

А.С. Колбин¹, А.Б. Иванюк¹, А.В. Харчев²¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения)

АВТОРАМИ ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА ДАННЫХ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ПРИМЕНЕНИЯ ОСЕЛЬТАМИВИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА В ПЕДИАТРИИ. ПОКАЗАНЫ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ, ГРУППЫ РИСКА, НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. НА ЭТОМ ФОНЕ АКТУАЛИЗИРУЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИОТРОПНЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ СРЕДСТВ ИЗ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ПОКАЗАНО, ЧТО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЭТИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА — ЭТО ЕДИНСТВЕННАЯ ГРУППА ЛЕКАРСТВ, КОТОРЫЕ ДОКАЗАЛИ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА ТИПА А И В У ДЕТЕЙ СТАРШЕ ГОДА ЖИЗНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПРИ ГРИППЕ H5N1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСЕЛЬТАМИВИР, ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ДЕТИ.

16



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории клинической
фармакологии медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного
университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,
тел. (812) 326-0-326

Статья поступила 22.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Грипп — острая инфекционная болезнь дыхательных путей, которая вызывается вирусами гриппа типа А и В и носит эпидемический характер, практически ежегодно приводя к вспышкам и эпидемиям по всему миру, обычно в зимний период. Известно, что приблизительно 15% людей во всем мире заболевают гриппом ежегодно, а при эпидемиях — до 50% [1]. Грипп создает значительную нагрузку на лечебно-профилактические учреждения, особенно на этапе оказания амбулаторной помощи населению. Так, число амбулаторных посещений врача в связи с гриппом составляет в США ежегодно от 6 до 29 на 100 детей, в зависимости от возраста ребенка и исследуемого года [2, 3]. Максимальная заболеваемость острыми респираторными инфекциями среди детей отмечена в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 6 заболеваний, в среднем 4–6 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых — не превышает 2–4 эпизодов на протяжении года [4, 5].

Особенности гриппа у детей

Значение гриппа в детской заболеваемости часто недооценивается. Однако, по экспертным оценкам, каждый год около 30% всех детей дошкольного и школьного возраста заражаются этой инфекцией [6]. При этом у детей, особенно первых лет жизни, грипп протекает со значимыми особенностями. Это связано с тем, что, помимо типичных проявлений болезни (кашель, насморк, лихорадка, интоксикация, головная боль и боль в мышцах, желудочно-кишечные проявления), характерна также высокая частота осложнений [7]. К ним относят: круп (до 5%), пневмонию (9%), острый средний отит, неврологические нарушения (асептический менингит, миелит, синдром Гийена–Барре,

A.S. Kolbin¹, A.B. Ivaniuk¹, A.V. Kharchiov²¹ Saint Petersburg State University² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Oseltamivir in pediatric practices (world's application experience)

THE AUTHORS ANALYZED THE LITERATURE DATA ON OSELTAMIVIR APPLICATION FOR THE FLU PREVENTION AND TREATMENT IN PEDIATRICS, WHICH IS MOST IMPORTANT FOR THE PRACTITIONERS. THEY SHOWED PECULIARITIES OF THE FLU COURSE IN CHILDREN, VULNERABLE GROUPS, MOST OFTEN COMPLICATIONS. AGAINST THIS BACKGROUND, THE APPLICATION OF ETIOTROPIC ANTIFLU MEDICATIONS FROM THE CLASS OF NEURAMINIDASE INHIBITORS BECOMES QUITE URGENT. THEY SHOWED THAT THE ETIOTROPIC MEDICATIONS ARE THE ONLY GROUP OF MEDICATIONS NOW, WHICH PROVED TO BE EFFICIENT AGAINST FLU IN CHILDREN FROM THE VIEWPOINT OF THE EVIDENTIARY MEDICINE. OSELTAMIVIR IS AN EFFICIENT AND SAFE MEDICATION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TYPE A AND B FLU AMONG INFANTS AGED OVER 1, INCLUDING H5N1 FLU.

KEY WORDS: OSELTAMIVIR, NEURAMINIDASE INHIBITORS, CHILDREN.

энцефалит, энцефалопатию, фебрильные судороги, острые психические расстройства), миозит и рабдомиолиз, миокардит, перикардит, синдром токсического шока [8–10]. Выделяют следующие факторы риска, при которых грипп может протекать тяжело и с осложнениями: ранний возраст; хронические болезни легких, в том числе бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, муковисцидоз; состояния, ухудшающие дыхательную деятельность или способность откашливать мокроту; врожденные пороки и болезни сердца; гемоглобинопатии; нарушения метаболизма, в том числе сахарный диабет; хронические болезни почек; иммуносупрессия, в том числе при онкологических болезнях, ВИЧ-инфекции, а также в комбинации с другими видами медикаментозной терапии; состояния, требующие длительного лечения ацетилсалициловой кислотой (например, болезнь Kawasaki).

Известно также, что грипп предрасполагает к заражению пациента бактериальными инфекциями. Так, острый средний отит, который у детей в подавляющем большинстве вызывают бактерии, часто возникает именно после перенесенного гриппа (в 26%) [11].

Частоту гриппа нередко недооценивают. Например, в одном из эпидемиологических исследований при вирусологическом анализе соскобов со слизистой оболочки зева детей с ОРВИ оказалось, что диагноз гриппа был поставлен лишь 17% зараженных этим вирусом детей, лечившихся на дому, и только у 28% детей в стационаре [2].

Длительность выделения вируса у больных детей гораздо больше, чем у взрослых (в среднем 10–14 сут), что делает их опасным источником инфекции для других членов семьи, а также других детей и сотрудников детских и иных учреждений [12].

По данным международных исследовательских групп, частота госпитализации у детей из групп риска составляет приблизительно 500 на 100 000 детей, у детей без факторов риска — 100 на 100 000 [13]. Основной причиной госпитализации является выраженная лихорадка.

При этом для гриппа характерна и достаточно высокая летальность. Так, во время эпидемического сезона 2003/2004 гг. в США от гриппа погибло 153 ребенка, во время сезона 2007/2008 гг. — 72 ребенка [3].

Профилактика и лечение гриппа у детей

В связи с вышеперечисленным становится понятной актуальность проблемы профилактики и лечения гриппа у детей. Не затрагивая подходы по применению вакцинации, фитотерапии, витаминов, закаливания и других мер, остановимся на методах, связанных с применением иммуностимуляторов и этиотропных лекарственных средств.

Теоретические предпосылки для применения иммуностимуляторов достаточно обоснованы и кажутся перспективными. Однако, согласно данным двух проведенных мета-анализов, из всех применяемых иммуностимуляторов (интерфероны, индукторы интерферонов, тимогены, левamisол, *Echinacea purpurea*, прополис, изопринозин), только бактериальные (рибомунил, ИРС 19, бронхомунал и т.д.) можно рекомендовать к применению на основе принципов доказательной медицины. При этом на фоне невысокой эффективности (эффективны у 4 из 10 детей) они обладают высоким профилем безопасности [15, 16].

Второй группой, к которой в последнее время обращено пристальное внимание, являются этиотропные средства. К ним относят ингибиторы нейраминидазы и блокаторы М2-ионных каналов (адамantanы — амантадин и ремантадин). Наиболее перспективными являются ингибиторы нейраминидазы. При этом большинством авторов отмечено, что главными преимуществами ингибиторов нейрами-

нидазы, по сравнению с амантадином и ремантадином, являются активность не только против вирусов гриппа типа А, но и В; низкая частота развития вторичной резистентности и достоверно меньшее количество неблагоприятных эффектов [17]. Действительно, особая проблема при применении амантадина и ремантадина — приобретенная устойчивость вирусов гриппа к этим препаратам. Так, во время эпидемического сезона 2005/2006 гг. в США было обнаружено, что частота устойчивости вируса гриппа типа А к амантадину и ремантадину достигла 92% [18]. Из-за высокого распространения резистентности Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не рекомендует использовать эти средства для профилактики гриппа, пока не будут получены доказательства восстановления чувствительности. Исследования показывают, что устойчивые к этим средствам вирусы появляются уже после 2–3 дней лечения. Их применение для профилактики и лечения гриппа обосновано лишь при доказанной чувствительности к ним циркулирующих штаммов.

К ингибиторам нейраминидазы относятся осельтамивир и занамивир. Эти препараты подавляют высвобождение вируса из зараженных клеток. Внедрение вируса гриппа в клетку происходит в результате связывания гемагглютинина вируса с гликопротеинами на поверхности клетки, содержащими сиаловую кислоту. После проникновения вируса внутрь и синтеза вирусных белков и нуклеиновых кислот новые вирусные частицы скапливаются у поверхности клетки. Вирусная нейраминидаза освобождает вирус от связывающего центра на мембране клетки, давая ему возможность распространяться на другие клетки. Ингибиторы нейраминидазы предотвращают освобождение вируса, а также способствуют агрегации вирусных частиц, связываясь с гликопротеинами слизистых дыхательных путей [19].

В отличие от адамантанов они эффективны как при гриппе А, так и В, а риск развития резистентности при их применении ниже, чем у блокаторов М2-ионных каналов. При этом устойчивые к ингибиторам нейраминидазы штаммы обладают низкой патогенностью [20].

Известно, что осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) — эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В — фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Благодаря такому действию осельтамивир тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа типа А и В из организма.

Применение ингибиторов нейраминидазы является эффективным способом профилактики гриппа у непривитых детей. Препараты этой группы могут назначаться одновременно с инактивированной вакциной для предоставления защиты до тех пор, пока не разовьется иммунный ответ на вакцину. Одновременное назначение живой ослабленной вакцины и противовирусных средств не изучалось и не рекомендуется, так как противовирусные препараты могут помешать размножению вакцинного штамма вируса гриппа. Однако медикаментозная профилактика не должна заменять вакцинацию в группах повышенного риска гриппа [19]. Следует помнить, что при несовпадении вакцинного штамма с эпидемическим эффективность вакцинопрофилактики значительно снижается.

Профилактика гриппа с применением осельтамивира
Медикаментозная профилактика рекомендована у детей во время эпидемий по следующим показаниям:

- защита детей из групп риска, которые были привиты, но недостаточно давно для развития иммунного ответа, особенно если вакцина была введена уже после начала циркуляции вируса;
- защита детей из групп риска, которым противопоказана инактивированная вакцина;
- защита привитых детей из групп риска, если вакцинный штамм не соответствует циркулирующему;
- защита детей с нарушением иммунитета, у которых ответ на инактивированную вакцину может отсутствовать;
- защита непривитых детей, тесно контактирующих с детьми из групп риска;
- контроль вспышек гриппа в изолированном коллективе, например детском учреждении.

Систематический обзор семи рандомизированных контролируемых исследований показал, что профилактическое применение ингибиторов нейраминидазы снижает риск заболевания гриппом на 70–90% [21].

Длительность профилактики зависит от показаний, по которым она проводится [14]:

- у детей из групп риска с противопоказаниями к вакцинации, либо если ожидается плохой эффект на вакцину, либо при расхождении вакцинного штамма и циркулирующего — ежедневно, пока в окружении остаются больные;
- у детей из групп риска, привитых менее чем за две недели до начала эпидемии или после начала циркуляции вируса, длительность профилактики зависит от числа необходимых доз вакцины.

При необходимости двух введений вакцины профилактика должна длиться как минимум шесть недель после первой дозы или две недели после второй (смотря, какой вариант требует более длительного приема). Если необходима только одна доза, профилактика должна длиться две недели после ее введения. Для контроля вспышек в изолированных учреждениях профилактика должна длиться не менее двух недель, при появлении новых случаев — до истечения недели после прекращения вспышки. У лиц, тесно контактирующих с больными, профилактика должна начинаться за два дня до контакта и продолжаться 10 дней [22].

Прием осельтамивира детьми после контакта с больными значительно снижает риск заболеть гриппом: есть данные, что постконтактная профилактика осельтамивиром снижает вероятность развития гриппа на 55–80% [23]. По другим данным, включающим эффективность препарата у детей от 1 до 12 лет, прием осельтамивира после контакта с больным снижает риск заболевания с 24 до 4% [24]. Эта мера уменьшает расходы, связанные с лечением гриппа, временной нетрудоспособностью родителей и, по данным британских исследователей, является фармакоэкономически обоснованной [25].

Лечение гриппа с применением осельтамивира

Применение этиотропных противовирусных средств для лечения гриппа дает наилучшие результаты в первые дни болезни и должно назначаться не позже 48 ч от его начала. Как показал анализ клинических исследований применения ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа, у детей без сопутствующих заболеваний назначение осельтамивира или занамивира уменьшает длительность болезни при неосложненном течении приблизительно на 24–36 ч и ускоряет возвращение к обычной активности в сравнении с плацебо [26–28]. Будучи назначенным в первые 12 ч от начала болезни, лечение может даже

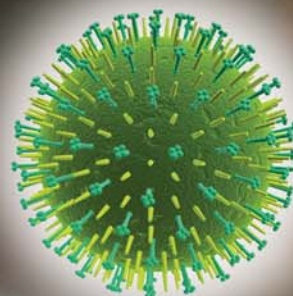
приблизить выздоровление на трое суток [29, 30]. В 2001 г. были опубликованы результаты самого крупного на сегодняшний день многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (США), призванного оценить эффективность, безопасность и переносимость осельтамивира при гриппе у детей [26]. В нем участвовало 695 детей в возрасте от 1 до 12 лет. Критериями включения были: лихорадка не ниже 38°, кашель и насморк в течение не более 48 ч. Участники исследования получали в течение 5 дней осельтамивир в дозе 2 мг/кг два раза в день или плацебо. Основными показателями эффективности служили: время до разрешения болезни, исчезновение кашля и насморка, возвращение к нормальной жизнедеятельности и нормализация температуры. Среди всех участников у 452 (65%) детей был лабораторно доказан грипп. Из них 235 получали плацебо, а 217 — осельтамивир. В результате осельтамивир показал статистически значимое снижение длительности болезни по сравнению с плацебо (101 и 137 ч соответственно, снижение на 26%, 1,5 дня), риска развития острого среднего отита (12 и 21% соответственно, снижение на 44%), частоты осложнений, которые потребовали применения антибиотиков (17 и 28% соответственно, снижение на 40%) [26]. Переносимость осельтамивира в целом была удовлетворительной. Лечение осельтамивиром не влияло на специфический иммунный ответ против вируса гриппа [26]. Масштабное ретроспективное исследование показало снижение риска пневмонии при лечении гриппа осельтамивиром на 53% у детей младше 12 лет. Риск госпитализации по поводу осложнений со стороны респираторного тракта снизился на 91% [31].

На этом фоне данные об эффективности ингибиторов нейраминидазы у детей с хроническими болезнями легких остаются противоречивыми. Это крайне сложная группа пациентов, что связывают с изменением у них функции эпителия, кровотока, дисплазией соединительной ткани, снижением местной иммунологической защиты и т.д. Известно, что мета-анализ рандомизированных исследований не показал статистически значимого эффекта ингибиторов нейраминидазы на течение гриппа у этой категории пациентов [21]. Однако, именно у осельтамивира показали эффективность обнадеживающие. Так, несмотря на то, что лечение осельтамивиром гриппа у детей, страдающих бронхиальной астмой, не показало статистически значимого снижения длительности болезни, оно, тем не менее, снизило риск обострения болезни и улучшило показатели внешнего дыхания [32].

По данным мета-анализа 10 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (в анализ вошли 3564 пациента в возрасте от 13 до 97 лет), осельтамивир вдвое по сравнению с плацебо уменьшал риск осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих антибиотикотерапии (4,6 и 10,3% соответственно) и на 60% — вероятность госпитализации (0,7 и 1,7% соответственно) [33].

Активность ингибиторов нейраминидазы против гриппа В, по данным нескольких исследований, уступает активности против гриппа А (при этом надо помнить, что амантадин и ремантадин на грипп В не действуют) [34, 35]. Есть основания полагать, что осельтамивир более активен к гриппу В, чем занамивир. Сравнительное исследование эффективности осельтамивира и занамивира у детей при гриппе в Японии показало, что их действие на каждый отдельно взятый тип вируса одинаково, хотя осельтамивир лучше действовал на вирус гриппа А (H3N2) [36].

*Единственный в мире
ингибитор
нейраминидазы
вируса гриппа
для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Обеспечивает высокоэффективное лечение гриппа при начале приема в первые двое суток *
- Рекомендован ВОЗ для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
 - сокращает длительность заболевания
- Надежный препарат для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года

Treanor J.J, Hayden F.G, Vrooman P.S, et al. JAMA. 2000; 283: 1016-24

Тамифлю
осельтамивир

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Таблица. Дозирование и длительность применения осельтамивира у детей

Масса тела	Доза, кратность и длительность
Профилактика, рекомендованная доза в течение 10 дней	
≤ 15 кг	30 мг один раз в день
от 15 до 23 кг	45 мг один раз в день
от 23 до 40 кг	60 мг один раз в день
больше 40 кг	75 мг один раз в день
Лечение, рекомендованная доза в течение 5 дней	
≤ 15 кг	30 мг 2 раза в день
от 15 до 23 кг	45 мг 2 раза в день
от 23 до 40 кг	60 мг 2 раза в день
больше 40 кг	75 мг 2 раза в день

В большинстве стран мира осельтамивир одобрен для лечения и профилактики гриппа у детей старше года. У детей младше года данные о его безопасности и эффективности ограничены, однако существующие данные не описывают опасных нежелательных явлений на фоне лечения [37, 38].

ных в пользу повышения рекомендуемой дозировки не получено и утвержденные для профилактики и лечения пандемического гриппа дозы осельтамивира не отличаются от доз, рекомендованных для лечения и профилактики эпидемического гриппа.

20

Пандемический грипп

Ингибиторы нейраминидазы и, в частности осельтамивир, могут сыграть важную роль в лечении и профилактике гриппа H5N1, пандемия которого ожидается в ближайшие 10 лет [19, 39, 40]. Недавние наблюдения подтвердили распространение эпидемии вируса птичьего гриппа А штамма H5N1 как среди домашних, так и диких птиц из Юго-Восточной Азии в Индонезию, Европу и Африку, и ожидается, что этот процесс продолжится. На сентябрь 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано 387 случаев подтвержденного гриппа H5N1 у детей и взрослых по всему миру, при этом летальность составила 63% [41]. Однако для пандемии среди населения необходима способность вируса к передаче от человека человеку, случаев которой пока не зарегистрировано для штамма H5N1.

На сегодняшний день осельтамивир является основным препаратом, рекомендованным ВОЗ для профилактики и лечения пандемического гриппа. Исследования показывают, что лечение осельтамивиром в ранние сроки статистически значимо снижает летальность при гриппе H5N1 [42]. По результатам ограниченного количества наблюдений пандемического гриппа ВОЗ настоятельно рекомендует как можно более раннее лечение осельтамивиром детей с подтвержденным или заподозренным гриппом H5N1 вне пандемической ситуации, а также при семейном контакте с таким больным [43]. В настоящее время продолжается интенсивная подготовка на международном, национальных и местных уровнях к пандемии вирусного штамма H5N1 или другого подтипа; в развитых странах создаются запасы противовирусных препаратов, достаточных для того, чтобы охватить до 55% населения страны. В США эти запасы включают осельтамивир и ремантадин, однако большинство выделенных штаммов чувствительно только к ингибиторам нейраминидазы [44]. Как показывают исследования на животных, эффективная дозировка препаратов при гриппе H5N1 может превышать дозы, используемые при эпидемическом гриппе H1N1 или H3N2 [45]. Тем не менее пока клинических дан-

Безопасность применения осельтамивира

Япония в настоящее время имеет самый большой опыт использования осельтамивира в мире. Так, более чем 80% общего количества осельтамивира, назначаемого во всем мире каждый год, используются в Японии [46]. Согласно данным японских исследователей, осельтамивир характеризуется хорошей переносимостью. Наиболее частыми (14 против 8,5% при плацебо) являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [26, 39, 46]. Осельтамивир хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, системы органов дыхания. Обычно побочные эффекты осельтамивира не требуют отмены терапии и проходят самостоятельно.

Таким образом, в ходе проведенного анализа применения осельтамивира (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при гриппе у детей, можно сделать заключение, что препарат является эффективным и безопасным для профилактики и лечения гриппа у детей старше 1 года. Осельтамивир может быть рекомендован детям как препарат выбора для лечения гриппа, особенно при наличии факторов риска тяжелого или осложненного течения гриппа (независимо от проведения вакцинации); или при тяжелом течении гриппа независимо от наличия факторов риска. Он выпускается в виде капсул 75 мг и порошка для приготовления суспензии 12 мг/мл, принимается независимо от пищи и полностью выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При нарушении функции почек его доза должна снижаться, а при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин требуется уменьшение дозы препарата вдвое.

Дозирование и длительность применения зависят от того, для каких целей применяется средство — для профилактики или лечения (табл.).

При заболевании гриппом в условиях пандемии осельтамивир принимается в обычных дозах в течение 5 дней. В случае развития пневмонии или прогрессирования болезни возможно применение препарата в удвоенной дозе 2 раза в сутки более 5 дней [47].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleming D. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55, № 3. — P. 189–195.
2. Poehling K., Edwards K., Weinberg G. et al. The underrecognized burden of influenza in young children // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 355. — P. 31.
3. Bhat N., Wright J., Broder K. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004 // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 2559.
4. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 178–182.
5. Шаханина И.Л. // *Здравоохранение.* — 1998. — № 9. — С. 169–172.
6. Heikkinen T. Influenza in children // *Acta Paediatr.* — 2006. — № 95. — P. 778–784.
7. Cox N.J., Subbarao K. Influenza // *Lancet.* — 1999. — № 354. — P. 1277–1282.
8. Kim H.W., Brandt C.D., Arrobio J.O. et al. Influenza A and B virus infection in infants and young children during the years 1957–1976 // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — № 109. — P. 464–479.
9. Peltola V., Ziegler T., Ruuskanen O. Influenza A and B Virus Infections in Children // *Infect Dis.* — 2003. — V. 36, № 3. — P. 299–305.
10. Morishima T., Togashi T., Yokota S. et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — № 35. — P. 512–517.
11. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A. et al. Acute otitis media and respiratory virus infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1989. — № 8. — P. 94–99.
12. Heikkinen T., Ruuskanen O., Waris M. et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children // *Am. J. Dis. Child.* — 1991. — № 145. — P. 445–448.
13. Nicholson K.G. Human influenza. In: Textbook of Influenza (1st Edition). Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (Eds), Blackwell Science, Oxford, UK (1998).
14. Fiore A.E., Shay D.K., Haber P. et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007 // *MMWR Recomm. Rep.* — 2007. — № 56. — P. 1.
15. Del-Rio-Navarro B., Espinosa Rosales F., Flenady V. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — V. 18, № 4. — CD004974. Review.
16. Колбин А.С., Харчев А.В. Иммуномодуляторы при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
17. Gubareva L.V., Kaiser L., Hayden F.G. Influenza virus neuraminidase inhibitors // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 827–835.
18. 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.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P. 852–860. — DOI: 10.1542/peds.2007-0224.
20. Makela M.J., Pauksens K., Rostila T. et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study // *J. Infect.* — 2000. — № 40. — P. 42.
21. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2003. — № 326. — P. 1235.
22. 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.
23. Hayden F., 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. — V. 189, № 3. — P. 440–449.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Тамифлю от 09.2008.
25. Sander B., Hayden F.G., Gylmark M. et al. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK // *Pharmacoeconomic.* — 2006. — V. 24, № 4. — P. 373–386.
26. 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.
27. Matheson N.J., Harnden A., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.
28. Иванюк А.Б., Колбин А.С. Использование озельтамивира в педиатрической практике. Систематический обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 34–40.
29. 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.
30. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002–2003 influenza season // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40. — P. 1309.
31. Patrick H., Peters Jr., Moscona A. et al. Study of the Impact of Oseltamivir on the Risk for Pneumonia and Other Outcomes of Influenza, 2000–2005 // *Medscape J. Med.* — 2008. — V. 10, № 6. — P. 131.
32. Sebastian L., Ferrero J., Maria Luz Garcia et al. Oral Oseltamivir Improves Pulmonary Function and Reduces Exacerbation Frequency for Influenza-Infected Children With Asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 225–232.
33. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — № 163. — P. 1667.
34. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M. et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — V. 44, № 2. — P. 197–202.
35. Maki Sato, Reiko Saito, Isamu Sato et al. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, Japan // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2008. — V. 214, № 2. — P. 113–120.
36. Sugaya N., Tamura D., Masahiko Yamazaki, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir against Influenza Virus Infection in Children // *Clinical Infectious Diseases.* — 2008. — № 47. — P. 339–345.
37. Okamoto S., Kamiya I., Kishida K. et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 575–576.
38. Tamura D., Miura T., Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection // *Pediatr. Int.* — 2005. — V. 47, № 4. — P. 484–484(1).
39. Johnston S., Ferrero F., Garcia M. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24, № 3. — P. 225–232.
40. Hayden F.G. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23 (Suppl. 11). — P. 262–269.
41. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_09_10/en/index.html, accessed November 16, 2008.
42. I. Nyoman Kandun, Erna Tresnaningsih, Wilfried H Purba. et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series // *Lancet.* — 2008. — № 372. — P. 744–749.
43. Schunemann H.J., Hill S.R., Kakad M. et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus // *Lancet Infect. Dis.* — 2007. — V. 7, № 1. — P. 21–31.
44. Arnold S., Monto M.D. Antivirals and Influenza: Frequency of Resistance // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008. — № 27. — P. 110–112.
45. Govorkova E.A., Ilushina N.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.
46. Sugaya N., Mitamura K., Hatakeyama S. et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B infection [abstract S18-1]. In: Program and abstracts of the 2nd European Influenza Conference (Malta). Antwerp, Belgium: European Scientific Working Group in Influenza. — 2005. — № 38.
47. De Jong M., Thanh T., Khanh T. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353. — № 25. — P. 2667–2672.