

Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы

И.М. Фарбер, Н.А. Геппе, Д.В. Рейхарт, В.Е. Небольсин, В.С. Арнаутов, А.А. Глобенко

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; ООО «Фарминтерпрайсез», ОАО «Валента Фарм», Москва

Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes

I.M. Farber, N.A. Geppe, D.V. Reikhart, V.E. Nebolsin, V.S. Arnautov, A.A. Globenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; "Farminterprayses", "Valenta Farm", Moscow

Представлены клинические результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет.

В исследование были включены 310 детей обоих полов. Участники исследования принимали препарат Ингавирин® (60 мг в сутки) или плацебо в течение 5 дней включительно. Показана эффективность препарата Ингавирин в отношении нормализации температуры, исчезновения интоксикационного и катарального синдромов уже на 3-й день терапии. Показано, что Ингавирин® значительно снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ/гриппа, требующих назначения антибиотикотерапии, что важно для клинического применения у детей. Показана высокая безопасность и переносимость препарата. Препарат Ингавирин® способствует ускоренной элиминации вирусов, сокращению продолжительности болезни и уменьшению риска развития осложнений.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, грипп, осложнения, лечение, Ингавирин®, имидазолэтанамид пентандиовой кислоты.

The paper presents the clinical results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter phase III study evaluating the clinical efficacy and safety of Ingavirin® capsules 30 mg at a daily dose of 60 mg for the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in 7–12-year-old children.

The study included 310 children of both sexes. The study participants took Ingavirin® 60 mg/day or placebo for 5 days. The drug was shown to be effective in normalizing temperature and alleviating intoxication and catarrhal syndromes just at day 3 of therapy. Ingavirin® was demonstrated to considerably reduce the risk of bacterial complications of ARVI/influenza, which require antibiotic therapy, which is important for clinical use in children. This clinical trial has shown the high safety and tolerance of the drug. Ingavirin® contributes to accelerated virus elimination, shorter disease duration, and lower risk of complications.

Key words: children, acute respiratory viral infection, influenza, complications, treatment, Ingavirin®, imidazolyl ethanamide pentandioic acid.

По данным Роспотребнадзора, даже в межэпидемические относительно гриппа периоды в возрастной группе 0–14 лет острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) регистрируется на уровне 75 000 – 85 000 случаев на 100 000 населения в год. Это примерно в 4 раза больше, чем у взрослых.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:115–120

Адрес для корреспонденции: Фарбер Ирина Михайловна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой
Рейхарт Дмитрий Владимирович – д.б.н., ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России;

119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д.2

Небольсин Владимир Евгеньевич – канд. хим. наук, ООО «ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ»

119571 г. Москва, проспект Вернадского, 86, стр.5

Арнаутов Владимир Сергеевич – руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований ОАО «Валента Фарм»

Глобенко Александр Александрович – менеджер проектов клинических исследований и контроля качества ОАО «Валента Фарм»

119530 г. Москва, ул. Генерала Дорохова д. 18, с. 2

В годы пандемии гриппа заболеваемость ОРВИ у детей 0–14 лет возрастает почти до 100% (например, при пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. заболеваемость детей составила 97 679 на 100 000 населения). Из года в год, несмотря на развитие вакцинации, тенденции к снижению заболеваемости не наблюдаются. Таким образом, ОРВИ, как и раньше, занимает ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости у детей.

Аналогичная эпидемиологическая ситуация наблюдается и в отношении гриппозной инфекции: распространенность гриппа среди детей в 2008 г. составила на 100 000 населения 503,1, в 2009 г. (год пандемии) – 1144,7 и в 2010 г. – 41,19, что превосходило этот показатель для популяции взрослых – 224,9; 416,8 и 19,28 на 100 000 населения соответственно (рис. 1). При этом в 2013 г. всего случаев ОРВИ было зарегистрировано 21 276,4 на 10 000 населения, из которых у детей до 14 лет – 91 452,1 [1–3].

Среди вирусных инфекций грипп и ОРВИ являются самыми распространенными как в РФ, так и во всем мире. Несмотря на то что указанные инфек-

ции поражают все категории населения, существуют группы риска, в которые входят лица с ослабленным иммунитетом: это пожилые люди и дети.

По данным ВОЗ, ежегодно гриппом болевают каждый третий–пятый ребенок и только каждый пятый–десятый взрослый [4]. ОРВИ являются наиболее распространенными заболеваниями человека и одной из основных причин госпитализаций — до 33% всех госпитализаций детей от 0 до 17 лет. При этом смертность от осложнений гриппа и ОРВИ составляет 7% в общей структуре смертности детей в стационарах [5].

Следует отметить также, что, несмотря на то что вторая важная группа риска — пожилые люди — в среднем болеют на 2–3 дня дольше, у детей грипп и ОРВИ протекают тяжелее, могут иметь более серьезные последствия, поскольку чаще, чем у взрослых, вызывают осложнения и сопровождаются более выраженным интоксикационным синдромом [6]. Основные симптомы интоксикационного синдрома: головная боль, утомляемость, тошнота, отсутствие аппетита и общая слабость затрудняют повседневную образовательную активность ребенка и препятствуют социализации, особенно у младших школьников.

Таким образом, очевидно, что проблема эффективной противовирусной терапии в отношении гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста сохраняет свою актуальность. Несмотря на то что в течение последних лет предложен ряд препаратов для этой цели, многие из них не исследованы в популяции детей от 7 до 12 лет. В этой связи для педиатров особый интерес представляют исследования препаратов, оказывающих положительное терапевтическое воздействие на течение вирусной инфекции, исследования, в которых подтверждена эффективность и оценена безопасность применения в детских возрастных группах.

Ингавирин® успешно применяется в терапии гриппа и ОРВИ у взрослых с 2008 г. в РФ [7]. Эффективность Ингавирина® в суточной дозировке 60 мг подтверждена в популяции подростков от 13 до 17 лет в ходе клинического исследования III фазы [8].

Результаты оценки безопасности применения Ингавирина® в этой возрастной группе подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата и определили возможность для его дальнейшего исследования в младшей возрастной группе от 7 до 12 лет.

Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) — низкомолекулярный псевдопептид. В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата Ингавирин® в отношении вирусов гриппа типа А (А(Н1N1)), в том числе «свиного» А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), А(Н5N1) и типа В, аденовируса, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса; в доклинических исследованиях — коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов, в том числе вируса Коксаки и риновируса.

Препарат Ингавирин® способствует ускоренной элиминации вирусов, снижению продолжительности болезни и уменьшению риска развития осложнений.

Механизм действия реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета. В экспериментальных исследованиях показано, что Ингавирин® повышает экспрессию рецептора интерферона первого типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. Увеличение плотности интерфероновых рецепторов приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона. Процесс сопровождается активацией белка-трансммиттера STAT1, передающего сигнал в ядро клетки для индукции противовирусных генов. Показано, что в условиях инфекции препарат стимулирует выработку антивирусного белка МхА, угнетающего внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеидов различных вирусов.

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкинов (IL-1β и IL-6) и снижением активности миелопероксидазы.

Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата.

По параметрам острой токсичности препарат Ингавирин® относится к IV классу токсичности — «Малотоксичные вещества» (при определении LD₅₀ в экспериментах по острой токсичности летальные дозы препарата определить не удалось).

Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, алергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местнораздражающего действия. Ингавирин® не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного эффектов [9].

Как и в предшествующих исследованиях, основным критерием эффективности являлось время до нормализации температуры, а среди вторичных критериев особое внимание уделялось динамике течения интоксикационного синдрома [10]. Общие результаты данного исследования впервые опубликованы в сентябрьском номере журнала «Участковый педиатр» 2015 г. Настоящая публикация посвящена углубленному анализу влияния Ингавирина® на динамику течения интоксикационного синдрома у детей в исследуемой возрастной группе.

Общая информация по исследованию

Исследование проводилось в эпидемиологический по ОРВИ период, осенью и зимой 2014 г. Все процедуры осуществлялись в соответствии с действующей версией «Хельсинкской декларации» (в редакции 2013 г.)

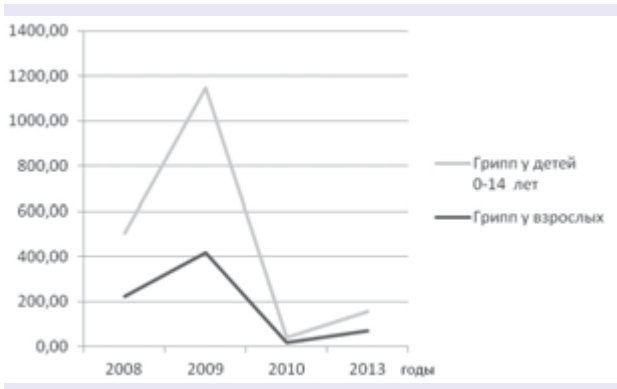


Рис. 1. Заболеваемость гриппом детей 0–14 лет и взрослых (2008–2013).

и действующим законодательством Российской Федерации [12]; полномочные представители детей, включаемых в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. В исследование были включены 310 детей обоих полов.

У всех участников исследования был клинически диагностирован грипп или ОРВИ неосложненного течения. В ходе исследования осуществлялся физикальный осмотр, оценка симптомов заболевания и наличия осложнений гриппа/ОРВИ, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Учитывая высокую скорость развития этих заболеваний, в исследование включались только те пациенты, у которых не прошло 36 ч с момента появления первых симптомов. У всех участников исследования были зафиксированы те или иные проявления интоксикационного (головная боль, озноб, слабость, ломота, боль в глазных яблоках, тошнота), лихорадочного (температура тела от 37,5° С и выше) и катарального (боль в горле, ринит, фарингит, ларингит, кашель) синдромов, согласно критериям включения.

После подписания информированного согласия и проведения процедур скрининга отвечающие критериям включения/невключения (не включались пациенты с осложненным течением ОРВИ/гриппа, а также с клинически значимой сопутствующей патологией) пациенты были рандомизированы в две группы: группа 1, получавших Ингавирин® (капсулы, 30 мг по 2 капсулы однократно в сутки) и группа 2, получавших плацебо (по 2 капсулы 1 раз в день). В ходе исследования могли также назначаться разрешенные протоколом исследования сопутствующие препараты, в том числе парацетамол и его содержащие лекарственные комбинации (исключительно при повышении температуры тела выше 38,5°С), «потогонные» напитки из настоев или отваров лечебных трав, а также местная терапия респираторного тракта, не содержащая гормональных, противовирусных и антибактериальных средств.

Участники исследования принимали препарат Ингавирин® (60 мг в сутки) или плацебо в течение 5 дней включительно. Первичный критерий эффек-

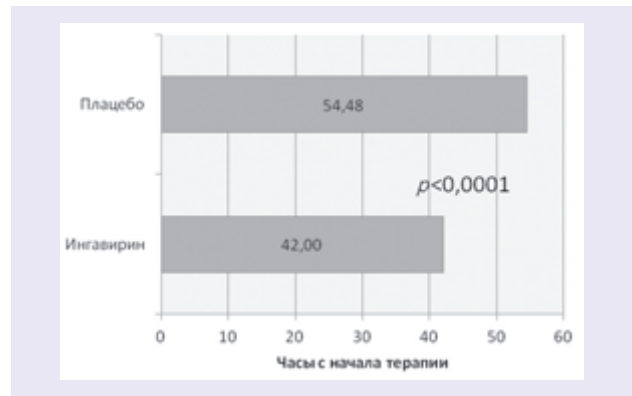


Рис. 2. Оценка сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения для всей популяции исследования.

тивности: сроки нормализации температуры от момента начала лечения, измеряемые в часах (под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37°С без подъема выше данных значений в последующий период в течение 21 дня).

Вторичные критерии эффективности включали сроки исчезновения проявлений интоксикационного и катарального синдромов, а также оценку доли пациентов с нормализацией температуры тела к 1–5-му дню от начала терапии.

Оценивалась также доля пациентов с осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 21-й дни от начала приема исследуемого препарата, и сроки развития осложнений гриппа/ОРВИ.

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов на всех визитах на основании учета возникновения нежелательных явлений, параметров общего, биохимического анализов крови, мочи и физикального осмотра.

Результаты и обсуждение

Из 310 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента были исключены из исследования в соответствии с критериями исключения и 307 завершили все визиты согласно протоколу исследования. Далее, на этапе анализа эффективности было установлено, что из 307 пациентов 3 пациента нарушили режим приема исследуемого препарата, что потребовало исключения этих пациентов из анализа. Таким образом, 304 из 310 пациентов получили терапию в полном объеме: 153 пациента в группе Ингавирин® и 151 пациент в группе плацебо.

Безопасность терапии была оценена у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (так называемая ИТТ-популяция), 310 человек.

Главной целью назначения противовирусных препаратов при ОРВИ/гриппе является достижение более быстрой динамики исчезновения симптомов заболевания и предотвращение развития осложнений. Для оценки эффективности был использован метод Каплана–Мейера и логранговый критерий значимо-



Ингавирин®

лечение гриппа и ОРВИ

для детей с 7 лет

СИМПТОМЫ ГРИППА И ОРВИ



температура



катаральный синдром



интоксикационный синдром

НОРМАЛИЗАЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ¹

Доля пациентов

Ингавирин® плацебо



2-е сутки лечения

49%*

33%

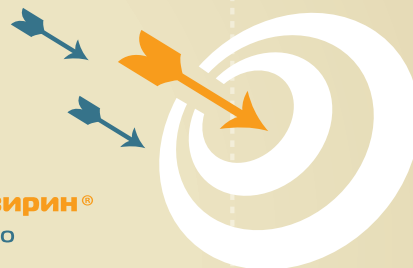
3-и сутки лечения

83%*

63%

*p<0,001

ИНТОКСИКАЦИЯ ИСЧЕЗАЕТ¹ НА 9,6 ЧАСА БЫСТРЕЕ*



Ингавирин® плацебо

*p<0,05

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНЫ БЕЗОПАСНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ^{1,3}

НЕ ЗАФИКСИРОВАНЫ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ¹

УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЕМА^{1,4}



1 КАПСУЛА
в день

ПН

ВТ

СР

ЧТ

ПТ

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ²

- действует только на пораженные вирусом клетки
- восстанавливает активность интерфероновых рецепторов
- активизирует антивирусный статус клетки

Список литературы:
1. Отчет по клиническому исследованию: «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, в суточной дозе 60 мг для лечения ОРВИ у детей в возрасте 7-12 лет». (2014 г.).
2. Egorov A. et al. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets // Options for the Control of Influenza (VIII), Cape Town, South Africa 5-10 September 2013. Abstracts. – 2013. – С. 916. – Р. 612
3. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С., Щелканов М.Ю., Оспельникова Т.П. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. // Справочник практического врача. 2010. – № 9. – С. 1-6.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин® ЛП 002968 от 23.04.15

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников



ОАО «Валента Фарм» 141101, г. Щелково, Московская область, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: (495) 933-48-62 Факс: (495) 933-48-63
Московский офис: 119530, Россия, Москва, ул. Генерала Дорохова, д.18, корп. 2
Тел.: (495) 933-60-80 Факс: (495) 933-60-81

сти различий между двумя терапевтическими группами. Использование данных критериев позволило сравнить динамику регрессии симптомов ОРВИ между исследуемыми группами [10].

Как уже было опубликовано, сроки нормализации температуры в группе Ингавирин® были статистически значимо меньше, чем в группе плацебо: $42,00 \pm 1,98$ и $54,48 \pm 2,44$ ч соответственно. В среднем в группе Ингавирин® нормализация температуры тела наступала на 12,48 ч быстрее, чем в группе плацебо. Статистически достоверная разница в числе пациентов с нормализацией температуры тела наблюдалась уже с первых суток после начала лечения (рис. 2, 3).

Углубленный анализ динамики симптомов интоксикационного синдрома продемонстрировал статистически достоверное ускорение исчезновения симптомов интоксикации в группе Ингавирин®. В среднем интоксикационный синдром в группе Ингавирин® купировался полностью на 9,6 ч быстрее, чем в группе плацебо (доли пациентов с исчезновением данного синдрома представлены на рис. 4).

В фокусе внимания находились ведущие симптомы интоксикационного синдрома: общая слабость, снижение аппетита и нарушение ночного сна. Динамика каждого из симптомов была проанализирована отдельно. Для каждого из симптомов были установлены достоверные различия в пользу Ингавирин® ($p < 0,05$).

В частности, динамика симптома общей слабости достоверно различалась на 3, 4 и 6-й дни исследования, при этом максимальные различия (11,9%) установлены на 3-й и 4-й дни и небольшое различие (5,5%) – на 6-й день течения инфекции соответственно.

Динамика симптома снижения аппетита продемонстрировала значимые различия на 3-й и 6-й дни. При этом максимальное различие (12,9%), как и в случае с симптомом общей слабости, было установлено на 3-й день исследования и минимальное (7,4%) – на 6-й день соответственно.

Динамика симптома нарушения ночного сна продемонстрировала статистически достоверное различие между группами на 3-й день исследования и составила 6,2% в пользу Ингавирин®.

Анализ динамики катарального синдрома показал, что в группе детей, получавших Ингавирин®, его проявления исчезали в среднем на 7,2 ч быстрее, чем в группе плацебо.

Таким образом, мы видим, что наряду с эффективностью в отношении нормали-

зации температуры, применение Ингавирин® способствует исчезновению интоксикационного и катарального синдромов на 3-й день терапии.

Совокупное сочетание описанных эффектов позволяет сделать вывод об очевидном превосходстве Ингавирин® над плацебо в отношении исследованных параметров эффективности и рекомендовать Ингавирин® для лечения гриппа и ОРВИ в возрастной группе от 7 до 12 лет.

Исследование безопасности показало, что частота развития нежелательных явлений и частоты отклонений от норм показателей клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи между терапевтическими группами статистически значимо не различались.

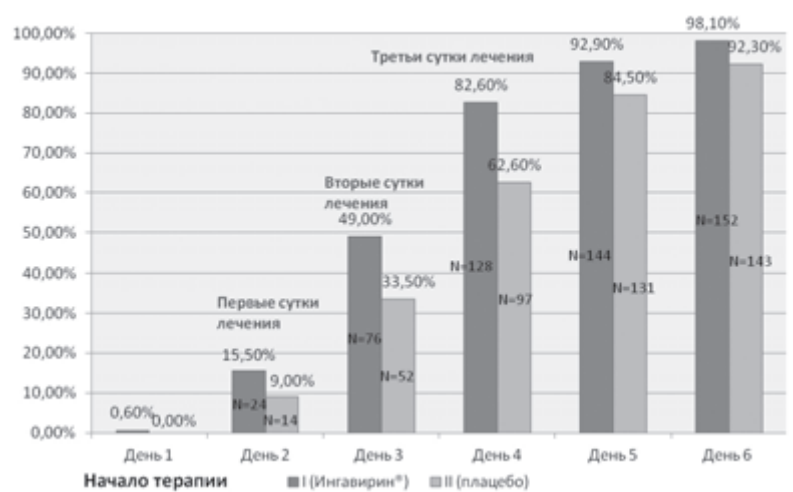


Рис. 3. Доля пациентов с исчезновением синдрома интоксикации в динамике. Статистическая значимость различий в динамике исчезновения симптомов интоксикации рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия статистически значимы, $p=0,005$.

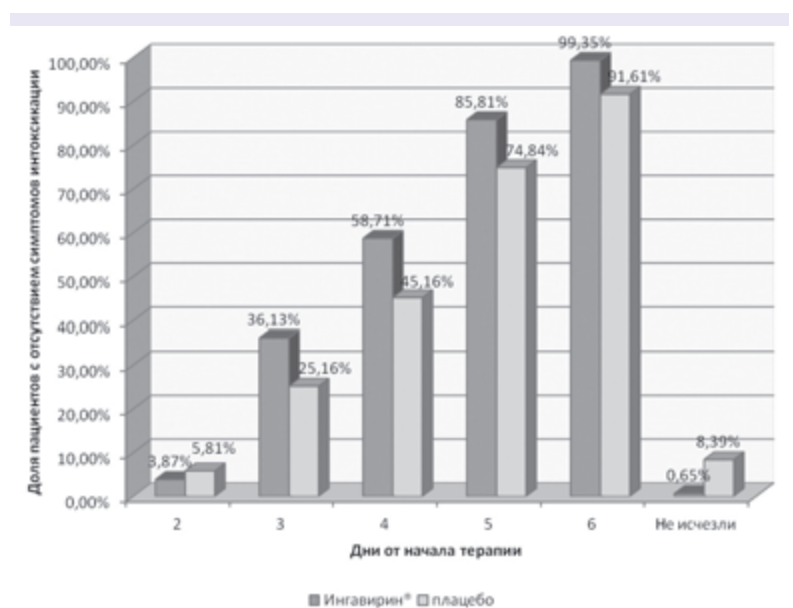


Рис. 4. Доля пациентов с нормализацией температуры тела по дням терапии.

При этом из 9 случаев осложнений, зафиксированных в ходе данного исследования, только одно (острый бронхит) наблюдалось в группе пациентов, принимавших Ингавирин®, и 8 (1 – многоочаговая пневмония, 2 – ангина, 2 – синусит и 3 – острый бронхит) – в группе плацебо.

Оценка безопасности применения Ингавирина® у детей от 7 до 12 лет вносит дополнительный вклад в обширный клинический опыт применения данного лекарственного средства в целом и позволяет сделать вывод о безопасности его применения в исследованной возрастной группе [11].

Заключение и выводы

Двойное слепое многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы показало, что Ингавирин® (капсулы, 30 мг) в суточной дозе 60 мг однократно имеет значительно большую эффективность при лечении гриппа и ОРВИ у пациентов младшего и среднего школьного возраста, чем плацебо.

Наряду с очевидным превосходством Ингавирина® над плацебо в отношении купирования

лихорадочного синдрома установлена положительная взаимосвязь между применением Ингавирина® и купированием интоксикационного и катарального синдромов, что обосновывает его применение для достижения главных лечебных целей в терапии гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста.

Ингавирин® также значительно снижает риск возникновения бактериальных осложнений ОРВИ/гриппа, требующих назначения антибиотикотерапии, что важно для клинического применения у детей.

Систематическая оценка безопасности применения Ингавирина® в данном клиническом исследовании подтвердила данные о безопасности в других возрастных группах, что позволяет сделать следующие выводы:

1-й вывод. Ингавирин® имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности вне зависимости от возрастной группы пациентов;

2-й вывод. Препарат показан в исследованной дозировке 60 мг в сутки однократно для лечения гриппа и ОРВИ в группе детей от 7 до 12 лет.

**ЛИТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2009. Детские инфекции 2010; 1: 3. (Data on infectious and parasitic diseases for January-December, 2009. Detskie infektsii 2010; 1: 3.)
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2010. Детские инфекции 2011; 2: 3. (Data on infectious and parasitic diseases for January-December, 2010. Detskie infektsii 2011; 2: 3.)
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2014. Роспотребнадзор. <http://www.gospotrebnadzor.ru> (Data on infectious and parasitic diseases for January-December, 2014. Rospotrebnadzor. <http://www.gospotrebnadzor.ru>)
4. Отчет ВОЗ по гриппу за март 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (The report of WHO on flu for March, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>)
5. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений. Лечащий врач 2007; 1: 23–28. (Kharlamova F.S. Flu at children: treatment and prevention of complications. Lechashhij vrach 2007; 1: 23–28.)
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М: ГЭОТАР-МЕД 2002; 824. (Uchajkin V.F. The guide to infectious diseases at children. Moscow: GENOTAR-MED 2002; 824.)
7. Государственный реестр лекарственных средств, ЛСР-006330/08 от 07.08.2008; <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (State register of medicines, LSR-006330/08, 07.08.2008; <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>)
8. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое

- рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет». М, 2013; 122. (The report on the conducted research «Double blind randomized placebo – controlled multicenter research on an assessment of clinical efficiency and safety of a preparation Ingavirin®, capsules 30 mg, for treatment of flu and other SARS at children at the age of 13–17 years». Moscow, 2013; 122.)
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин®; <http://www.slovari.yandex.ru> Регистр лекарственных средств России. (Instruction on medical application of a preparation Ingavirin®; <http://www.slovari.yandex.ru> Регистр лекарственных средств России.)
10. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет». М, 2015; 144. (The report on the conducted research «Double blind randomized placebo – controlled multicenter research on an assessment of clinical efficiency and safety of a preparation Ingavirin®, capsules 30 mg, for treatment of flu and other SARS at children at the age of 7–12 years». Moscow, 2015; 144.)
11. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005; <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm> (National Russian Federation standard “Good clinical practice” GOST P52379-2005; <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>)

Поступила 12.09.15