався від слизово-гнійної до слизової та

зникнення в цілому (рис. 6).

Позитивні клінічні зміни в групі пацієнтів, що отримували додаткову протівірусну терапію, також супроводжувались покращанням значень показників клінічного аналізу крові, а саме зменшенням ШОЕ (рисунок 7) та кількості лейкоцитів у крові (рисунок 8). Як і для інших показників відзначалась суттєва різниця в швидкості досягнення позитивних результатів терапії в перші 8 днів захворювання.

Рис. 6. Динаміка розподілу пацієнтів з НП за характером мокроти (а — без використання вітаглутаму, б — з використанням вітаглутаму)

Рис. 7. Динаміка розподілу пацієнтів з НП за рівнем ШОЕ (а — без використання вітаглутаму, б — з використанням вітаглутаму)

Проведене фармакоекономічне моделювання в середовищі Microsoft Excel показало, що з ймовірністю 0,2 (або 20 %) граничне співвідношення витрат C_T / C буде негативним, тобто домінування стратегії невиключення

вітаглутаму у фармакотерапію хворих з НП. Тим не менш, для 80 % змодельованих результатів існувало граничне співвідношення витрат, визначаючи максимальне значення 22,77, а середнє значення — 4,4 (рисунк 9). Це

Рис. 8. Динаміка розподілу пацієнтів з НП за рівнем лейкоцитів (а — без використання вітаглутаму, б — з використанням вітаглутаму)

Рис. 9. Функція ймовірності граничного відношення витрат

означає, що в середньому застосування вітаглютаму в якості додаткової протівірусної фармакотерапії є обґрунтованим, якщо витрати на додаткову фармакотерапію (C_T) будуть меншими за витрати на один день базисної терапії C , збільшені у 4,4 рази.

Висновки

Результати математичного моделювання для аналізу клінічної ефективності лікування хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології свідчать, що додаткове включен-

ня вітаглютаму до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії дозволяє достовірно зменшити термін досягнення позитивних клініко-лабораторних результатів, достовірно зменшити частоту та термін виникнення інфекційних ускладнень, а також тривалість антибіотикотерапії. При фармакоекономічному моделюванні встановлено, що застосування вітаглютаму в якості додаткової протівірусної фармакотерапії НП є обґрунтованим, якщо витрати на додаткову фармакотерапію будуть меншими за витрати на один день базисної терапії, збільшені у 4,4 рази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019;94с.
2. Линник МІ, та ін. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010–2017 рр. Київ. Видавництво Ліра-К; 2018;44с.
3. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 2014;371:1619.
4. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 2014;370:543.
5. Дзюблук ОЯ, Дзюблук ІВ, Сухін РЕ. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію. Укр. пульмонолог. журн. 2010;1:27–30.
6. Декун ТЮ, та ін. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії у хворих різних вікових груп. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:241–245.
7. Дзюблук ЯО. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля». 2016;255с.
8. Дзюблук ЯО, Слесаренко ОП. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології. Укр. пульмонолог. журн. 2013;4:19–25.
9. Соловйов СО, та ін. Аналітичне обґрунтування включення протівірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання. Анналі Мечниковського інституту. 2016;4:18–26.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, et al. *Negospitalna pnevmoniya u doruslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, antybakterialna terapiya. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* (Community-acquired pneumonia: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibacterial therapy. Adapted, evidence-based clinical setting). Kyiv. 2019;94.
2. Linnik MI, et al. *Porivnyalni dani pro rozpovsyudzhennist khvorob organiv dykhannya i medychnu dopomogu khvorym pulmonologichnogo ta alerhologichnogo profilu v Ukraini za 2010–2017 rr.* (Comparative Data on the Prevalence of Respiratory Diseases and Medical Assistance to Patients in Pulmonary and Allergology Profile in Ukraine in 2010–2017) Kyiv: Vidavnistvo Lira-K; 2018;44.
3. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;371:1619.
4. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;370:543.
5. Dzyublyk OYA, Dzyublyk IV, Sukhin RYe. *Spektr virusnykh zbudnykiv u khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu* (The spectrum of viral pathogens in patients with non-hospital pneumonia). *Ukrayinsky Pulmonologichnyy Zhurnal*. 2010;1:27–30.
6. Dekun TYu, et al. *Etiologichni osoblyvosti negospitalnoyi pnevmoniyi u khvorykh riznykh vikovykh grup* (Etiological features of non-hospital pneumonia in patients of different age groups). *Visnyk problem biologiyi i medytyny*. 2017.2:241–245.
7. Dzyublyk YaO. *Negospitalni infektsiyi nyzknykh dykhalnykh shlyakhiv* (Non-hospital infections of the lower respiratory tract). Vinnytsya: TOV «Merkkyuri-Podillya». 2016;255p.
8. Dzyublyk YaO, Slesarenko OP. *Optimizatsiya antymikrobnoyi khimioterapiyi u khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu virusno-bakterialnoyi etiologiyi* (Optimization of antimicrobial chemotherapy in patients with Community-acquired pneumonia of viral-bacterial etiology). *Ukrayinsky Pulmonologichnyy Zhurnal*. 2013;4:19–25.
9. Solovyov SO, et al. *Analitichne obgruntuвання vkluchennya protyvirusnogo preparatu v skhemu likuvannya patsiyentiv z pidrozoyu na gostre virusne zahvoryuvannya* (Analytical substantiation of the inclusion of the antiviral drug in the scheme of treatment of patients with suspected acute viral disease). *Annaly Mechnikovskogo instytutu*. 2016;4:18–26.