

**Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин**

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей

**Контактная информация:**

Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО

**Адрес:** 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2. **тел.:** (495) 949-17-22**Статья поступила:** 13.10.2009 г., **принята к печати:** 07.12.2009 г.

В дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и гриппом у детей, целесообразно применение этиотропных химиопрепаратов, которые блокируют проникновение вируса в клетку и(или) подавляют его репликацию. Поскольку этиологическая диагностика ОРВИ и гриппа требует времени и не всегда возможна, противовирусное лечение можно начинать при наличии показаний, без идентификации возбудителя респираторной инфекции, руководствуясь анамнезом и клинической картиной заболевания. Одним из самых распространенных препаратов этиотропного действия является римантадин. Новый полимерный препарат для детей на основе римантадина — Орвирем представляет собой комплекс римантадина, фиксированного к альгинату натрия, усиливающему антитоксическую активность препарата и обеспечивающему лучшую его переносимость. Указанная фармакологическая форма обеспечивает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия препарата. Благодаря этим свойствам препарат может применяться для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 1 года. Препарат сочетает в себе как прямое противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению клеточного звена иммунитета. Проведенные клинические исследования выявили его высокую эффективность и безопасность у больных гриппом А и В с аденовирусной, респираторно-синтициальной вирусной и микоплазменной инфекциями. Несомненно также и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе — в детских коллективах.

**Ключевые слова:** дети, вирусные инфекции, римантадин, лечение.**L.N. Mazankova, A.A. Cheburkin**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

## Tactics and strategy of etiotropic treatment of ARVI and influenza in children

Administration of etiotropic medications, blocking a penetration of virus into the cell and/or suppress its replication, is advisable additionally to the vaccination as main strategy against acute respiratory viral infection (ARVI) and influenza in children. As etiological diagnostics of ARVI and influenza demands time and sometimes it can't be provided, the antiviral treatment may be started if there are indications for its administration without identification of pathogen, following medical history and clinical picture of the disease. One of the main prevalent medications with etiotropic activity is rimantadine. New polymeric medication for children based on rimantadine is Orvirem. It is complex of rimantadine, fixed to sodium alginate, amplifying antitoxic activity of a medication and providing its improved tolerance. Such pharmacological formula provides gradual entrance of rimantadine into the blood, its prolonged circulation in organism, constant concentration in blood and decreasing of toxic effect of the drug. Due to these properties, the medication can be used for the prophylaxis and treatment of influenza and ARVI in children older than 1 year old. The medication combines as direct antiviral activity, as immunomodulating effect, resulting in restoration of cell immunity. Clinical studies showed drug's effectiveness and safety in patients with influenza type A and B, with adenoviral, respiratory-syncytial viral and mycoplasmal infections. Prophylactic effect of the medication in inevitable contact with patients with ARVI, including children's group was also proved.

**Key words:** children, viral infections, rimantadine, treatment.

Среди детских инфекционных заболеваний от 70 до 95% занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп. По данным ВОЗ ежегодно гриппом болеют 100 млн человек, а смертность от острых респираторных вирусных инфекций и их осложнений составляет почти 4,5 млн случаев в год. Особую опасность представляют ОРВИ и грипп у детей в возрасте до 3 лет, так как в этом возрасте выше потенциальный риск развития серьезных осложнений и летального исхода [1, 2].

Среди более 250 различных возбудителей ОРВИ наиболее значимыми являются ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы, аденовирусы, коронавирусы. Кроме того, примерно у 30% пациентов имеется сочетанная вирусно-вирусная и (или) вирусно-бактериальная инфекция. Основной стратегией борьбы с инфекционными заболеваниями является вакцинация, однако ее возможности для профилактики ОРВИ ограничены огромным числом вирусов и их изменчивостью. Поэтому исследователи ограничиваются созданием вакцин против наиболее распространенных и опасных вирусов. К их числу, несомненно, принадлежит вирус гриппа, вакцинация против которого предупреждает развитие заболевания у 80% детей и взрослых. Эффективность вакцинопрофилактики гриппа напрямую зависит от включения в нее актуальных для данного эпидемиологического сезона штаммов вакцинного вируса, однако для этого, а также для производства вакцины в необходимом количестве, необходимо не менее 4 мес [3].

Для лечения ОРВИ и гриппа используют противовирусные препараты, средства, обладающие иммуномодулирующими свойствами, а также противовоспалительные (жаропонижающие) и симптоматические лекарственные средства. Не вызывает сомнения необходимость патогенетической и симптоматической терапии ОРВИ и гриппа, однако мнение педиатров об использовании противовирусных, интерфероновых, гомеопатических препаратов, иммуномодуляторов и избираемая ими терапевтическая тактика различны. Прослеживаются две крайности — от полного отрицания до обязательного применения какой-либо из групп препаратов.

Наиболее эффективным лечением вирусных инфекций является этиотропное — блокада проникновения вируса в клетку и (или) подавление его репликации. Эксперты ВОЗ в дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы с гриппом рекомендуют применение этиотропных химиопрепаратов [4]. Выбор средств прямого противовирусного действия осложняется тем, что в последние годы чаще стала проявляться резистентность ряда респираторных вирусов к химиопрепаратам. Одной из причин этого считают природную изменчивость вирусов, высокую вариабельность генома и генетическую предрасположенность к многочисленным точечным мутациям, другой — нерациональную фармакотерапию [5, 6]. В связи с этим, помимо поиска специфических ингибиторов, блокирующих функциональную активность вируса на разных этапах его репликативного цикла, необходимо определить показания к проведению специфической противовирусной терапии и применять препараты с учетом клинической ситуации, необходимой длительности лечения.

Этиотропную терапию целесообразно начинать как можно быстрее, поскольку раннее ее применение обуслов-

ливает максимальную эффективность. Этиологическая диагностика ОРВИ и гриппа требует времени и не всегда возможна, поэтому противовирусное лечение можно начинать при наличии показаний, без идентификации возбудителя ОРВИ и гриппа, руководствуясь анамнезом и клинической картиной заболевания. Такими показаниями являются:

- гипертермия, неполно купирующаяся антипиретиками;
- среднетяжелое или тяжелое течение заболевания с самого его начала;
- наличие сопутствующих хронических болезней, независимо от степени тяжести ОРВИ и гриппа;
- перенесенное ранее острое инфекционное заболевание (в предшествующие 3 нед).

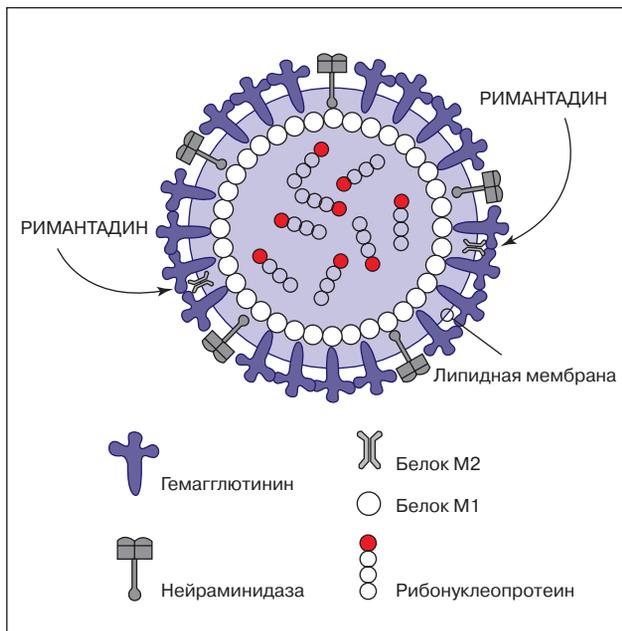
К препаратам этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей относятся производные римантадина, ингибиторы нейраминидазы, моноклональные антитела против респираторно-синцициального вируса.

Одним из самых распространенных препаратов этиотропного действия является римантадин. Антивирусный его эффект реализуется путем блокирования мест связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Кроме того, препарат угнетает выход вирусных частиц из клетки. В основе антитоксического действия римантадина лежит его способность предотвращать развитие капилляротоксикоза. Однако его применение у детей до недавнего времени было строго ограничено возрастными рамками.

В настоящее время появился новый полимерный препарат для детей на основе римантадина — Орвирем («Корпорация ОЛИФЕН», Россия), разрешенный к применению для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте 1 года и старше. Данная фармакологическая форма римантадина была разработана НИИ гриппа (Санкт-Петербург) совместно с другими организациями РАМН с целью расширения показаний для применения римантадина у детей [7].

Новая форма римантадина представляет собой комплекс препарата, фиксированного к альгинату натрия — низкомолекулярному модифицированному полисахариду, усиливающему антитоксическую активность препарата и обеспечивающему лучшую его переносимость. Указанная фармакологическая форма обеспечивает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия препарата. Римантадин эффективно взаимодействует с клеточными мембранами, в частности, с отрицательно заряженными фосфолипидами в их структуре. Гидрофобное ядро адамантана проникает внутрь мембран между остатками жирных кислот. Поэтому римантадин относится к мембранотропным препаратам. Высокая аттрактивность (притяжение) к мембранам позволяет римантадину, фиксированному на полимере, быстро достигнуть вирусного белка-мишени. Таким белком является белок М2 вируса гриппа (см. рис.). Вирус гриппа кодирует в 7-м фрагменте 2 мембранных белка: М1 и М2. Белок М2 организован в вирусной и клеточной мембране в виде тетрамера, который выполняет функции ионного канала — протонной помпы. Именно поэтому вирус гриппа является зависимым от рН, т.е. кислотности окружающей среды. Римантадин, связываясь с мембранами инфицированных клеток, увлекается потоком протонов внутрь ионного

**Рис.** Механизм действия римантадина на вирус гриппа



канала тетрамера белка M2. Положительно заряженная аминогруппа римантадина взаимодействует с гидроксилом серина в 31 положении белка M2, что приводит к практически полной блокаде протонного насоса и, следовательно, блокирует инфекционную активность вируса на уровне лизосомального этапа декапсидации вирусных частиц. Будучи липотропным препаратом, римантадин подавляет синтез белка M2 вируса гриппа, нарушая тем самым процесс репродукции и сборку полноценных вирионов. Фактически этот эффект римантадина блокирует развитие инфекции. Следует добавить, что римантадин адамантановым ядром прочно связывается с так называемым адамантансвязывающим сайтом белка M2, составляющим часть трансмембранного домена: 25-Пролей-Вал-Вал-Ала-Ала-Сер-31. Эта связь необратима, поэтому римантадин относится к ингибиторам белка M2. Именно этим и объясняются его высокая специфичность в отношении вирусов гриппа А и, соответственно, его высокая эффективность при лечении гриппозной инфекции. В силу свойств оболочки препарата и его мембранотропной аттрактивности римантадин обладает антитоксическим эффектом и способностью ингибировать репродукцию вирусов гриппа В и других респираторных вирусов на 30–65%.

Кроме прямого противовирусного действия, препарат индуцирует продукцию интерферона, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие и предотвратить развитие осложнений [7].

Препарат имеет более чем 5-летнюю историю успешного применения. В первых исследованиях анализировались эффективность и безопасность препарата в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 1–7 лет. Было установлено, что раннее применение препарата Орвирем (ранее препарат выпускался под торговой маркой «Альгирем») приводило к существенному улучшению результатов лечения по сравнению с таковыми при только симптоматической терапии. Это различие заключалось в более быстрой ликвидации проявлений острого инфекционного пора-

жения респираторного тракта: повышенной температуры тела, проявлений интоксикации, а также катаральных симптомов — ринита, кашля, стеноза гортани. При этом эффект отмечен не только у детей с гриппом, но и с ОРВИ, обусловленными различными вирусными возбудителями. Лечение с использованием новой формы римантадина способствовало сокращению длительности выделения антигенов респираторных вирусов в эпителии слизистой оболочки носа. Уже на 2-е сутки после приема препарата значительно снижалась частота обнаружения антигенов вирусов по сравнению с детьми контрольной группы (соответственно, до 34 и 60%;  $p < 0,05$ ). Различия сохранялись и при обследовании детей на 3–4-е сутки. При этом в основной группе в единичных случаях определялись только антигены аденовирусов (5%), в то время как в контрольной были обнаружены как антигены вируса гриппа А, так и аденовируса (соответственно, у 5 и 11%) [8, 9].

Лечебная и профилактическая эффективность новой формы римантадина изучалась еще в одном исследовании, включавшем 227 детей [10]. При возникновении симптомов ОРВИ препарат назначали: детям в возрасте от 1 года до 3 лет: в 1-е сут — 10 мл сиропа (20 мг) трижды, на 2–3-е сут — 10 мл по 2 раза в день, на 4-е сут — 10 мл 1 раз. Дети в возрасте от 3 до 7 лет получали: в 1-е сут — 15 мл сиропа (30 мг) 3 раза, на 2–3 сут — 15 мл 2 раза в день, на 4 сут — 15 мл 1 раз в день. При возникновении вспышки гриппа или ОРВИ в коллективе здоровым детям в возрасте от 1 года и старше назначали препарат по профилактической схеме: в возрасте 1–2 лет по 10 мл; в возрасте 3 лет — 15 мл сиропа 1 раз в сут в течение 10–14 дней. Особый интерес представляет тот факт, что у большинства пролеченных детей (72%) заболевание протекало на неблагоприятном преморбидном фоне. Сопутствующая патология была представлена различными проявлениями кожной и дыхательной аллергии (у 30% детей), энцефалопатией, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, частыми острыми респираторными инфекциями в анамнезе. Этиология заболеваний по результатам определения антигенов различных вирусов была следующей: наиболее часто обнаруживали антигены вирусов гриппа типов АН1N1, АН3N2 и В — изолировано или в сочетании с антигенами других респираторных вирусов. Из ассоциаций преобладали комбинации антигенов вирусов гриппа и парагриппа (13%), гриппа и аденовирусов (11%), реже — гриппа и РС-вируса (4%). Было установлено, что дополнение симптоматической терапии новой формой римантадина в ранние сроки заболевания (1–3-й день) способствовало более быстрому выздоровлению — сокращался лихорадочный период и быстрее ликвидировались проявления интоксикации. Особенно четко показано положительное влияние препарата на динамику температурной реакции. Максимальное сокращение продолжительности гипертермии на фоне его применения как у детей при гриппе без бронхолегочных изменений, так и у пациентов с поражением гортани или бронхов наблюдалось на 3-и сутки от начала его приема. Если в контрольной группе повышенная температура тела в это время сохранялась в 54% случаев, то на фоне применения препарата — лишь у 21% больных. Сравнительный анализ влияния новой формы римантадина на продолжительность клинических проявлений

**Таблица.** Результаты сравнительного изучения лечебной эффективности препарата Орвирем — новой формы римантадина, фиксированного к альгинату натрия, при гриппе и других ОРВИ у детей [10]

Этиология	Группа	Число детей	Продолжительность клинических симптомов, дни		
			Температурная реакция	Интоксикация	Катаральные явления в носоглотке
Грипп	Контроль	62	3,3 ± 0,03	3,3 ± 0,03	3,6 ± 0,12
	Орвирем	63	1,2 ± 0,03*	2,3 ± 0,03*	3,2 ± 0,11
ОРВИ	Контроль	55	2,9 ± 0,14	3,2 ± 0,15	4,9 ± 0,09
	Орвирем	59	2,0 ± 0,07*	2,5 ± 0,07*	4,6 ± 0,38

*Примечание.*

Продолжительность клинических симптомов представлена в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка;

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в контрольной группе (симптоматическая терапия).

гриппа, подтвержденного лабораторными методами, и других ОРВИ, выполненный по результатам 2-летних наблюдений, продемонстрировал эффективность препарата при всех этиологических формах заболевания, независимо от их вариантов (см. таблицу).

Поскольку римантадин относится к препаратам комбинированного действия, то есть сочетает противовирус-

ную и иммуномодулирующую составляющие, представляют интерес полученные сотрудниками Всесоюзного НИИ гриппа (Санкт-Петербург) данные о влиянии препарата на состав иммунокомпетентных клеток крови [8]. Оказалось, что у 70% детей в начале заболевания отмечалось увеличение процентного содержания Т-хелперов (CD4+), у 40% больных — уменьшение содержания цито-

## Лекарство нового поколения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей от 1-го года

Почему в арсенале врачей-педиатров появился Орвирем?

- ✦ 1-я линия защиты - ингибция репродукции вируса;
- ✦ 2-я линия защиты - индукция выработки интерферонов альфа и гамма;
- ✦ удобная и вкусная форма в виде сиропа для детей от 1 года;
- ✦ действует быстро и надежно;
- ✦ выгодная фармакоэкономика.\*

### Полимерное соединение римантадина с альгинатом натрия

**СОСТАВ:** чайная ложка сиропа (5 мл) содержит: Активное вещество: 10 мг римантадина гидрохлорид. Вспомогательные вещества: сахар, альгинат натрия, вода очищенная.

Форма выпуска: сироп, содержащий 2 мг/мл римантадина, флакон 100 мл. Срок годности: 3 года

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.** Противовирусное средство.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Из Орвирема, являющегося полимерным соединением римантадина с альгинатом натрия, действующее вещество высвобождается не сразу, что обуславливает постепенное поступление римантадина в кровь, пролонгированную циркуляцию его в организме, постоянную концентрацию препарата в крови, снижение токсического действия римантадина. Активен в отношении штаммов вируса гриппа А. Оказывает антитоксическое действие при ОРВИ и гриппе, вызванном вирусом типа В.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей от 1 года.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Возраст до 1 года, острые и хронические заболевания печени, почек, тиреотоксикоз, сахарный диабет, беременность и лактация, повышенная чувствительность к Римантадину и другим компонентам препарата.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Римантадин снижает действие противозипелептических препаратов. Усиливает действие кофеина; аспирин и парацетамол снижают концентрацию римантадина в крови.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Препарат обычно хорошо переносится. На фоне приема Орвирема может крайне редко наблюдаться тошнота, метеоризм, анорексия, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Орвирем принимают внутрь, после еды, запивая водой, по следующей схеме:

**Лечебная схема:** детям 1-3-х лет – в первый день приема 10 мл (2 чайные ложки) сиропа (20 мг) 3 раза в день (суточная доза -60 мг); 2 и 3 дни – по 10 мл 2 раза в день (суточная доза – 40 мг); 4 день – по 10 мл 1 раз в день (суточная доза – 20 мг)

детям 3-7-х лет – в первый день приема 15 мл (3 чайные ложки) сиропа (30 мг) 3 раза в день (суточная доза -90 мг); 2 и 3 дни – по 3 чайных ложки 2 раза в день (суточная доза – 60 мг), 4 день – 3 чайных ложки 1 раз в день (суточная доза – 30 мг).

**Профилактическая схема:** детям 1-3-х лет –10 мл (2 чайные ложки) сиропа (20 мг) 1 раз в день, детям 3-7-х лет – 15 мл (3 чайные ложки) сиропа (30 мг) 1 раз в день в течении 10-15 дней в зависимости от очага инфекции.

Полная информация о препарате представлена в зарегистрированной инструкции по медицинскому применению.



ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА  
Имеются противопоказания  
Перед назначением, ознакомьтесь с инструкцией  
СГР № Р N000044/01 от 20.03.2008

Производитель ЗАО "Корпорация ОЛИФЕН", г. Москва  
тел.: 8 (499)156-40-10, E-mail: sale@vegafarm.ru  
Подробная информация о препарате: www.orvirem.ru



токсических лимфоцитов (CD8+). При этом абсолютное число клеток указанных субпопуляций исходно было снижено у 40% пациентов. На фоне терапии римантадином у 70% детей была отмечена нормализация иммунорегуляторного индекса за счет уменьшения относительного содержания CD4-клеток с 43 до 40% и увеличения уровня CD8-лимфоцитов с 24 до 27%. У большинства детей, получавших только симптоматическое лечение, иммунорегуляторный индекс к моменту выписки оставался выше нормы, хотя и снизился с 2,1 до 1,9.

Что касается профилактики ОРВИ при вспышках инфекций в детских коллективах с помощью новой формы римантадина, то она оказалась эффективной, независимо от этиологии инфекции. Наибольшая эффективность препарата наблюдалась при вспышке заболеваний, вызванных ассоциацией аденовирусов и вирусов парагриппа. В целом, индекс эффективности препарата составил 2,6, а коэффициент эффективности (показатель защищенности) — 62% [10]. Так, за весь период наблюдения среди детей, получавших апробируемый препарат, во время вспышек ни разу не заболели 71% детей, а среди тех, кто не получал препарат, — только каждый четвертый (26%). Важно также, что дети, заболевшие ОРВИ и гриппом на фоне профилактического применения новой формы римантадина переносили инфекцию существенно легче, чем не получавшие препарат. У них наблюдалась менее выраженная клиническая симптоматика болезни, было отмечено снижение частоты осложнений. У таких пациентов ранний переход с профилактической схемы введения препарата на терапевтическую способствовал более быстрому исчезновению основных симптомов заболевания. Профилактическая эффективность новой формы римантадина была оценена авторами как отличная у 72%, удовлетворительная — у 12% и неудовлетворительная — у 17% больных [10].

В ходе проведенных исследований побочных эффектов при применении новой формы римантадина не выявлено. Особо следует подчеркнуть, что у детей с аллергическими

заболеваниями кожи и дыхательной системы не было ни аллергических реакций, ни обострений заболевания. Таким образом, исследование эффективности и безопасности римантадина, фиксированного к альгинату натрия, в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 1–7 лет показывает, что препарат способствует более быстрой ликвидации основных симптомов острого инфекционного поражения респираторного тракта, ускоряет выздоровление детей. Препарат сочетает в себе как прямое противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению клеточного звена иммунитета путем нормализации субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при гриппозной инфекции [10]. У больных, получавших новую форму римантадина, отмечено достоверное уменьшение продолжительности периода гипертермии, катаральных явлений, уменьшение воспалительных изменений со стороны верхних дыхательных путей, независимо от этиологии ОРВИ [11].

### Заключение

Несмотря на ограниченные возможности этиотропной противовирусной терапии, особенно у детей раннего возраста, имеющиеся препараты существенно облегчают течение ОРВИ и гриппа у детей. Возможности лечения и профилактики этих инфекций значительно расширились с появлением новой лекарственной формы римантадина — Орвирем, эффективность и безопасность которого была отмечена в проанализированных выше исследованиях. Особо следует отметить возможность применения препарата у детей в возрасте 1 года. Опыт применения новой формы римантадина (прежнее название — Альгирем) в ходе стационарного лечения часто болеющих детей подтвердил его высокую эффективность у больных гриппом А или В с аденовирусной, респираторно-синтициальной вирусной и микоплазменной инфекцией. Несомненен также и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе — в детских коллективах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. — СПб., 2003. — 245 с.
2. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 50–56.
3. Гендон Ю.З. Этиология острых респираторных заболеваний // Вакцинация. — 2001. — Т. 5, № 17. — С. 4–5.
4. 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.
5. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ / Под ред. Киселева О.И. — СПб., 2000. — 132 с.
6. Molla A., Kohlbrenner W. Resistance to antiretroviral drug therapy // Ann. Rep. Med. Chem. — 1997. — V. 32. — P. 131–140.
7. Поиск эффективных средств профилактики и лечения гриппа в ряду полимерных соединений аминопроизводных адамантана. Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ / Под ред. Платонова В.Г. — Л., 1990. — С. 24–29.
8. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2003. — 9 с.
9. Кладова О.В. Альгирем как средство этиотропного лечения при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2003. — № 2. — С. 36–40.
10. Отчет о результатах клинического изучения лечебной эффективности препарата «АЛЬГИРЕМ» у детей с гриппом и ОРВИ. — СПб.: Всесоюзный НИИ гриппа, 2004. — 17 с.
11. Шамшева О.В., Бойцов В.П., Зверева Н.Н. и др. Опыт применения препарата Орвирем при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Детские инфекции. — 2009. — № 3. — С. 44–48.