

# Досвід застосування препарату римантадин при лікуванні дітей з грипом та гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються грипоподібним синдромом

**С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко, Л.О. Палатна**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Грип залишається важливою проблемою сучасної медицини, спричиняючи сезонні епідемічні підйоми та пандемії. Щороку в світі трапляється 3–5 млн тяжких випадків грипу та 250–500 тисяч з них закінчується летально. Велика увага у веденні хворих на грип приділяється специфічній противірусній терапії. На меті лікування є зменшення інтенсивності симптомів, скорочення гострого періоду захворювання та попередження ускладнень.

Для специфічної терапії грипу використовують дві основні групи препаратів прямої дії: блокатори М2-рецепторів (римантадин) та інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір).

Метою даного клінічного дослідження було вивчення ефективності та переносимості препарату Ремавір (римантадин виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія) при лікуванні дітей з гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються грипоподібним синдромом та грипом.

Результати дослідження показали, що призначення Ремавіру дітям з підозрілими або підтвердженими випадками грипу скорочує тривалість гострого періоду хвороби, пришвидшує нормалізацію загального стану хворих, попереджає виникнення ускладнень.

**Ключові слова:** грип, грипоподібний синдром, лікування, римантадин.

Грип залишається важливою проблемою сучасної медицини, спричиняючи сезонні епідемічні підйоми та пандемії. Щороку в світі трапляється 3–5 млн тяжких випадків грипу, з яких 250–500 тис. закінчуються летально [10]. Більшу частоту госпіталізацій та несприятливих наслідків зазвичай реєструють серед дітей перших 2 років життя та осіб віком понад 65 років. До груп ризику також належать вагітні та жінки протягом 2 тиж після закінчення вагітності, особи з хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинної, нервової та дихальної систем, гематологічними та ендокринологічними порушеннями, розладами метаболізму, імунodefіцитами, особи, які отримують планову терапію імуносупресивними препаратами або аспірином [5].

Серед трьох відомих типів вірусу грипу (А, В та С) найбільш важливе клінічне та епідеміологічне значення має тип А. Завдяки антигенній мінливості вірус грипу А здатен спричинювати епідемії та пандемії. Остання пандемія 2009–2010 років була зумовлена штамом А/California/7/2009(H1N1)v та призвела до загибелі 284 500 людей [6, 7]. Сьогодні спостерігається сезонна захворюваність, яка асоціюється з циркуляцією двох підтипів вірусу грипу А – А(H1N1) та А(H3N2) і грипу В [5, 12]. Грип В має меншу антигенну мінливість, не спричинює пандемії, виявляється переважно серед дитячого населення і характеризується менш тяжким перебігом, ніж грип А. Повідомлення про грип С поодинокі, вважається, що він частіше перебігає у субклінічній формі і не здатен спричинити епідемічні спалахи [15].

Вірус грипу переважно інфікує епітелій дихальних шляхів, в яких виникають некротизувальний бронхіт, тромбози, інтерстиціальне запалення, утворення гіалінових мембран, а у разі залу-

чення альвеолярного апарату – внутрішньоальвеолярний набряк, крововиливи та запалення. Захворювання часто ускладнюється приєднанням вторинної інфекції у вигляді пневмонії, отиту, синуситу, а також може асоціюватись з енцефалітом, мієлітом, нейропатією, міокардитом, синдромом ДВЗ [6, 9, 16, 21, 24].

Клінічна картина грипу схожа на інші гострі респіраторні захворювання: гострий початок з ураженням респіраторного тракту у вигляді кашлю, нежиті і такими загальними проявами, як лихоманка, підвищена втомлюваність, зниження апетиту, головний біль та біль у м'язах [3, 18, 19, 24]. У період активної циркуляції вірусів грипу за рекомендаціями ВООЗ як грипоподібне (influenza-like illness, ILI) слід розглядати гостре захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , кашлем та триває менше 10 днів. А випадок грипоподібного захворювання, яке потребує госпіталізації, – як тяжку гостру респіраторну інфекцію (severe acute respiratory infections, SARI) [22, 23].

Діагностика грипу здебільшого базується на клініко-епідеміологічних даних. Лабораторну діагностику проводять для епідеміологічного контролю та в складних клінічних випадках, коли уточнення діагнозу необхідне для визначення адекватної тактики ведення пацієнта. Серед лабораторних методів «золотим стандартом» при верифікації діагнозу є ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) та вірусологічне дослідження матеріалу з носа чи ротової частини глотки. Популярний останнім часом швидкий імунохроматографічний тест характеризується високою специфічністю (90–95%), проте помірно чутливістю (10–80%), тому негативний результат цього тесту не може бути підставою для виключення діагнозу грипу [4, 10].

Велику увагу у веденні хворих на грип приділяють специфічній противірусній терапії. Метою лікування є зменшення інтенсивності симптомів та попередження ускладнень. Максимальна ефективність противірусної терапії спостерігається при призначенні противірусного препарату протягом перших 48 год хвороби. Курс терапії у більшості випадків складає 5 днів, проте у разі тяжкого, затяжного перебігу може тривати до 10 днів [4, 8, 13].

Для специфічної терапії грипу використовують дві основні групи препаратів прямої дії: блокатори М2-рецепторів (римантадин, амантадин) та інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір, перамівір) [5, 8, 13, 14].

Блокатори М2-рецепторів ефективні відносно різних вірусів грипу типу А, а також виявляють антиоксидантну дію при грипі, що спричинений вірусом типу В. Механізм противірусної дії римантадину та амантадину зумовлений пригніченням ранньої стадії специфічної репродукції після проникнення вірусу в клітину та до початкової транскрипції РНК. In vitro римантадин інгібує реплікацію усіх трьох виявлених у людини антигенних підтипів (H1N1, H2N2, H3N3) вірусу грипу А. На сьогоднішній день невідомо, наскільки пов'язана клінічна ефективність цих препаратів з концентрацією у крові та in vitro чутливістю вірусів [8, 14, 25].

Гендерна структура пацієнтів

| Стать, n (%) |           | Вік, роки (медіана/мінімум-максимум) |
|--------------|-----------|--------------------------------------|
| чоловіча     | жіноча    |                                      |
| 13 (65,0%)   | 7 (35,0%) | 4,00 (1,04-9,01)                     |

Таблиця 2

Частота основних клінічних симптомів на момент госпіталізації

| Інтоксикація, n (%) | Лихоманка, n (%) | Гіперемія ротоглотки, n (%) | Кашель, n (%) | Закладеність носа, n (%) |
|---------------------|------------------|-----------------------------|---------------|--------------------------|
| 18 (90,0%)          | 20 (100%)        | 20 (100%)                   | 20 (100%)     | 15 (75,0%)               |

Таблиця 3

Динаміка клінічних симптомів захворювання у балах (M±SD)

| Симптом                          | День      |           |           |           |           |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                  | 1-й       | 2-й       | 3-й       | 4-й       | 5-й       |
| Інтоксикація                     | 1,55±0,83 | 1,10±0,79 | 0,55±0,60 | 0,30±0,47 | 0,00      |
| Лихоманка                        | 2,30±0,80 | 1,55±0,69 | 0,90±0,85 | 0,30±0,47 | 0,00      |
| Гіперемія ротової частини глотки | 1,65±0,67 | 1,35±0,59 | 0,55±0,51 | 0,25±0,44 | 0,00      |
| Кашель                           | 2,50±0,51 | 2,40±0,60 | 1,70±0,47 | 1,25±0,64 | 1,00±0,73 |
| Закладеність носа                | 1,35±0,99 | 1,90±0,72 | 1,50±0,51 | 1,10±0,64 | 0,70±0,66 |

Римантадин максимально ефективний у перші 48 год захворювання і рекомендований до застосування за появи перших симптомів грипу чи грипозподібних станів. Його застосування значно скорочує тривалість гострого періоду ГРІ та грипу. Ефективність римантадину доведена за неускладненого перебігу хвороби, а також у пацієнтів із груп ризику щодо виникнення ускладнень [17].

Римантадин також може бути застосований і для профілактики грипу у вже щеплених пацієнтів, оскільки імунна відповідь формується тільки через 10–14 днів після проведеної вакцинації. Тому доцільно вживати римантадин протягом зазначеного періоду часу [1, 17].

Інгібітори нейрамінідази специфічно пригнічують активність цього ферменту, порушуючи механізм виходу вірусів з інфікованої клітини та їхнє проникнення в клітини епітелію дихальних шляхів [5, 8].

**Мета клінічного дослідження:** вивчення ефективності та переносимості препарату Ремавір (римантадин виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія) при лікуванні дітей з гострими респіраторними інфекціями (ГРІ) та грипом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане клінічне дослідження проводили як відкрите, проспективне. У дослідження включали дітей від 1 до 18 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу ГРІ у період сезонної активності грипу. Усім хворим призначали стандартну симптоматичну терапію, яка регламентувалась чинними локальними протоколами, затвердженими у клініці. У якості етіотропного засобу дітям з ГРІ, що клінічно відповідали грипу, та грипом призначали препарат Ремавір (римантадин) у віковій дозі згідно з інструкцією до використання. Дітям віком від 1 до 7 років призначали Ремавір порошок дозований 20 мг/ 1 доза пакетик 1 г, понад 7 років – Ремавір таблетки 50 мг. Тривалість курсу лікування складала 5 днів.

У хворих проводили оцінювання загальних симптомів (млявість, зниження апетиту, лихоманка), катаральних (гіперемія слизової оболонки ротової частини глотки) та проявів респіраторного синдрому (утруднення носового дихання, частота кашлю). Інтенсивність клінічних симптомів оцінювали напівкількісно за 4-бальною шкалою. Симптоми інтоксикації (млявість, зниження апетиту) визначали за суб'єктивною оцінкою пацієнта/батьків: 0 – симптом відсутній; 1 – симптом проявляється незначно; 2 – помірно; 3 – значно виражений. Гіперемія слизової оболонки ротової частини глотки: 0 – відсутня, 1 – незначна, 2 – помірна, 3 –

значно виражена. Температура тіла: 0 – ≤37,0°C; 1 – 37,1–38,0°C; 2 – 38,1–39,0°C; 3 – > 39,0°C. Закладеність носа: 0 – носове дихання не порушене; 1 – не порушує повсякденну активність, періодично потребує туалету носових ходів; 2 – періодично порушує повсякденну активність, полегшується без використання судинозвужувальних крапель; 3 – порушує повсякденну активність, потребує використання судинозвужувальних крапель. Кашель: 0 – відсутній; 1 – зрідка, позиційний; 2 – нечастий, протягом доби; 3 – частий, порушує повсякденну активність, сон. Реєстрацію симптомів проводили щоденно протягом 5 днів.

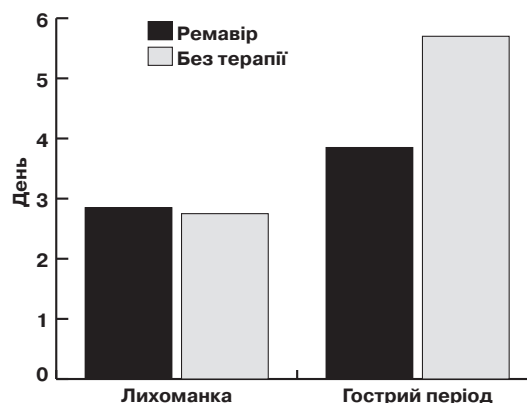
Специфічну діагностику грипу виконували усім пацієнтам, яких залучали у дослідження. Для діагностики використовували імунохроматографічний тест на віруси грипу А та В.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було обстежено 20 дітей віком від 16 міс до 9 років (табл. 1). Серед обстежених пацієнтів переважали хлопчики.

У дослідження залучали пацієнтів, тривалість лихоманки у яких на момент госпіталізації не перевищувала 24 год. У всіх хворих (100%) тяжкість захворювання оцінювали як середню. Жоден з пацієнтів не був щеплений проти грипу.

У хворих на момент госпіталізації спостерігались симптоми інтоксикації (млявість, зниження апетиту, лихоманка) та прояви респіраторного захворювання (табл. 2).



Тривалість лихоманки та гострого періоду при різних методах терапії

Кашель, підвищення температури тіла та катаральні явища (гіперемія слизової оболонки ротової частини глотки) відзначали у всіх (100%) пацієнтів. У 95,0% кашель під час госпіталізації мав непродуктивний характер. У більшості дітей (55,0%) підвищення температури тіла було у межах 39 °С, у 42,9% – перевищувало 39 °С. Симптоми інтоксикації (млявість, сонливість, порушення апетиту) під час госпіталізації спостерігались у переважної більшості пацієнтів (90,0%). У більшості хворих ці симптоми були виражені незначно або помірно. Назальні симптоми відзначали під час госпіталізації у 75,0% хворих, вони характеризувались порушенням носового дихання та нерясними серозними виділеннями.

У всіх пацієнтів на підставі клініко-епідеміологічних даних прояви ГРІ розцінювали як випадок, підозрілий на грип. Під час обстеження за допомогою експрес-тесту у 3 пацієнтів діагноз грипу був уточнений. У випадках негативного результату лабораторного тесту на грип діагноз захворювання встановлювали на основі клініки і курс лікування препаратом Ремавір не переривали, він тривав протягом 5 днів.

У всіх (100%) пацієнтів на тлі лікування спостерігалась позитивна динаміка захворювання і всі були виписані зі стаціонару у задовільному стані. Перебіг захворювання у них був без ускладнень. У табл. 3 представлені показники вираженості окремих симптомів протягом періоду лікування.

Симптоми інтоксикації, підвищення температури тіла та катаральні прояви були максимально виражені у перший день лікування і з другого дня мали суттєву динаміку до зниження. На 5-й день у всіх пацієнтів температура тіла нормалізувалась, поведінка та апетит не відрізнялись від звичайного стану до захворювання, зникли катаральні явища. Прояви кашлю протягом перших двох діб спостереження практично не змінювались, але з третьої доби відзначали помітне зменшення кашлю. На момент закінчення лікування (5-й день) у 15 (75,0%) хворих спостерігались симптоми кашлю, інтенсивність їх була незначною (1 бал). Назальні симптоми на другу добу лікування посилювались порівняно з початковим рівнем, проте з третьої доби відзначали стійку тенденцію до нормалізації. На 5-й день лікування симптоми порушення носового дихання зберігались у 12 (60,0%) дітей. В усіх хворих вони були виражені незначно (у межах 1 бала).

Тривалість лихоманки становила  $2,85 \pm 0,93$  дня. Порушення стану (млявість, сонливість) у хворих зберігалось  $2,45 \pm 1,36$  дня, катаральні явища –  $2,75 \pm 0,91$  дня. Кашель та утруднення носового дихання зберігались у більшості пацієнтів (75% та 60% відповідно) на момент закінчення дослідження. Вира-

женість цих симптомів у всіх випадках була незначною (1 бал). Загальна тривалість гострого періоду захворювання (від початку лікування до першого дня, коли у пацієнтів нормалізувалась температура тіла, поведінка та були відсутні/незначні респіраторні симптоми) становила на фоні застосування Ремавіру  $3,85 \pm 0,93$  дня.

Ми порівняли динаміку клінічних симптомів з опублікованими в літературі даними (малюнок). Так, за даними авторів, тривалість лихоманки у дітей з грипом, які не отримують специфічне лікування, складає 2,6–2,9 дня, що практично не відрізняється від нашого результату (2,85 дня) [2, 11, 20]. Це узгоджується з попередніми дослідженнями ефективності римантадину, в яких було встановлено, що, на відміну від дорослої популяції, у дітей тривалість лихоманки суттєво не змінюється [20]. У той самий час, тривалість гострого періоду при грипі на фоні лікування Ремавіром була меншою, ніж у дітей без етіотропної терапії (3,85 проти 5,7 дня) [11]. Скорочення цього терміну можливо як за рахунок загальних проявів (млявість, сонливість), так і респіраторної симптоматики. Проте, за даними Galveo та співавторів (2008), римантадин у дітей при грипі суттєво впливав тільки на тривалість порушень поведінки (млявість) і практично не змінював динаміку респіраторних проявів [2].

Таким чином, призначення Ремавіру у дітей з підозрілими або підтвердженими випадками грипу скорочує тривалість гострого періоду хвороби та пришвидшує нормалізацію загального стану хворих.

У нашому спостереженні у пацієнтів, які отримували специфічну терапію Ремавіром, у всіх випадках перебіг захворювання був без ускладнень, побічних явищ під час лікування виявлено не було. Переносимість препарату Ремавір порошок дозований 20 мг/1 доза пакетик 1 г та Ремавір таблетки 50 мг була високою.

## ВИСНОВКИ

1. Ремавір є ефективним засобом при грипі та ГРІ.
2. Ремавір – максимально ефективний у перші 48 год захворювання і рекомендований до застосування при появі перших симптомів грипу або грипозоподібних станів.
3. Ремавір значно скорочує (на 67,5%) тривалість гострого періоду ГРІ та грипу.
4. Ремавір є безпечним засобом лікування ГРІ та грипу у дітей, починаючи з 1-го року життя.
5. Застосування Ремавіру попереджає розвиток ускладнень захворювання (отит, бронхіт, міокардит, пневмонія).

## Experience with rimantadine for influenza and acute respiratory infections in children, accompanied by flu-like syndrome Kramarov S.O., Yevtushenko V.V., Palatnaya L.A.

Influenza remains an important problem of modern medicine causing the seasonal epidemic and pandemic outbreaks. Every year in the world happen to 3-5 million cases of severe influenza and 250 000–500 000 of them are fatal. Antivirals take significant place in treatment of patients with influenza. The aim of antiviral therapy is reducing symptoms intensity, shortening of acute period and preventing of complications.

Antiviral medicines that are used to treat the influenza include M2 receptor blockers (rimantadine) and neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir).

The aim of this study was to investigate efficacy and tolerability of Remavir (rimantadine produced by "Olaynfarm" Latvia) in the treatment of acute respiratory infections accompanied by flu-like syndrome and flu in children.

The results showed that administration of Remavir in children with suspected or confirmed cases of influenza reduces duration of disease symptoms, accelerates normalization of the general condition of patients and prevents complications.

**Keywords:** influenza, flu-like syndrome, treatment, rimantadine.

## Опыт применения препарата римантадин при лечении детей с гриппом и острыми респираторными инфекциями, сопровождающимися гриппоподобным синдромом С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко, Л.А. Палатная

Грипп остается важной проблемой современной медицины, вызывая сезонные эпидемические подъемы и пандемии. Ежегодно в мире отмечается 3-5 млн тяжелых случаев гриппа и 250 000–500 000 из них заканчиваются летально. Большое внимание при ведении больных гриппом уделяется специфической противовирусной терапии. Целью лечения является уменьшение интенсивности симптомов, сокращение острого периода заболевания и предупреждение осложнений.

Для специфической терапии гриппа используются две основные группы препаратов прямого действия: блокаторы M2 рецепторов (римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир).

Целью данного клинического исследования было изучение эффективности и переносимости препарата Ремавир (римантадин производства АО «Олайнфарм», Латвия) при лечении детей с острыми респираторными инфекциями, сопровождающихся гриппоподобным синдромом и гриппом. Результаты исследования показали, что назначение Ремавира детям с подозрительными или подтвержденными случаями гриппа сокращает продолжительность острого периода болезни, ускоряет нормализацию общего состояния больных, предупреждает возникновение осложнений.

**Ключевые слова:** грипп, гриппоподобный синдром, лечение, римантадин.

Сведения об авторах

**Крамарев Сергей Александрович** – Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, 01119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-65

**Евтушенко Виталий Вячеславович** – Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, 01119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-65

**Палатная Людмила Александровна** – Кафедра детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, 01119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зінчук О.М., Зубач О.О. Особливості ранньої діагностики, етіотропної терапії та хіміопрофілактики грипу // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1.
2. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly// Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – Issue 1. – Art. No.: CD002745. DOI: 10.1002/14651858. CD002745.pub2.
3. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? // JAMA. – 2005. – V. 293 (8). – P. 987–997.
4. CDC. Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests. Cdc. 2013;(1):1. Available at: [http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician\\_guidance\\_ridt.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm). Accessed October 25, 2015.
5. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinician.pdf>. Accessed October 25, 2015.
6. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study// Lancet Infect Dis. – 2012. – V. 12 (9). – P. 687–95. doi:10.1016/S1473-3099(12)70121-4.
7. Fineberg HV. Pandemic preparedness and response—lessons from the H1N1 influenza of 2009 // N Engl J Med. – 2014. – V. 370 (14). – P. 1335–42. doi: 10.1056/NEJMr1208802.
8. Fiore AE, Fry A, Sha D et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm. Rep. – 2011. – V. 60 (1). – P. 1–24.
9. Guarnier J, Paddock CD, Shieh W-J, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season // Clin Infect Dis. – 2006. – V. 43 (2). – P. 132–40. doi:10.1086/505122.
10. Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2009. – V. 48 (8). – P. 1003–1032.
11. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial // Clin Infect Dis. – 2010. – V. 51 (8). – P. 887–94. doi:10.1086/656408.
12. Influenza (Seasonal) World Health Organization. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en>. Accessed: October 21, 2015.
13. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review // Lancet. – 2006. – V. 367. – P. 303–313.
14. Kable S. Proposal for the Inclusion of Amantadine and Rimantadine // Who. – 2009; (March). – P. 1–42.
15. Matsuzaki Y, Abiko C, Mizuta K, et al. A nationwide epidemic of influenza C virus infection in Japan in 2004 // J Clin Microbiol. – 2007. – V. 45 (3). – P. 783–8.
16. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza // Int J Infect Dis. – 2012. – V. 16(5). – P. 321–31. doi:10.1016/j.ijid.2012.01.003.
17. Nicholson K.G. Use of antivirals in influenza in the elderly: prophylaxis and therapy // Gerontology. – 1996. – V. 42. – P. 280–289.
18. Punpanich W, Chotpitayapunonh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza // Int J Infect Dis. – 2012. – V. 16 (10). – P. 714–e723. doi: 10.1016/j.ijid.2012.05.1025.
19. Рауль К, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Echinaforce Hotdrink versus Oseltamivir in Influenza: A randomized, double-blind, double dummy, multicenter, non-inferiority clinical trial // Curr Ther Res. – 2015. – V. 77. – P. 66–72. doi:10.1016/j.curtheres.2015.04.001.
20. Sato M, Saito R, Sato I, 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. doi: 10.1620/tjem.214.113.
21. Van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza – pathogenesis and clinical implications // Crit Care. – 2010. – V. 14 (2). – P. 219. doi:10.1186/cc8893.
22. WHO Performance of case definitions used for influenza surveillance among hospitalized patients in a rural area of India. Available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/11/12-108837/en/>. Accessed October 21, 2015.
23. WHO WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. Available at: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/ili\\_sari\\_surveillance\\_case\\_definition/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/). Accessed October 21, 2015.
24. Особливості клінічної картини та лікування грипу А/Н1N1 California 2009 у дітей / С.О. Крамарев, Р.О. Моїсеєнко, І.В. Шпак та ін. // Сучасна педіатрія. – 2010. – № 2. – С. 33–36.
25. ПЕМАВІР, інструкція, застосування препарату ПЕМАВІР Таблетки по 50 мг № 20 (10x2). (n.d.). Retrieved October 26, 2015, from <http://moz-docs.kiev.ua/likiview.php?id=3952>.

Статья поступила в редакцию 19.11.2015