



Медикаментозная профилактика и

Эффективность и безопасность вакцинации в профилактике гриппа у здоровых взрослых лиц

В настоящее время в мире производят различные типы вакцин против гриппа. Здоровые взрослые лица являются основной целевой группой для их применения. Целью данного обзора было идентифицировать, отобрать и оценить исследования, посвященные изучению эффективности вакцин против гриппа у этой категории лиц.

Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 2010, issue 2), MEDLINE (с января 1966 г. до июня 2010 г.) и EMBASE (с 1990 г. до июня 2010 г.). В обзор включали рандомизированные (РКИ) и псевдорандомизированные (ПРКИ) контролируемые исследования, в которых сравнивали эффективность вакцин против гриппа с плацебо или с отсутствием вмешательства при естественном пути заражения вирусом гриппа здоровых пациентов в возрасте от 16 до 65 лет. Также в обзор включали сравнительные исследования, в которых оценивали серьезные и редкие нежелательные последствия вакцинации.

Всего авторы отобрали 50 сообщений, из которых 40 – результаты клинических исследований (59 субисследований) с участием более 70 тыс. пациентов. В восьми сравнительных нерандомизированных исследованиях оценивали риск развития серьезных нежелательных последствий вакцинации. Еще две публикации, в которых сообщалось об осложнениях вакцинации, не могли быть включены в анализ данных.

Если вакцина соответствовала циркулирующему штамму вируса, а уровень циркуляции вируса был высоким, симптомы гриппа развивались у 4% непривитых лиц по сравнению с 1% вакцинированных (разница рисков 3%, 95% доверительный интервал 2-5%). При условии незначительного соответствия вакцины циркулирующему штамму показатели соответственно составляли 2 и 1% (PP 1%; 95% ДИ 0-3%). Маловероятно, что эти различия являются случайными. Вакцинация обладала умеренной эффективностью в отношении сокращения продолжительности периода утраты трудоспособности и не влияла на риск госпитализации или осложнений. При применении инактивированных вакцин отмечались местные нежелательные реакции и 1,6 дополнительно случая синдрома Гийена-Барре на миллион вакцинаций. Доказательная база по частоте осложнений вакцинации весьма ограничена. Вакцинация против гриппа оказывает умеренный эффект на выраженность симптомов гриппа и количество потерянных рабочих дней. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что она снижает частоту осложнений, например пневмонии, или вероятность передачи инфекции другим лицам.

Авторы обзора обращают внимание на то, что 15 из 36 спонсированных исследований финансировались производителями вакцин (в четырех исследованиях вообще не было заявлено о какой-либо финансовой поддержке). Выполненный ранее систематический обзор 274 исследований по изучению эффективности вакцин против гриппа, опубликованных до 2007 года, показал, что результаты спонсируемых фармкомпаниями клинических испытаний публикуют, как правило, в более престижных журналах и цитируют чаще, чем другие исследования, независимо от их методологического качества и масштаба. В то же время в исследованиях, которые финансируются из государственных источников, значительно реже были сделаны выводы о преимуществах вакцинации против гриппа.

Обзор показал, что надежных доказательств в пользу вакцинации против гриппа недостаточно, но при этом есть

данные, свидетельствующие о частой манипуляции выводами и сомнительной репутации некоторых исследований. Поэтому содержание и выводы данного обзора следует интерпретировать с учетом этих фактов.

T. Jefferson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7; (7): CD001269

Эффективность и безопасность вакцинации в профилактике гриппа у здоровых детей

Риск осложнений гриппа выше у детей и лиц старше 65 лет. Задача данного обзора – оценить результаты сравнительных исследований, в которых изучали иммунологическую эффективность (ИЭ) вакцин в профилактике гриппа (диагноз устанавливается на основании лабораторных данных), их эпидемиологическую эффективность (ЭЭ) в профилактике гриппоподобных заболеваний (диагноз устанавливается на основании клинической симптоматики) и безопасность у здоровых детей (до 16 лет).

Поиск исследований (РКИ, когортные исследования и исследования случай-контроль) проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 2007, issue 3), OLD MEDLINE (с 1950 г. до 1965 г.), MEDLINE (с 1966 г. до сентября 2007 г.), EMBASE (с 1974 г. до сентября 2007 г.), Biological Abstracts (с 1969 г. до сентября 2007 г.) и Science Citation Index (с 1974 г. до сентября 2007 г.).

В обзор включили 51 исследование (всего 294 159 наблюдений), а в анализ ИЭ и ЭЭ вакцинации – 16 РКИ и 18 когортных исследований. По данным РКИ, ИЭ живых вакцин у детей старше 2 лет по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства составляет 82% (95% ДИ 71-89%), ЭЭ – 33% (95% ДИ 28-38%). У инактивированных вакцин ИЭ ниже, чем у живых, – 59% (95% ДИ 41-71%), в то время как ЭЭ сопоставима – 36% (95% ДИ 24-46%). У детей в возрасте до 2 лет инактивированные вакцины по ИЭ сопоставимы с плацебо. Вариабельность дизайна исследований и представления результатов таково, что проведение мета-анализа данных по безопасности авторы посчитали невозможным. Большое количество данных о выявленных систематических ошибках в оценке безопасности живых ослабленных вакцин препятствует проведению значимого анализа.

Авторы обзора сделали вывод, что вакцины против гриппа эффективны у детей старше 2 лет, в то время как доказательств эффективности у детей младше 2 лет мало. Отмечена существенная разница между ИЭ и ЭЭ вакцин. Безопасность вакцинации против гриппа у детей не может быть оценена, что указывает на необходимость стандартизации методов оценки и представления данных по безопасности вакцин в будущих исследованиях. Авторов удивило то, что только в одном исследовании изучали эффективность инактивированной вакцины у детей в возрасте до 2 лет, в то время как в современных клинических руководствах США и Канады рекомендована вакцинация здоровых детей начиная с 6 месяцев. Если иммунизация детей должна быть рекомендована в качестве государственной политики в области здравоохранения, необходимо срочное проведение крупномасштабных исследований по оценке наиболее важных исходов противогриппозной вакцинации и прямому сравнению различных типов вакцин.

T. Jefferson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16; (2): CD004879

Эффективность и безопасность вакцинации в профилактике гриппа у пожилых лиц

Вакцинация позволила в последние четыре десятилетия минимизировать тот вред, который наносит грипп здоровью пожилых людей. Сегодня она рекомендована во всем мире лицам в возрасте 65 лет и старше. Основная цель вакцинации пожилых людей, одной из наиболее уязвимых групп населения, – снижение риска осложнений. Целью данного обзора было оценить эффективность вакцинации в профилактике гриппа и других ОРВИ, ее влияние на частоту госпитализаций, осложнений и смертность, а также безопасность у лиц пожилого возраста.

Поиск исследований (РКИ, ПРКИ, когортные исследования и исследования случай-контроль), в которых сравнивали ИЭ, ЭЭ и безопасность противогриппозных вакцин с плацебо или с отсутствием вмешательства, проводили в следующих базах данных: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), включая Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register (The Cochrane Library, 2009, issue 4), MEDLINE (с января 1966 г. до первой недели октября 2009 г.), EMBASE (с 1974 г. до октября 2009 г.) и Web of Science (с 1974 г. до октября 2009 г.).

В обзор включили 75 исследований. Было найдено только одно РКИ по оценке ИЭ и ЭЭ вакцинации против гриппа у пожилых лиц. Хотя это исследование показало эффективность вакцинации в отношении уменьшения выраженности симптомов гриппа, его мощность была недостаточной для обнаружения влияния на частоту осложнений (1348 участников). Оставшаяся часть доказательной базы представлена нерандомизированными исследованиями. В связи с тем что их качество в целом было низким, а вероятность системной ошибки – достаточно высокой, интерпретация полученных в них данных затруднена и какие-либо окончательные выводы могут быть недостоверными. Поэтому авторы не смогли сделать четких выводов об эффективности вакцинации у пожилых людей.

Таким образом, имеющиеся доказательства характеризуются низким качеством и не позволяют сделать заключение о безопасности, ИЭ и ЭЭ вакцин против гриппа у людей в возрасте 65 лет и старше. Для устранения неопределенности необходимы рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с адекватной мощностью, государственным финансированием и продолжительностью в несколько сезонов.

T. Jefferson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17; (2): CD004876

Эффективность и безопасность вакцинации в профилактике гриппа у лиц с бронхиальной астмой

Вакцинация против гриппа рекомендуется больным бронхиальной астмой (БА) во многих странах, так как наблюдательные исследования показали, что грипп может ассоциироваться с повышением частоты обострений БА, но, с другой стороны, и сама вакцинация может быть причиной приступов астмы. В недавно опубликованном обзоре был сделан вывод о том, что убедительных доказательств о пользе вакцинации против гриппа у пациентов с БА в настоящее время нет, однако это заключение базировалось не на систематическом обзоре литературы. Целью данного обзора Кокрановского сотрудничества было оценить эффективность вакцинации против гриппа у детей и взрослых с БА. Поиск исследований проводили в базе данных Cochrane Airways Group trials

register, а также списках литературы релевантных статей. Последний раз поиск выполняли в сентябре 2007 г. В обзор включали РКИ, в которых оценивали эффективность вакцинации у детей старше 2 лет и взрослых с БА. Исследования с участием лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) исключали.

Изначально в обзор были включены девять исследований, четыре из них – высокого качества. Еще шесть статей были включены позже (Bueving, 2003; Castro, 2001; Fleming, 2006; Redding, 2002; Reid, 1998). Исследования отличались популяцией пациентов, условиями проведения и типом вакцины против гриппа, поэтому объединенный анализ включал результаты только наиболее поздних РКИ, в которых использовали похожие вакцины.

Что касается эффективности вакцинации у лиц с БА, то в исследовании Bueving (2003) с участием 696 детей с БА не было показано достоверное снижение частоты связанных с гриппом обострений заболевания (PP 0,01; 95% ДИ -0,02-0,04). Относительно безопасности объединенный анализ результатов двух РКИ с участием 2306 лиц с БА не продемонстрировал достоверное увеличение частоты обострений БА в течение 2 нед после вакцинации (PP 0,0; 95% ДИ -0,02-0,02).

Авторы пришли к заключению, что до сих пор не ясно, обеспечивает ли вакцинация против гриппа защиту от обострений БА, связанных с гриппозной инфекцией, и если да, то в какой мере. В то же время результаты проведенных недавно исследований указывают на отсутствие достоверного роста частоты обострений БА непосредственно после вакцинации (по крайней мере, при применении инактивированных вакцин). Существует обеспокоенность по поводу возможного увеличения частоты свистящего дыхания и госпитализаций у детей раннего возраста при вакцинации живой интраназальной вакциной.

C.J. Cates et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16; (2): CD000364

Эффективность и безопасность вакцинации в профилактике гриппа у лиц с ХОЗЛ

Вакцинация против гриппа в настоящее время рекомендована пациентам с ХОЗЛ, однако эта рекомендация основана преимущественно на результатах наблюдательных исследований и лишь небольшого числа РКИ. Грипп ассоциируется с повышением частоты осложнений и смертности пациентов с ХОЗЛ, однако не исключается и возможность того, что вакцинация против гриппа может вызывать нежелательные последствия или же быть неэффективной с экономической точки зрения. Целью данного обзора – оценка доказательной базы, полученной в РКИ, по эффективности вакцинации против гриппа у лиц с ХОЗЛ. Конечными точками служили частота обострений, госпитализаций, смертность, динамика показателей функции легких и частота нежелательных реакций.

Поиск исследований проводили в базе данных Cochrane Airways Group Specialised Register of trials и списках литературы релевантных статей. Также по запросу информацию предоставляли фармацевтические компании. В обзор включали РКИ, в которых сравнивали живые или инактивированные вакцины (отдельно или в комбинации с другими вакцинами) с плацебо у пациентов с ХОЗЛ (исследования с участием лиц с БА исключали).

В обзор вошло 11 исследований, но только шесть из них были проведены исключительно с участием пациентов с ХОЗЛ. Остальные РКИ проведены с участием пожилых людей и лиц

лечение гриппа с позиции доказательной медицины

высокого риска, у части из которых были хронические заболевания легких. Применение инактивированной вакцины у пациентов с ХОЗЛ привело к значительному сокращению количества обострений на одного привитого по сравнению с теми, кто получал плацебо (взвешенная разность средних -0,37; 95% ДИ -0,64-(-0,11); $p=0,006$). Это было связано прежде всего с сокращением частоты «поздних» обострений, которые развиваются через 3-4 нед после вакцинации (ВРС -0,39, 95% ДИ -0,61-(-0,18); $p=0,0004$). В исследовании Howells (1961) количество пациентов, перенесших «поздние» обострения, было также значительно ниже после вакцинации (ОР 0,13; 95% ДИ 0,04-0,45; $p=0,002$). В обоих исследованиях (Howells, 1961; и Wongsurakiat, 2004) было установлено, что применение инактивированной вакцины против гриппа обеспечивает снижение частоты гриппоподобных респираторных инфекций (ВРС 0,19; 95% ДИ 0,07-0,48, $p=0,0005$).

Как в исследованиях только с пациентами с ХОЗЛ, так и с лицами пожилого возраста, из которых лишь у небольшой части имело место это заболевание, было отмечено достоверное увеличение частоты местных побочных реакций у привитых, однако они были, как правило, незначительно выраженными и транзиторными. Также не получены доказательства эффективности интраназальной живой ослабленной вакцины, которую применяли дополнительно к внутримышечному введению вакцины. Исследования были слишком малы, чтобы обнаружить какое-либо влияние вакцинации на смертность.

Таким образом, согласно результатам небольшого количества исследований инактивированная вакцина против гриппа снижает частоту обострений у больных с ХОЗЛ. Величина эффекта сопоставима с таковой в масштабных observationalных исследованиях и связана с сокращением как обострений, развивающихся через три и более недель после вакцинации, так и после гриппа. Имеет место незначительное увеличение частоты транзиторных местных побочных реакций при вакцинации, однако нет доказательств повышения частоты ранних обострений заболевания (непосредственно после вакцинации).

P.J. Poole et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1): CD002733

Эффективность и безопасность амантадина и римантадина при гриппе типа А у взрослых лиц

Амантадина гидрохлорид и римантадина гидрохлорид обладают противовирусными свойствами, однако они не нашли широкого применения из-за недостатка данных об их эффективности и безопасности. Целью данного обзора было оценить ИЭ, ЭЭ и безопасность применения этих препаратов у здоровых взрослых пациентов. Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, Issue 3, 2005), MEDLINE (с 2003 г. до четвертой недели августа 2005 г.), EMBASE (с октября 2003 г. до июля 2005 г.) и списках литературы релевантных статей. В обзор включали РКИ и ПРКИ, в которых сравнивали амантадин и/или римантадин с плацебо, контрольными препаратами или отсутствием вмешательства или сравнивали различные дозы или схемы введения амантадина и/или римантадина у здоровых взрослых лиц.

Амантадин предотвращал 25% случаев гриппоподобных заболеваний (95% ДИ 13-36%) и 61% случаев гриппа типа А (95% ДИ 35-76%). Применение препарата также

сокращало продолжительность лихорадки на один день (95% ДИ 0,7-1,2). Римантадин продемонстрировал сопоставимую профилактическую эффективность, однако из-за небольшого количества испытаний результаты не были статистически значимыми.

Прием обоих препаратов ассоциировался с высокой частотой побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и выбывания из исследования была значительно выше при применении амантадина, чем римантадина.

Ни один из препаратов не влиял на частоту выделения вируса из носа и бессимптомное течение гриппа.

Авторы сделали вывод, что амантадин и римантадин обладают сопоставимой ИЭ, ЭЭ и эффективностью в уменьшении выраженности или купировании симптомов гриппа А у здоровых взрослых, хотя римантадин вызывает меньше нежелательных реакций, чем амантадин. Эффективность обоих препаратов в предотвращении передачи вируса, по всей видимости, низкая. Следует отказаться от рутинного применения обоих препаратов и использовать их только тогда, когда все другие методы оказались неэффективными.

T. Jefferson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2): CD001169

Эффективность и безопасность амантадина и римантадина при гриппе типа А у детей и пожилых лиц

Амантадин и римантадин используют для лечения гриппа типа А у здоровых взрослых, однако в настоящее время мало информации об эффективности и безопасности этих противовирусных препаратов в профилактике и терапии гриппа А у детей и пожилых лиц. Целью данного обзора было систематическое изучение доказательной базы по эффективности и безопасности амантадина и римантадина в профилактике и лечении гриппа у пациентов этих возрастных категорий. Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 2007, issue 3); MEDLINE (с 1966 г. до июля 2007 г.) и EMBASE (с 1980 г. до июля 2007 г.). В обзор включали РКИ и ПРКИ, в которых сравнивали амантадин и/или римантадин с плацебо, контрольными препаратами, другими противовирусными средствами, отсутствием вмешательства или же сравнивали различные дозы и схемы введения амантадина и/или римантадина у детей и пожилых лиц.

У детей римантадин был эффективен по такому показателю, как нормализация температуры тела на третий день лечения. Амантадин продемонстрировал профилактический эффект в отношении гриппозной инфекции. Применение амантадина и римантадина не ассоциировалось с увеличением частоты нежелательных реакций. Римантадин также хорошо переносился пожилыми лицами, но не показал профилактического эффекта в этой возрастной группе. Эффективность различных доз была сопоставима в профилактике гриппа у лиц пожилого возраста, а также по частоте нежелательных реакций. Занамивир предотвращал грипп типа А у лиц пожилого возраста более эффективно, чем римантадин.

Результаты обзора позволили сделать следующие заключения. Амантадин эффективен в профилактике гриппа типа А у детей. Так как на выводы могли повлиять искажающие результаты факторы, следует с осторожностью отбирать пациентов, у которых может быть применен такой метод профилактики. Выводы по эффективности обоих противовирусных

препаратов в лечении гриппа типа А у детей ограничиваются только признанием эффективности римантадина по такому показателю, как нормализация температуры тела на третий день лечения. Из-за небольшого числа проведенных исследований авторы не смогли сделать окончательное заключение о безопасности амантадина и эффективности римантадина в профилактике гриппа у детей и пожилых лиц.

M.G. Alves Galvao et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23; (1): CD002745

Ингибиторы нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа у здоровых взрослых лиц

Ингибиторы нейраминидазы (ИН) рекомендованы для профилактики гриппа и его осложнений во время пандемии и в межпандемические годы. Данный обзор был выполнен с целью оценки эффективности ИН в профилактике и лечении гриппа и его осложнений, предупреждении передачи вируса, а также для оценки частоты нежелательных реакций при их применении у здоровых взрослых лиц. Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 2009, issue 3), который включает Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register, а также MEDLINE (с 1950 г. до августа 2009 г.) и EMBASE (с 1980 г. до августа 2009 г.). В обзор включали РКИ или ПРКИ, в которых изучали применение ИН у взрослых лиц при естественном пути инфицирования гриппом.

Было найдено четыре исследования по профилактике, 12 – по лечению и четыре – по постконтактной профилактике. В исследованиях по профилактике гриппа ИН не оказывали достоверного влияния на частоту гриппоподобных заболеваний по сравнению с плацебо (ОР от 1,28 при пероральном применении озельтамивира 75 мг/сут до 0,76 при ингаляционном введении занамивира 10 мг/сут). ИЭ перорального озельтамивира в отношении симптомного течения гриппа составила 76% для дозы 75 мг/сут и 73% – для 150 мг/сут. Ингаляционный занамивир 10 мг/сут продемонстрировал сопоставимую эффективность. Ни один из ИН не оказывал достоверного влияния на частоту случаев бессимптомного гриппа. Прием озельтамивира чаще вызывал появление тошноты (ОР 1,79; 95% ДИ 1,10-2,93). Эффективность озельтамивира в постконтактной профилактике в двух исследованиях составила 58 и 84%. Занамивир продемонстрировал сопоставимую эффективность. Показатель ОР по скорости купирования симптомов был в пользу ИН – 1,20 (1,06-1,35) для озельтамивира и 1,24 (1,13-1,36) для занамивира. Из-за исключения из обзора неопубликованных исследований по применению озельтамивира осталось недостаточно данных, чтобы сделать заключение о возможности профилактики с помощью ИН осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (ОР 0,57; 95% ДИ 0,23-1,37). Анализ баз данных FDA (США) и PMDA (Япония) показал неполную отчетность по нежелательным реакциям ИН, что не позволяет сделать окончательные выводы относительно их токсического действия на центральную нервную систему.

В завершение авторы отмечают, что обнаруженные ими многочисленные несоответствия в имеющейся сегодня доказательной базе и невозможность вследствие этого надлежащим образом оценить представленные данные подорвали доверие к сделанным ими

ранее выводам по озельтамивиру. Необходимы независимые РКИ для разрешения сомнений.

T. Jefferson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17; (2): CD001265

Ингибиторы нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа у детей

В эпидемические годы заболеваемость гриппом среди детей превышает 40%. Препаратами выбора для профилактики и лечения гриппа являются ИН – занамивир и озельтамивир. Чтобы оценить их эффективность, безопасность и переносимость, у детей был проведен данный обзор. Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, Issue 1, 2005), MEDLINE (с 1966 г. до апреля 2005 г.), EMBASE (с января 1980 г. до декабря 2004 г.), on-line GlaxoSmithKline Clinical Trials Register, on-line Roche Clinical Trial Protocol Registry and Clinical Trial Results Database (август 2005 г.), а также в списках литературы релевантных статей. Авторы также тщательно изучили данные, представленные на веб-сайтах соответствующих регуляторных органов Европы и США, при необходимости они связывались с производителями препаратов и авторами публикаций. В обзор включали двойные слепые РКИ, в которых сравнивали ИН с плацебо или другими противовирусными средствами у детей младше 12 лет. Также дополнительно использовали данные по безопасности и переносимости, полученные из других источников.

Найдено три исследования с участием 1500 детей с установленным по клинической картине диагнозом гриппа, из которых у 977 он был подтвержден лабораторно. В целом качество исследований было высоким. Озельтамивир обеспечивал снижение средней продолжительности заболевания на 26% (36 ч) у здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p<0,0001$). В подгруппе детей высокого риска (с БА) снижение составило всего 7,7% и не было статистически достоверным ($p=0,54$). Занамивир сокращал среднюю продолжительность заболевания на 24% (1,25 сут) у здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p<0,001$). Данные по эффективности этого препарата у детей высокого риска не представлены.

Только озельтамивир обеспечивал достоверное снижение частоты осложнений гриппа (в частности, среднего отита). При применении занамивира отмечена тенденция к снижению. Найдено одно РКИ по исследованию эффективности озельтамивира в профилактике гриппа после контакта с больными в семьях (всего 222 контактировавших ребенка). В тех случаях, когда у одного из членов семьи грипп был подтвержден лабораторно, профилактическая эффективность озельтамивира составила 55%, однако она не достигла статистической достоверности ($p=0,089$). Профиль безопасности занамивира был не хуже, чем у плацебо, а при применении озельтамивира у детей чаще отмечалась рвота.

Таким образом, ИН эффективны в сокращении длительности заболевания у здоровых детей с гриппом, в то время как эффективность у детей высокого риска остается пока недоказанной. Озельтамивир обеспечивает снижение частоты вторичных бактериальных осложнений гриппа и может быть эффективным в его профилактике.

N.J. Matheson et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD002744

Подготовила Наталья Мищенко

