

Т.В. Куличенко, А.С. Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место осельтамивира в лечении и профилактике гриппа у детей

ЕЖЕГОДНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ, ОДНАКО ВО МНОГИХ СЛУЧАЯХ, В ТОМ ЧИСЛЕ И У ВАКЦИНИРОВАННЫХ, ВОЗНИКАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД СЕЗОННОЙ ВСПЫШКИ ГРИППА. В ДАННОЙ СТАТЬЕ ОСВЕЩАЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА НЕЙРАМИНИДАЗЫ ОСЕЛЬТАМИВИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ. ОБСУЖДАЮТСЯ НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОСЕЛЬТАМИВИРА, А ТАКЖЕ ПОТЕНЦИАЛ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В СЛУЧАЕ ВОЗМОЖНОЙ ПАНДЕМИИ ГРИППА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ОСЕЛЬТАМИВИР, ГРИПП, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 22.08.2007 г.,
принята к печати 16.11.2007 г.

42

Во время эпидемических вспышек заболеваемость гриппом детей дошкольного и школьного возраста достигает 40% [1, 2]. Дети до 2 лет, а также дети с хроническими болезнями, наиболее часто госпитализируются в связи с тяжелым или осложненным течением гриппа. Именно при этой инфекции особенно часто развиваются фебрильные судороги у детей раннего возраста [3]. Доказано, что вирус гриппа играет существенную роль в развитии острого среднего отита у детей. Грипп и его осложнения увеличивают на 10–30% частоту назначения антимикробных препаратов детям в периоды эпидемий [4].

ВАКЦИНАЦИЯ — ЛУЧШАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Ежегодная вакцинация является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости гриппом и смертности от этой инфекции как среди всего населения, так и в группах риска. Вакцинация снижает смертность от гриппа на 41%, причем защитный эффект вакцинации, проводимой в течение 2 лет и более, выше, чем однократной перед эпидемией. Вакцинация снижает также заболеваемость детей пневмонией, бронхитом, острым отитом [5].

Вакцинация должна охватывать группы повышенного риска, как это предусмотрено календарем иммунопрофилактики по эпидемиологическим показаниям. В странах Европы и США рекомендуется вакцинировать против гриппа детей старше 6 мес, лиц, контактирующих с детьми до 5 лет и с хроническими больными, пожилых людей старше 60 лет, детей и взрослых с хроническими заболеваниями сердца, сосудов и легких, метаболическими болезнями, иммунодефицитами, гемоглобинопатиями, больных с риском развития дыхательных расстройств, в том числе аспирации, беременных, детей и подростков 6 мес — 18 лет, получающих аспирин и угрожаемых по развитию синдрома Рейе [6]. В США охват вакцинацией приближается к 50%.

С 2006 года приказом № 27 МЗ и СР РФ от 17.01.06 вакцинируются против гриппа за счет Федерального бюджета следующие категории населения:

- дети, посещающие дошкольные учреждения;
- учащиеся 1–4-х классов;
- медицинские работники;

T.V. Kulichenko, A.S. Darmanyan

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Oseltamivir in flu treatment and prevention among children

THE ANNUAL VACCINATION AGAINST FLU IS THE MOST EFFICIENT PREVENTION STRATEGY TO ANTICIPATE THIS INFECTION, BUT IN MANY CASES, INCLUDING THE VACCINATED PATIENTS, THERE IS A NEED IN APPLICATION OF THE ANTIVIRAL MEDICATIONS DURING THE SEASONAL FLU BREAKS. IN THIS ARTICLE THE AUTHORS HIGHLIGHT AN OPPORTUNITY TO USE THE OSELTAMIVIR NEURAMINIDASE INHIBITORS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF FLU IN CHILDREN. THEY ALSO CONSIDER THE NEW DATA ON THE EFFICIENCY AND SAFETY OF OSELTAMIVIR, AS WELL AS THE POTENTIAL OF ITS APPLICATION IN THE EVENT OF A PROBABLE FLU PANDEMIC.

KEY WORDS: NEURAMINIDASE INHIBITORS, OSELTAMIVIR, FLU, CHILDREN, TREATMENT, PREVENTION.

- работники образовательных учреждений;
- взрослые старше 60 лет.

Вместе с тем рекомендовать вакцинацию на индивидуальной основе следует всем детям и взрослым. Профилактическая эффективность вакцинации в отношении лабораторно подтвержденного гриппа составляет 60–90%, степень защиты у детей младшего возраста несколько ниже. При заражении человека штаммами вируса гриппа, отличающимися от вакцинных, заболевание у вакцинированных течет легче [5].

Поскольку доля вакцинированного против гриппа населения в большинстве стран, в том числе и России, в настоящее время не столь значительна, можно ожидать новых вспышек гриппа и в предстоящем сезоне. Как для вакцинированных, так и не получивших вакцинопрофилактику детей и взрослых по-прежнему актуален вопрос снижения риска и тяжести гриппа при помощи современных противовирусных средств.

В настоящее время для профилактики и лечения гриппа используются два класса противовирусных препаратов: *ингибиторы нейраминидазы и адамантаны*.

АДАМАНТАНЫ

Точкой приложения адамантанов является вирусный М2-матриксный протеин, обеспечивающий ионный транспорт через М2-каналы оболочки вируса гриппа и необходимый для его репликации. Амантадин и римантадин разрешены к применению у детей с 12 мес. Амантадин, первый анти-вирусный препарат, начал использоваться 40 лет назад, римантадин имеет 15-летнюю историю. М2-протеинами обладает только вирус гриппа А, у вирусов гриппа В подобную функцию выполняет другой белок, с который адамантаны не взаимодействуют. Эффективность адамантанов ограничена в связи с выросшей в последние годы резистентностью к ним штаммов H3N5 [7]. В связи с этим фактом адамантаны не рекомендуются к применению для профилактики и лечения гриппа и остаются на правах препаратов резерва в случае резистентности вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы.

Резистентность к амантадину и римантадину развивается примерно у трети пациентов, получающих противовирусную терапию. Она формируется довольно быстро, часто в первые 3 дня лечения. Мутации приводят к структурным изменениям М2-протеина. Эти изменения носят относительно стабильный характер и возврата к исходной структуре практически не происходит даже по окончании курса лечения. Различий в вирулентности резистентных и восприимчивых форм вируса гриппа не выявлено. В недавних исследованиях было показано, что резистентностью к адамантанам обладает около 80% изолятов вирусов гриппа у госпитализированных и леченных амантадином детей [8].

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР

Ингибиторы нейраминидазы блокируют этот вирусный фермент, представленный на оболочке вируса гриппа и необходимый для размножения вирусных частиц. На сегодняшний день к применению у детей в различных странах разрешены два препарата ингибиторов нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю, Roche Laboratories) и занамивир (Реленца, GlaxoSmithKline). Осельтамивир выпускается в форме капсул и суспензии для приема внутрь, занамивир представлен только в аэрозольной форме, что существенно ограничивает возможности его использования у детей. Опубликованный в 2007 г. метаанализ эффективности ингибиторов нейраминидазы основывается на данных трех крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых

исследований, включавших в общей сложности 1500 детей [9]. Согласно этим исследованиям, осельтамивир способствовал снижению продолжительности болезни на 26% (36 ч) при лечении здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p < 0,0001$). У детей из группы риска (в данном случае — больные бронхиальной астмой) продолжительность болезни снижалась на 7,7% (10 ч). У этих пациентов более раннее назначение осельтамивира от начала болезни имело решающее значение, эффективность противовирусных средств значительно различалась при начале терапии в первые и во вторые сутки.

Занамивир уменьшал продолжительность болезни на 24% (1,25 дня). Данные об эффективности занамивира у детей групп риска ограничены. Метаанализ показал также, что только осельтамивир способствовал значительному снижению частоты развития осложнений гриппа, прежде всего острого среднего отита, в чем имел существенное преимущество перед занамивиром. Частота острого отита у детей на фоне лечения осельтамивиром снижалась на 44%. Выделение вируса у большинства детей, лечившихся осельтамивиром, завершалось к 4-му дню болезни. При использовании осельтамивира с профилактической целью в случаях лабораторно-подтвержденного гриппа у контактных лиц протективный эффект препарата составил 55%.

Побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром были отмечены у 14% детей (по сравнению с 8% в группе, получавшей плацебо) и выражались преимущественно диспепсией. Частота побочных эффектов при лечении занамивиром не различалась с плацебо. Однако у больных с гиперреактивностью бронхов ингаляционная форма может вызвать бронхоспазм и снижение функции легких, что крайне нежелательно при лечении больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендуются контрольные исследования показателей функции внешнего дыхания при применении занамивира. Эффективность постэкспозиционной профилактики гриппа осельтамивиром, по данным многоцентрового исследования в Северной Америке и Европе, составила 68% [10]. В случае начала профилактики осельтамивиром в течение 48 ч после контакта с больным гриппом протективный эффект достигает 89% [11]. Каких-либо нежелательных эффектов от приема профилактических доз препарата зарегистрировано не было.

Осельтамивир не разрешен к применению у детей младше 12 мес, поскольку в исследованиях на животных моделях было отмечено возможное токсическое влияние препарата на центральную нервную систему в первые месяцы жизни. Данные об эффективности и безопасности осельтамивира у младенцев в настоящее время ограничены. Осельтамивир можно принимать во время еды или вне связи с приемом пищи. Он выделяется почками при гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции. Дозу осельтамивира следует снижать на 50% у детей с нарушениями функции почек при клиренсе креатинина от 10 до 30 мл в минуту.

В последний год в медицинских периодических изданиях обсуждался вопрос о возникновении у пациентов, лечившихся от гриппа, нейropsychических симптомов, возможно, ассоциированных с приемом осельтамивира. Интересно, что 92% случаев такого рода осложнений зарегистрировано в Японии, то есть в стране, где осельтамивир назначается, по меньшей мере, в 4 раза чаще, чем, например, в США [12]. Достоверных данных о частоте подобных осложнений не существует, предположительно можно говорить об одном случае на 10 000–100 000 курсов лечения препаратом. Нельзя исключить также, что нейropsychические симптомы могут быть, действительно,

связаны с осельтамивиром, но проявляются только в определенной популяции, что обусловлено генетически. Обсуждается также возможность развития этих симптомов как результат сочетанного влияния и препарата, и вируса на ЦНС. Следует отметить, что при профилактических дозах осельтамивира подобные осложнения не наблюдались ни у детей, ни у взрослых.

Проведенный анализ безопасности осельтамивира по прошествии 6 сезонов его использования включал сведения о 40 704 пациентах, получавших препарат за этот период (9599 пациентов младше 12 лет, 4621 — в возрасте от 13 до 17 лет, 16 898 — старше 18 лет). Не зарегистрировано никаких нейropsychических симптомов у этих больных на фоне лечения осельтамивиром. Более того, нейropsychические симптомы реже возникали у больных гриппом, получавших осельтамивир, по сравнению с не принимавшими противовирусную терапию пациентами во всех возрастных группах [13].

Резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы сегодня встречается значительно реже, чем к адамантанам. В многоцентровом исследовании в США резистентность вируса была выявлена у 5% детей, получавших осельтамивир [14]. Исследования, проведенные в Японии, указывают на резистентность 18% изолятов вируса, выделенного у 50 детей, лечившихся осельтамивиром [15]. Интересно отметить, что резистентные изоляты вируса гриппа при этом не обладали достаточной вирулентностью, чтобы вызвать инфекцию при моделировании на животных.

Эффективность воздействия на различные типы и субтипы вирусов гриппа препаратов ингибиторов нейраминидазы существенно различается. Если еще 5 лет назад различные исследователи подчеркивали сходную их эффективность при гриппе А и В, то в последние годы обсуждается их меньшая эффективность при гриппе В. Однако следует отметить, что вопрос также поднят по результатам исследований в Японии, где использование осельтамивира в несколько раз выше, чем в других странах.

В исследовании, в которое были включены 1839 больных гриппом А и 1502 больных гриппом В, было показано, что продолжительность лихорадки при лечении осельтамивиром у пациентов с вирусом гриппа А составила 47,9 ч, а у пациентов с гриппом В — 65,4 ч. Однако этот факт вовсе не означает, что больных с верифицированным гриппом В не следует лечить осельтамивиром! Лихорадка у больных гриппом, не получавших осельтамивир, составила 78–82 ч [16]. В другом исследовании у детей раннего возраста также было показано, что продолжительность лихорадки у детей с гриппом А на фоне осельтамивира почти вдвое меньше, чем у детей с гриппом В. Но пациенты, не получавшие противовирусных препаратов, лихорадили вдвое дольше всех лечившихся ими [17].

ПРИМЕНЕНИЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА ПРИ ВОЗМОЖНОЙ ПАНДЕМИИ ГРИППА

В настоящее время ингибиторы нейраминидазы, и прежде всего осельтамивир, считаются основными средствами

профилактики и лечения отличающегося особой агрессивностью вируса птичьего гриппа А (H5N1). Эффективность ингибиторов нейраминидазы при птичьем гриппе остается сомнительной, количество данных весьма ограничено, и о статистических закономерностях судить трудно.

В 2005 г. были опубликованы данные о нескольких случаях резистентности вируса птичьего гриппа к осельтамивиру [18, 19]. Эти пациенты, заболевшие гриппом А (H5N1) во Вьетнаме, получали стандартные лечебные дозы препарата без эффекта. Ранее было отмечено и развитие резистентности вируса птичьего гриппа у ряда больных к занамивиру. В связи с этим обсуждается вопрос о необходимости использовать более высокие дозы осельтамивира при птичьем гриппе. Исследования на моделях животных показали, что грызуны, зараженные штаммом гриппа A/Vietnam/1203/2004 (H5N1), погибали при лечении осельтамивиром в дозе 10 мг/кг в сут (эквивалент человеческой дозы 150 мг в сут) и выживали при дозе в 2,5 раза выше [20]. В то же время, если лечение было начато в первые 4 ч после заражения, стандартная доза препарата оказывала хороший терапевтический эффект, и некоторые особи выживали.

Вопрос дозировки и продолжительности лечения осельтамивиром гриппа А (H5N1) в настоящее время является основным в связи с возможностью возникновения новой пандемии. Очевидна также целесообразность дальнейшего поиска новых эффективных противовирусных средств. Тем не менее, на основании рекомендаций ВОЗ, осельтамивир является препаратом выбора для лечения и профилактики «птичьего» гриппа H5N1 у людей, а также при пандемии гриппа [21].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОСЕЛЬТАМИВИРА У ДЕТЕЙ

Осельтамивир используется у детей старше 12 мес для лечения и профилактики гриппа. Дозируется препарат в зависимости от веса ребенка. Дозы для профилактики и терапии различаются в 2 раза (табл. 1).

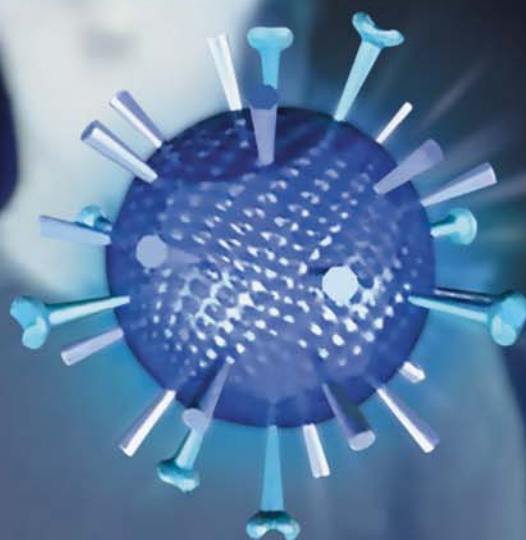
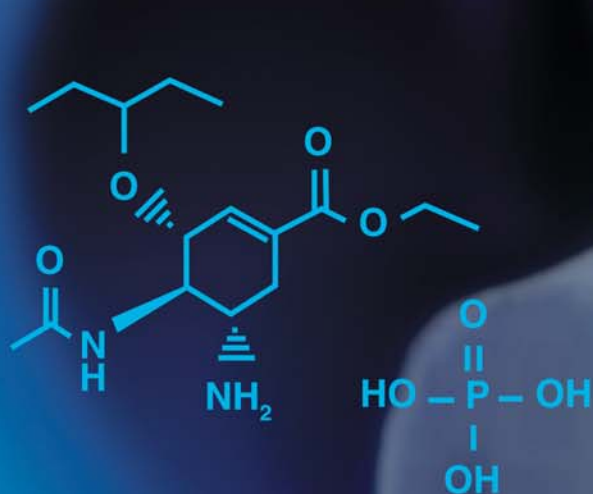
Целью назначения противовирусных средств прежде всего является предупреждение осложненного течения гриппа. В этой связи целесообразно выделить группы высокого риска по развитию осложнений при заболевании гриппом [22]:

- возраст 6–24 месяца (НО! В настоящее время нет препаратов, разрешенных у детей до 12 мес);
- бронхиальная астма и другие хронические болезни легких, в том числе муковисцидоз;
- болезни сердца с нарушением гемодинамики;
- иммунодефициты или больные на фоне иммуносупрессивной терапии;
- ВИЧ-инфекция;
- серповидно-клеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- болезни, предполагающие длительный прием аспирина (ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки);
- хроническая почечная недостаточность;
- хронические метаболические болезни, в том числе сахарный диабет;

Таблица 1. Режимы дозирования осельтамивира (капсулы 75 мг; суспензия 60 мг/5 мл) у детей и взрослых

Цель назначения осельтамивира	Дети старше 12 месяцев: 4 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5 дней				Взрослые
	≤ 15 кг	15–23 кг	23–40 кг	> 40 кг	
Лечение	60 мг/кг/сут	90 мг/кг/сут	120 мг/кг/сут	150 мг/кг/сут	150 мг в сут
Профилактика	30 мг/кг/сут	45 мг/кг/сут	60 мг/кг/сут	75 мг/кг/сут	75 мг в сут

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
127051, Москва, Трубная площадь, дом 2
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Таблица 2. Показания для применения противовирусных препаратов у детей [21].

Терапия	Грипп любой степени тяжести у детей из групп риска, вне зависимости от предшествующей вакцинации Любой исходно практически здоровый ребенок со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа
Профилактика	Дети из группы высокого риска в течение 2 нед после вакцинации, если есть риск заболевания гриппом в связи с эпидемической обстановкой Дети из групп риска, имеющие противопоказания к вакцинопрофилактике Невакцинированные члены семьи или медицинский персонал, которые контактируют с неиммунизированным ребенком из группы риска или ребенком младше 6 мес Контроль за вспышками гриппа среди неиммунизированного персонала и детей в коллективах и учреждениях, где есть дети из групп риска В качестве дополнения к иммунизации у детей из групп высокого риска Профилактика в семьях после контакта с больным гриппом Дети из групп высокого риска, члены их семей и контактные лица, в том числе медицинские работники, при циркуляции в популяции вируса гриппа, не включенного в вакцинные штаммы

- нейромышечные расстройства, судорожный синдром или когнитивная дисфункция

Показания для назначения осельтамивира детям с лечебной и профилактической целью представлены в табл. 2. Для всех противовирусных препаратов залогом большего успеха является наиболее раннее начало лечения. Терапия, начатая в первые 12 ч от начала симптомов гриппа, оказывает максимальное влияние на разрешение болезни [23]. Об этом необходимо помнить и при анализе данных исследований эффективности различных противовирусных препаратов. Большинство исследований, посвященных этой проблеме, включали пациентов, лечение которых было начато до 48 ч от момента появления симп-

томов гриппа, что и определяло высокую эффективность терапии. Вместе с тем, если критерий раннего начала лечения при включении пациентов в исследование не соблюдался, эффективность противовирусных средств характеризовалась как низкая.

В заключении необходимо подчеркнуть, что обсуждаемые здесь противовирусные средства предназначены только для лечения и профилактики гриппа и не могут применяться при других вирусных инфекциях. Необоснованное назначение детям противовирусных препаратов может не только дискредитировать препараты, но и бессмысленно увеличивать частоту токсических эффектов и стоимость лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2005–2006 гг. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М., Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007.
2. Neuzil K.M., Zhu Y., Griffin M.R. et al. Burden of inter pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study // J. Infect. Dis. — 2002. — № 185. — P. 147–152.
3. Chiu S.S., Tse C.Y., Lau Y.L., Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures // Pediatrics. — 2001. — V. 108, № 4.
4. Neuzil K.M., Mellen B.G., Wright P.F. et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 342. — P. 225–231.
5. Иммунопрофилактика-2007. Справочник / Под ред. Таточенко В.К., Озерецковского Н.А. — М., ИПК Континент-Пресс, 2007.
6. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP], 2007. — MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2007. — № 56. — P. 1–54.
7. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // JAMA. — 2006. — № 295. — P. 891–894.
8. Shiraishi K., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza // J. Infect. Dis. — 2003. — № 188. — P. 57–61.
9. Matheson N.J. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Rev. Abstract. — 2007. — The Cochrane Collaboration.
10. Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis // J. Infect. Dis. — 2004. — № 189. — P. 440–449.
11. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial // JAMA. — 2001. — № 285. — P. 748–754.
12. Okumura A., Kubota T., Kato T., Morishima T. Oseltamivir and delirious behavior in children with influenza // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006. — № 25. — P. 572.
13. Blumentals W.A., Song X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare Claims Data from Six Influenza Seasons // Medscape General Medicine. — 2007. — V. 9, № 4. — P. 23.
14. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001. — № 20. — P. 127–133.
15. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // Lancet. — 2004. — № 364. — P. 759–765.
16. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons // Clin. Infect. Dis. — 2006. — V. 15. — 43(4). — P. 445–446.
17. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children // Clin. Infect. Dis. — 2007. — V. 44, № 2. — P. 203.
18. Jong M.D. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 353. — P. 2667–2672.
19. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 353. — P. 1363–1373.
20. Govorkova E.A., Ilyushina A., Boltz D.A. et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — № 51. — P. 1414–1424.
21. Holger O. Schunemann Suzanne R. Hill, Meatali Kakad et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus // Lancet Infect. Dis. — 2007. — № 7. — P. 21–31.
22. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children. Committee on Infectious Diseases // Clinical report. Pediatrics. — 2007. — V. 4, № 119. — P. 852–860.
23. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — № 51. — P. 123–129.