

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Несмотря на многочисленные мероприятия, усилия здравоохранения и научные достижения, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп по-прежнему остаются плохо контролируемыми заболеваниями. Это обусловлено полиэтиологичностью вирусов, смешанным характером инфекций, отсутствием специфической терапии, за исключением вакцинации против гриппа, изменчивостью антигенных свойств вирусов, высокой контагиозностью и развивающейся резистентностью к противовирусным препаратам.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, комбинированная терапия, ТераФлю.

N.G. BERDNIKOVA, PhD in medicine, I.M. Sechenov Moscow Medical University I.M. I.V. Davydovsky City Clinical Hospital I.B. of the Moscow Department of Health

COMBINATION THERAPY FOR ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS FROM THE PERSPECTIVE OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST
Despite numerous activities, healthcare efforts and scientific advances, acute respiratory viral infections (ARVIs) and influenza remain poorly controlled diseases. This is due to the polyethyologicity of viruses, the mixed nature of infections, the lack of specific therapy, except for vaccination against the flu, virus antigenic variation, high contagiousness and development of anti-viral drug resistance.

Keywords: acute respiratory viral infection, combination therapy, Theraflu.

Ежегодно, по данным ВОЗ, каждый взрослый человек в среднем заболевает ОРВИ 2–4 раза в год, школьник – 4–5 раз, дошкольники – до 6 раз, а ребенок первого года жизни имеет от 2 до 12 эпизодов респираторной инфекции. Ежегодно ОРВИ вызывают временную нетрудоспособность у 20% жителей России (2/3 приходится на детский возраст) [1, 2]. Во всех странах экономические составляющие заболеваемости ОРВИ характеризуются прежде всего непрямыми затратами, которые включают затраты, связанные с отсутствием на рабочем месте работника по причине болезни или в связи с уходом за больным, экономическими потерями, обусловленными снижением производительности труда, потерями, связанными с преждевременным наступлением смерти. Прямые затраты включают расходы на оказание медицинской помощи, содержание в ЛПУ или стационарное лечение, медикаментозное лечение, лабораторно-инструментальные исследования и т.д. Увеличение прямых затрат также связано с несвоевременной и нерациональной терапией ОРВИ, необоснованным использованием антибиотиков, а также рисками возникновения нежелательных лекарственных реакций и нередко необходимостью в медикаментозных мероприятиях для их устранения. Так, в 2014 г. в РФ на долю ОРВИ и гриппа приходилось 40% суммарной длительности листов нетрудоспособности, при этом экономический ущерб составлял почти 400 млрд руб. в год (от острой инфекции

верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации и гриппа ущерб составил 376,93 млрд руб.), а в 2015 г. ущерб превысил 450 млрд руб. в год, что определяет стабильное 1-е место экономических потерь с 2005 г. [1, 2]. Проблема значительного социально-экономического ущерба от всего комплекса респираторных инфекций обусловлена не столько вспышками гриппа, сколько высокой заболеваемостью другими ОРВИ в течение всего года, затрагивающими большую часть жителей мегаполиса, которые наиболее подвержены простудным заболеваниям.

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, а также смешанные инфекции. Грипп, для которого характерно более тяжелое течение и развитие серьезных осложнений, выделяют из общей рубрики ОРВИ. Чаще всего ОРВИ вызываются риновирусной инфекцией, при этом ее этиологическое значение возрастает в осенне-зимний период до 80%. Заболеваемость риносинцитиальной вирусной инфекцией невысока и не связана с сезонностью. На долю гриппа приходится лишь 5–15% случаев ОРВИ с преимущественным пиком заболеваемости в зимние месяцы [3, 4]. Следует отметить, что этиологическая структура непостоянна и может меняться от сезона к сезону. В РФ в целом эпидсезон гриппа и ОРВИ 2016–2017 гг. характеризовался умеренной интенсивностью и длительностью эпидемического

подъема заболеваемости, отсутствием тяжелых форм у привитых против гриппа лиц, а также невысокой летальностью, обусловленной в основном поздним обращением за медицинской помощью и наличием сопутствующих хронических заболеваний, определяющих тяжесть заболевания. Сдерживанию интенсивности распространения заболеваний гриппом и ОРВИ способствует своевременное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий. В ходе подготовки к эпидемическому сезону 2015–2016 гг. в целом по России было привито более 44,9 млн человек, что составило 31,3% от общей численности населения страны, что значительно превысило охват населения по сравнению с предыдущими годами, когда вакцинопрофилактика не превышала 10–12% [5].

Возбудители ОРВИ обладают высоким сродством к слизистой оболочке верхних дыхательных путей. После проникновения вирусных возбудителей в клетки эпителия респираторного тракта происходит их репликация и развитие локальной воспалительной реакции. Затем всасывание в системный кровоток продуктов воспаления и клеточного распада приводит к системным токсическим проявлениям. В результате этих процессов развивается типичный для ОРВИ симптомокомплекс. Вместе с тем имеют место системные проявления: лихорадка, головная боль, слабость, адинамия, миалгии, артралгии – и местные проявления: ринорея, кашель, боли или першение в горле, осиплость голоса и др. (табл.). То, что не все симптомы развиваются в каждом случае простуды, не противоречит представлению об ОРВИ как о мульти-симптомном заболевании. Выраженность отдельных симптомов и тяжесть течения во многом зависит от типа вируса. При этом изолированное развитие какого-либо симптома (например, только тонзиллофарингит или только заложенность носа) ставит под сомнение диагноз «простуда».

В 2014 г. в РФ на долю ОРВИ и гриппа приходилось 40% суммарной длительности листов нетрудоспособности, при этом экономический ущерб составлял почти 400 млрд руб. в год

Большинство заболевших ОРВИ в легкой форме к врачу не обращаются и продолжают ходить на работу и вести обычный образ жизни. Относительная доброкачественность и кратковременность течения заболевания способствуют самолечению народными и/или безрецептурными средствами, поэтому больные не обращаются за медицинской помощью, в связи с чем уровень истинной заболеваемости ОРВИ остается неизвестным. Длительность неосложненной ОРВИ составляет 1–1,5 недели, однако промедление и отсутствие адекватного лечения с первых часов/дней заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений, особенно у пациентов с коморбидностью. Бактериальные суперинфекции являются частым следствием ОРВИ, в связи с чем вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и некоторые другие

Таблица. Дифференциальная диагностика ОРВИ и гриппа

Клинические характеристики	ОРВИ	Грипп
лихорадка	Т 37,5 °С, редко 38 °С	Внезапное повышение Т > 38 °С
головная боль	нет или умеренная	выраженная
миалгия/артралгия	нет или умеренная	выраженная
интоксикация	слабая	выраженная
слабость	нет или умеренная	выраженная
поражение респираторного тракта	трахеит, сухость, першение в горле, гиперемия зева	ринит, ларингит, гиперемия зева
боль в горле	часто	часто
ринорея	умеренная	резко выраженная
кашель	не выражен	часто, непродуктивный
боль в глазах	слезотечение	боль/резь в глазах, светобоязнь, жжение
конъюнктивит	часто	часто
продолжительность	5–10 дней	до 10 дней
осложнения	острый отит/синусит	острый бронхит/пневмония

вирусные агенты определяют заболеваемость пневмонией, риносинуситом и средним отитом. Также вирусное поражение дыхательных путей зачастую приводит к обострению хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ и БА), что нередко является причиной госпитализации этих пациентов. Возможны осложнения со стороны верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью печени и почек, у пациентов с онкологическими заболеваниями и/или на фоне лучевой или полихимиотерапии, т.е. у иммунокомпрометированных пациентов. Грипп характеризуется труднопредсказуемым течением и быстроразвивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмонии различного генеза, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, острая циркуляторная недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, менингит, энцефалит и др.). Обычно вирусные (гриппозные) или вирусно-бактериальные пневмонии имеют тяжелое течение, сопровождаются деструкцией и нередко являются причиной летального исхода. Постгриппозные бактериальные пневмонии развиваются через одну-две недели и имеют более благоприятный прогноз. Еще одним осложнением вирусной инфекции является развитие острого или обострение хронического риносинусита или среднего отита. На бактериальную этиологию заболевания будут указывать сохраняющиеся симптомы более 7 дней, что является показанием к проведению антибактериальной терапии.

Профилактика заболеваемости и фармакотерапия вирусных инфекций – это комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, сокращение периода болезни и предупреждение осложнений при ОРВИ и гриппе. Важная роль отводится комплексу санитарно-оздоровительных мероприятий, применению специфической профилактики (вакцинация) и использованию препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммунокорректоры, адаптогены, поливитамины). Одним из важнейших способов эффективного предотвращения распространения инфекций воздушно-капельным механизмом является стимуляция специфической и неспецифической резистентности организма. Специфический иммунитет возможно получить только в отношении вируса гриппа с помощью вакцинации. Однако, несмотря на прилагаемые усилия, эффективность вакцинопрофилактики весьма варьирует в зависимости от охвата населения, возраста, общего состояния здоровья вакцинируемых. Наиболее уязвимы для вирусов лица крайних возрастных групп, пациенты с коморбидностью, вторичной иммуносупрессией, хроническими бронхолегочными заболеваниями и лор-патологией. Профилактика риновирусной инфекции путем вакцинации не осуществляется, при этом заболеваемость значительно превышает заболеваемость гриппа, что заставляет искать другие, неспецифические методы. Несмотря на рост количества противовирусных средств и иммуномодуляторов, рекомендованных для профилактики и лечения ОРВИ, почти всегда они используются в период развития симптомов и – крайне редко – для экстренной профилактики [6,7].

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, а также смешанные инфекции

Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. При появлении типичных симптомов гриппа или ОРВИ уже в первые 24–48 ч необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной терапии (противовирусные препараты, интерфероны и их индукторы), наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты). Сегодня в нашем арсенале имеется целый ряд этиотропных средств, которые действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки. К этим механизмам относятся: подавление внеклеточных вирионов, предотвращение проникновения вируса внутрь клетки, ингибирование процессов репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [1, 4, 8]. Регистрация ЛС и длительный опыт применения не всегда служит убедительным доводом в пользу его высокой эффективности и

дальнейшего применения. Несмотря на отечественные рекомендации и методические указания по лечению ОРВИ и гриппа в РФ, количество противовирусных препаратов, прошедших многоцентровые клинические исследования и рекомендованных во всем мире к практическому применению, крайне ограничено. К данным препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), блокаторы М2-белка вируса гриппа А (римантадин).

Одним из важнейших способов эффективного предотвращения распространения инфекций воздушно-капельным механизмом является стимуляция специфической и неспецифической резистентности организма

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) – активны в отношении вируса гриппа А и В. Хорошо известно об исследованиях эффективности и безопасности этих препаратов, а также о высоком уровне доказательности, что позволило включить их во все международные и отечественные рекомендации по лечению гриппа. Однако дальнейшие наблюдения принесли некоторые разочарования. Так, в Кокрейновском обзоре – 2015 продемонстрировано, что оба лекарства сокращали продолжительность симптомов гриппоподобного заболевания менее чем на один день, осельтамивир не влиял на число госпитализаций, а сообщения о влиянии на пневмонии и другие осложнения гриппа были ненадежны [10]. Крупный метаанализ, включающий 74 исследования (2012 г.), свидетельствует, что пероральный прием осельтамивира и назначение занамивира в ингаляции могут обеспечивать несколько более лучшие результаты лечения в сопоставлении с отсутствием лечения гриппа [11].

В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания. В качестве симптоматической терапии используются несколько классов лекарственных средств: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины [4]. Наличие в аптечной сети комбинированных препаратов для симптоматического лечения ОРВИ и гриппа облегчает жизнь врачам, провизорам и пациентам. Разнообразие симптомов ОРВИ определяет обширность списка симптоматических средств. С одной стороны, отсутствует необходимость лечить какой-либо отдельный симптом ОРВИ, с другой – назначение большого количества препаратов приводит к полипрагмазии, неудобству, психологическому дискомфорту со стороны пациента, дополнительным финансовым затратам и, как следствие, потере комплаенса.

Лихорадка, головная боль, артралгия и миалгии при ОРВИ требуют применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые наряду с жаропонижающим действием обладают анальгетиче-

ским эффектом. Назначая жаропонижающие средства, необходимо учитывать, что лихорадка до определенного момента является защитно-приспособительной реакцией: при температуре 37,5–38 °С более эффективно протекает противовирусный иммунный ответ и подавление репликации вирусов. Если температура повышается более 38 °С, то лихорадка становится фактором эндогенного повреждения организма. В такой ситуации, а также при выраженных головной боли, артралгии, миалгии и у пациентов с коморбидностью требуется незамедлительное назначение анальгетиков/антипиретиков. При выборе такого препарата следует руководствоваться следующими критериями: быстротой и длительностью действия, безопасностью и эффективным уменьшением боли и температуры. Наилучшим образом этим качествам отвечает ибупрофен и парацетамол. Ибупрофен является классическим неселективным ингибитором циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) на периферическом уровне. У парацетамола выраженное анальгетическое действие связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и влиять на центр боли и терморегуляции в гипоталамусе. Отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1 определяет незначительные риски ulcerогенного действия и диспепсии. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и других групп НПВП, парацетамол не провоцирует бронхоспастические реакции у предрасположенных пациентов (аспириновый вариант БА). В отличие от метамизола парацетамол не обладает гепатотоксическим действием и не имеет таких побочных эффектов, как агранулоцитоз, апластическая анемия [12,13].

Известным фактом является повышение уровня гистамина при вирусных инфекциях до значений, характерных для аллергических заболеваний. Гистамин является медиатором не только аллергического, но и инфекционного воспаления, что служит обоснованием для использования антигистаминных препаратов, уменьшающих отек тканей. В качестве средства выбора следует отдавать предпочтение селективным препаратам второго поколения, т.к. они не обладают седативным эффектом, не влияют на реологию слизи, не сгущают мокроту, к ним медленнее развивается тахифилаксия и их можно безопасно использовать у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, глаукомой и аденомой предстательной железы [13].

Комбинированные симптоматические средства позволяют существенно упростить процесс самолечения – одна таблетка, капсула или пакетик против всех основных симптомов болезни. В состав комбинированных препаратов для симптоматической терапии ОРВИ и гриппа могут входить следующие компоненты: анальгетик/антипиретик, деконгестант, антигистаминное средство, аскорбиновая кислота, кофеин, противокашлевое средство. Компоненты подобраны таким образом, чтобы устранить практически все симптомы ОРВИ – лихорадку, заложенность носа, ринорею, неприятные ощущения в носоглотке и гортани, кашель, слабость. Тем не менее

любая схема лечения заболевания должна быть оценена с позиций необходимости, эффективности и безопасности. Учитывая безрецептурный отпуск таких препаратов, фармацевты и работники аптеки должны быть уверены в рациональности фиксированных комбинаций, что позволит им осуществлять безопасное консультирование посетителей аптек. Кроме удобства применения, комбинированные препараты обладают более низкой стоимостью, чем набор различных лекарственных средств. Одной из наиболее удачных линеек в данной группе являются препараты ТераФлю: ТераФлю от гриппа и простуды, ТераФлю Экстра, ТераФлю ЭкстраТаб. Компонентами

В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания


ТераФлю от гриппа и простуды Лимон являются парацетамол 325 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг, фенирамина малеат 20 мг, аскорбиновая кислота 50 мг. Помимо основных симптоматических препаратов, таких как парацетамол, фенирамин и фенилэфрин, дополнительное включение в состав аскорбиновой кислоты позволяет стимулировать выработку эндогенного интерферона, компенсировать влияние оксидативного стресса и оказывать иммуномодулирующие эффекты [14]. Также аскорбиновая кислота обеспечивает ангиопротективный эффект, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление. Как и у любого лекарственного средства, у ТераФлю существуют противопоказания и риски возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий. Однако непродолжительный прием препарата 2–3 раза в день после еды в течение 3 дней существенно уменьшает возможности возникновения нежелательных эффектов. На сегодняшний день комбинированный препарат ТераФлю от гриппа и простуды выпускается в виде порошка со вкусом лимона и вкусом лесных ягод. Растворимые формы лекарственных препаратов (порошки) имеют существенные преимущества в случаях возникновения проблем с проглатыванием больших таблеток или капсул. Таким образом, комбинированный препарат ТераФлю с учетом его состава может применяться в качестве универсального симптоматического и этиотропного лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, насморком, заложенностью носа. Один пакетик ТераФлю Экстра Лимон содержит парацетамол 650 мг, фенирамина малеат 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг. Комбинированное средство, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами, оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, сосудосуживающее действие, устраняет симптомы простуды, а также сужает сосуды носа, устраняет отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки. ТераФлю® Экстра выпускает-

ся в виде порошка с ароматами «Лимон» и «Яблоко и Корица». Кроме того, препарат выпускается и в виде таблеток. Каждая таблетка ТераФлю® ЭкстраТаб содержит парацетамол 650,0 мг, хлорфенамина малеат 4,0 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10,0 мг. Действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами.

Комбинированный препарат ТераФлю с учетом его состава может применяться в качестве универсального симптоматического и этиотропного лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, насморком, заложенностью носа

Парацетамол оказывает жаропонижающее действие, блокируя циклооксигеназу преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Парацетамол не влияет на синтез простагландинов в периферических тканях, не оказывая,

таким образом, отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка Na⁺ и воды) и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Фенилэфрин – альфа-адреномиметик, суживает сосуды, устраняет отечность и гиперемия слизистой оболочки полости носа, носоглотки и придаточных пазух носа, уменьшает экссудативные проявления (насморк). Хлорфенамин – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов, подавляет симптомы аллергического ринита: чиханье, насморк, зуд глаз, носа, горла.

Различные лекарственные формы препаратов линейки ТераФлю позволяют выбрать пациентам наиболее удобный для них вариант употребления препарата: порошки для приготовления раствора либо таблетки. Также комбинированные препараты не только имеют выгодные фармакоэкономические характеристики, но и позволяют избежать приема многочисленных симптоматических препаратов, что повышает приверженность. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова И.В. Противовирусные препараты для лечения гриппа с позиций доказательной медицины. II Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», 25–26 мая 2016 г., Москва./ Shestakova IV. Antiviral drugs for the treatment of influenza from the standpoint of evidence-based medicine. The 2nd Intersociety Research and Practical Conference Infectious Diseases: Actual Issues, Treatment and Prevention, May 25-26, 2016, Moscow.
- Попова А.Ю. Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону. Материалы Всероссийской межведомственной конференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016–2017 г. Режим доступа: <http://www.rospotrebnadzor.ru/> Popova AYU. Epidemiological updates on influenza and ARVI and scaling up readiness measures to the upcoming epidemiological season across all the Russian Federation subjects. Materials of the All-Russian Intersociety Conference on the issues of the prevention of respiratory diseases for the period of increased incidence of influenza and ARVI in 2016-2017. Access mode: <http://www.rospotrebnadzor.ru>.
- Мэскел Н., Милар Э. Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 234-240. /Maskel N, Milar E. A guide on respiratory medicine. M.: GEOTAR Media, 2014: 234-240.
- Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. МИА, 2015. / Selkova EP. Kalyuzhin OV. ARVI and flu. To help the practitioner. MIA 2015
- Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 3 июня 2016 г. № 70 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016–2017 годов». Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 70 On Measures for the Prevention of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections in 2016-2017 Epidemiological Period, dated June 3, 2016.
- Дешева Ю.А., Панченко А.В. Возможности снижения острой заболеваемости методами неспецифической профилактики ОРВИ в эпидемический период. *Паликлина. Болезни органов дыхания*, 2016, 4: 60-62. Desheva YuA, Panchenko AV. Reduction in the acute incidence using nonspecific prophylaxis of ARVI in the epidemic period. *Poliklinika. Bolezni Organov Dyhaniya*, 2016, 4: 60-62.
- Рыкова С.М. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum. Пульмонология*, 2012, 3(14): 26-30. /Rykova SM. Rational pharmacotherapy for acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum. Pulmonologiya*, 2012, 3 (14): 26-30.
- Рациональная фармакотерапия острой респираторной инфекции при оказании первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации №6. 2015. /Rational pharmacotherapy of acute respiratory infection in the provision of primary health care. Methodical guidelines No 6. 2015
- Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. 2016 г. /Methodological guidelines for the diagnosis and treatment of influenza. 2016 <http://www.rospotrebnadzor.ru>.
- <http://www.cochrane.org/ru/CD008965/regulatory-atornaya-informaciya-o-klinicheskikh-ispytaniyah-oseltamivira-tamiflyu-i-zanamivira-releznaya-pri-grippe-u-vzroslyh-i-detey>.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R et al. Antivirals for treatment of influenza. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.*, 2012, 156: 512–524.
- Клиническая фармакология. Под ред. акад. В.Г. Кукеса: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Clinical pharmacology. Edited by Acad. Kukes VG.: textbook. M: GEOTAR-Media, 2015.
- Лазарева Н.Б. Современный взгляд на проблему симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций. 2015. <http://www.remedium.ru/> Lazareva NB. Modern view on the problem of symptomatic treatment of acute respiratory viral infections. 2015. <http://www.remedium.ru>.
- Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. Под ред. академика РАН В.Г. Кукеса. *Практическая медицина*, 2014: 9-45. / Shikh EV, Makhova AA. Vitamins in clinical practice. Edited by Kukes VG, Acad. of RAS. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014: 9-45.