

Сетевой метаанализ эффективности и безопасности балоксавира марбоксила в сравнении с ингибиторами нейраминидазы при лечении гриппа у пациентов без факторов риска

Ванесса Тайеб¹, Хидэтоши Икеока², Фан-Фан Ма³, Катажина Борковска⁴, Самюэль Абальеа³, Кейко Тон⁵, Нобуо Хироцу⁶

¹Creativ-Ceutical, Лондон, Великобритания;

²Shionogi & Co., Ltd., Осака, Япония;

³Creativ-Ceutical, Париж, Франция;

⁴Creativ-Ceutical, Краков, Польша;

⁵Shionogi Limited, Лондон, Великобритания;

⁶Клиника Хироцу, Канагава, Япония

Резюме

Цель. Балоксавир марбоксил (балоксавир) – первый ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы, который изучается на предмет его использования для лечения гриппа по схеме: однократный прием внутрь. В данном сетевом метаанализе (СМА) проведена оценка эффективности и безопасности балоксавира в сравнении с другими противовирусными препаратами при лечении гриппа у пациентов без факторов риска.

Методы. Систематический обзор литературы проведен на 14 ноября 2016 г. в базах Medline, Embase, CENTRAL и ICHUSHI с целью отбора рандомизированных контролируемых исследований противовирусных препаратов, применяемых для лечения гриппа. СМА, включивший 22 исследования, выполнен с целью сравнения эффективности и безопасности балоксавира и других противовирусных препаратов.

Результаты. Время до облегчения всех симптомов при лечении балоксавиром значительно короче в сравнении с занамивиром (разница в медиане времени 19,96 ч; 95% байесовский доверительный интервал – credibility interval, CrI [3,23; 39,07]). Время до прекращения выделения вируса у пациентов, принимавших балоксавир, значительно короче в сравнении с занамивиром и осельтамивиром (47,00 ч; 95% CrI [28,18; 73,86] и 56,03 ч [33,74; 87,86] соответственно). Среднее снижение вирусного титра от исходного уровня через 24 ч от начала лечения балоксавиром значительно более выражено в сравнении с другими препаратами. Различия по другим исходам эффективности незначительные. Значимых различий в безопасности балоксавира и других противовирусных препаратов не выявлено, за исключением риска развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, который при лечении балоксавиром снижался в сравнении с осельтамивиром и ланинамивиром.

Заключение. СМА подтвердил, что балоксавир по показателям эффективности не уступает или превосходит другие противовирусные препараты, при этом имеет сопоставимый с ними профиль безопасности. Лечение балоксавиром приводило к значительному снижению вирусного титра в сравнении с занамивиром, осельтамивиром и перамивиром и снижению выделения вируса в сравнении с занамивиром и осельтамивиром.

Ключевые слова: балоксавир, грипп, сетевой метаанализ, пациенты без факторов риска.

Для цитирования: Тайеб В., Икеока Х., Ма Ф.-Ф. и др. Сетевой метаанализ эффективности и безопасности балоксавира марбоксила в сравнении с ингибиторами нейраминидазы при лечении гриппа у пациентов без факторов риска. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 122–131. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000870

Приложение к данной статье доступно онлайн: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1584505>.

A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients

Vanessa Taieb¹, Hidetoshi Ikeoka², Fang-Fang Ma³, Katarzyna Borkowska⁴, Samuel Aballea³, Keiko Tone⁵, Nobuo Hirotsu⁶

¹Creativ-Ceutical, London, UK;

²Shionogi & Co. Ltd., Osaka, Japan;

³Creativ-Ceutical, Paris, France;

⁴Creativ-Ceutical, Krakow, Poland;

⁵Shionogi Limited, London, UK;

⁶Hirotsu Clinic, Kanagawa, Japan

Aim. Baloxavir marboxil (baloxavir) is the first cap-dependent endonuclease inhibitor being studied for the treatment of influenza in single oral dosing regimen. This network meta-analysis (NMA) evaluated the efficacy and safety of baloxavir compared to other antivirals for influenza in otherwise healthy patients.

Methods. A systematic literature review was performed on 14 November 2016 in Medline, Embase, CENTRAL, and ICHUSHI to identify randomized controlled trials assessing antivirals for influenza. A NMA including 22 trials was performed to compare the efficacy and safety of baloxavir with other antivirals.

Results. The time to alleviation of all symptoms was significantly shorter for baloxavir compared to zanamivir (difference in median time 19.96 h; 95% CrI [3.23, 39.07]). The time to cessation of viral shedding was significantly shorter for baloxavir than zanamivir and oseltamivir (47.00 h; 95% CrI [28.18, 73.86] and 56.03 h [33.74, 87.86], respectively). The mean decline in virus titer from baseline to 24 h was significantly greater for baloxavir than for the other drugs. Other differences in efficacy outcomes were not significant. No significant differences were found between baloxavir and the other antivirals for safety, except total drug-related adverse events where baloxavir demonstrated a decrease compared to oseltamivir and laninamivir.

Conclusion. The NMA suggests that baloxavir demonstrated better or similar efficacy results compared to other antivirals with a comparable safety profile. Baloxavir led to a significant decrease in viral titer versus zanamivir, oseltamivir and peramivir and decreased viral shedding versus zanamivir and oseltamivir.

Keywords: baloxavir, influenza, network meta-analysis, otherwise healthy patients.

For citation: Taieb V., Ikeoka H., Ma F.-F., et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 122–131. DOI: 10.1080/03007995.2019.1584505

ГПЗ – гриппоподобное заболевание
КИ – клиническое исследование
НЯ – нежелательное явление
ОШ – отношение шансов
ПГ – подтвержденный грипп

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СМА – сетевой метаанализ
СОЛ – систематический обзор литературы
CrI (credibility interval) – байесовский доверительный интервал

Вступление

Грипп – это сезонная острая вирусная инфекция дыхательных путей, которая характеризуется среднетяжелым или тяжелым течением, а в некоторых случаях может приводить к смерти. Для данного заболевания характерны лихорадка, головная боль, кашель, боль в горле, миалгия, насморк или заложенность носа, усталость, слабость и потеря аппетита [1].

Симптомы гриппа и симптомы, вызываемые другими респираторными вирусами, обычно схожи, поэтому эпидемиологи зачастую используют термин «гриппоподобное заболевание» (ГПЗ) для обозначения вирусных респираторных инфекций [2]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ГПЗ – это острая респираторная инфекция, протекающая с лихорадкой 38°C и выше и кашлем или болью в горле [3].

Грипп несет серьезные медицинские и гуманитарные угрозы, поскольку ассоциируется со смертностью или повышенной заболеваемостью и снижением качества жизни заболевших. Число госпитализаций по поводу гриппа в США колеблется в пределах от 140 тыс. (сезон 2011/2012 гг.) до 710 тыс. (сезон 2014/2015 гг.) [4]. Исследование, проведенное Н. Молилари и соавт. в 2007 г., позволило спрогнозировать, что в США общие экономические затраты, связанные с гриппом, могут достичь 87 млрд дол. США в год [5]. В Японии в 2015 г. число пациентов с гриппом, нуждавшихся в медицинской помощи, приблизилось к эпидемическому уровню, и расходы здравоохранения оценены в 15 млн. Орган национального эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями (NESID) сообщил, что в Японии в течение сезона 2014/2015 гг. по поводу гриппа госпитализированы 12 705 пациентов [6].

Противовирусные препараты рекомендуется назначать для лечения гриппа в основном у пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений гриппа [7]. Обычно используют противовирусные препараты, относящиеся к классу ингибиторов нейраминидазы, такие как осельтамивир, зanamивир, ланинамивир и перамивир [8]. Однако к этому классу препаратов выявлено развитие резистентности, что привело к необходимости поиска более эффективных лекарственных средств [4].

Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балоксавир марбоксил разработан как препарат, способный снижать вирус-

ную нагрузку, облегчать симптомы гриппа и обеспечивать преимущество схемы лечения за счет однократного приема внутрь. В исследовании CAPSTONE-1 балоксавир сравнивали с плацебо и осельтамивиром. Балоксавир продемонстрировал значительное уменьшение времени до облегчения симптомов и снижение вирусного титра в крови пациентов по сравнению с плацебо [9]. Спустя 1, 2 и 4 дня от начала лечения доля пациентов, имевших положительный результат теста на титр вируса гриппа, была значительно меньше в группе балоксавира в сравнении с группой осельтамивира [9]. Кроме того, среднее время до прекращения выделения вируса у пациентов, получавших балоксавир, составляло 24 ч в сравнении с 72 ч в группе осельтамивира ($p < 0,0001$) и 96 ч в группе плацебо ($p < 0,0001$) [10]. Лечение балоксавиром, как правило, хорошо переносилось пациентами, характеризовалось меньшей общей частотой нежелательных явлений – НЯ (20,7%) в сравнении с плацебо (24,6%) или осельтамивиром (24,8%) [9] и приводило к снижению частоты НЯ, вызванных приемом препарата, по сравнению с лечением осельтамивиром.

Несмотря на то, что балоксавир продемонстрировал лучшую эффективность при лечении гриппа у пациентов без факторов риска по сравнению с плацебо и осельтамивиром, прямых исследований, сравнивающих эффективность балоксавира с другими противовирусными препаратами, не проводилось.

Цель исследования – оценить относительную эффективность и безопасность балоксавира у пациентов с гриппом без факторов риска по сравнению с плацебо, осельтамивиром, зanamивиром, ланинамивиром и перамивиром с использованием сетевого метаанализа (СМА) на основе всех опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Методы

Систематический обзор литературы

Систематический обзор литературы (СОЛ) по сравнительной эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения гриппа проведен в соответствии с методами, разработанными Центром по обзорам и распространению информации (CRD) [11] и Кокрановским руководством по систематическим обзорам исследований [12]. СОЛ фокусировался на РКИ с участием пациентов с симптомами гриппа (ГПЗ или подтвержденный грипп – ПГ).

Таблица 1. Критерии включения и исключения в/из СМА

Элементы включения/исключения	Критерии включения	Критерии исключения
Популяция	Пациенты с симптомами гриппа без факторов риска (ГПЗ или ПГ)	Пациенты с высоким риском осложнений
Лечение/препарат сравнения	Балоксавир марбоксил 40 мг у пациентов <80 кг или 80 мг у пациентов >80 кг однократно; осельтамивир 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; занамивир 10 мг 2 раза в день в течение 5 дней; ланинамивир 40 мг однократно; перамивир 300 мг однократно; плацебо	
Показатели	Эффективность: время до облегчения всех симптомов, время до исчезновения лихорадки, время до прекращения выделения вируса, изменение вирусного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем, изменение вирусного титра через 48 ч в сравнении с исходным уровнем, время возврата к состоянию здоровья до гриппа, частота развития пневмонии Безопасность: любые НЯ, НЯ, связанные с приемом препарата, рвота, связанная с приемом препарата, диарея, связанная с приемом препарата	
Дизайн исследования	РКИ	Описание клинических случаев, письма и исторические статьи
Срок публикаций	Только конференции/конгрессы: 2015–2016 и 2014 гг. для ESWI, поскольку в 2015 г. конференции не проводились	

Поиск проведен на 14 ноября 2016 г. в базах MEDLINE (с 1946 г. по настоящее время); EMBASE (доступ через интерфейс OVID – с 1974 г. по настоящее время); Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований (CENTRAL) и базе Игаку-Чуо Засси (ICHUSHI).

Кроме того, проведен поиск тезисов конференций и конгрессов на нескольких релевантных веб-сайтах. Дополнительные источники, такие как ClinicalTrials.gov и регулирующие веб-сайты (EMA, FDA и PMDA), использованы для сбора соответствующих документов; детальную информации о конференциях, конгрессах, дополнительных источниках и процессе отбора, а также о реализованных стратегиях поиска можно найти в Приложении. Никаких ограничений в отношении временного или географического охвата не применялось. Поиск тезисов конференций/конгрессов ограничивался 2015 г. или более поздним периодом. Исследования, включенные в СОЛ, отобраны двумя рецензентами, а разногласия разрешены с помощью третьего рецензента. Извлеченные данные включали характеристики публикации, детали исследования, характеристики пациентов, результаты и ограничения исследований. Один рецензент извлекал данные из выбранных публикаций, а второй проверял их качество.

Сетевой метаанализ

СМА позволяет сравнивать методы лечения, которые не сравнивались в прямых РКИ. Оценка относительных эффектов препаратов базируется на всех доступных доказательствах, полученных при проведении как прямых, так и непрямых сравнений [13]. СМА проведен с целью сравнения относительной эффективности и безопасности балоксавира и ингибиторов нейраминидазы и плацебо с акцентом на дозировки, рекомендуемые в Японии [7]: осельтамивир 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; занамивир 10 мг 2 раза в день в течение 5 дней; ланинамивир 40 мг однократно и перамивир 300 мг однократно.

В СМА были включены исследования с участием пациентов в возрасте 12–80 лет с симптомами гриппа (полная сеть); исследования с участием пациентов с факторами риска исключены [14]. В СМА были включены исследова-

ния, проведенные в общей популяции (т.е. включавшие небольшую долю пациентов за рамками данного возрастного диапазона или с некоторыми факторами риска). Подробно критерии включения и исключения исследований в СМА представлены в **табл. 1**. Анализ исходов эффективности осуществлялся в популяции инфицированных (т.е. с гриппом, подтвержденным результатами лабораторных тестов) пациентов с назначенным лечением (ТТТ), анализ исходов безопасности – в общей популяции (с ПГ и неподтвержденным гриппом). Анализ чувствительности включал только те исследования, в которых принимали участие пациенты в возрасте 12–65 лет (ограниченная сеть).

Исходы, оцениваемые в СМА, выбраны по принципу целесообразности, клинической значимости и потребности в модели экономической эффективности. Учитывались следующие исходы: время до облегчения всех симптомов, время до исчезновения лихорадки, время до прекращения выделения вируса, изменение вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем, общее количество НЯ, НЯ, связанные с приемом препарата, рвота, связанная с приемом препарата. Время до прекращения выделения вируса оценивали по титру вируса, а не количеству копий РНК, оцененному с помощью полимеразной цепной реакции в определенное время. Результаты изменения вирусного титра через 48 ч по сравнению с исходным уровнем, время, необходимое для возврата к состоянию здоровья до гриппа, частота развития пневмонии и диареи, связанной с приемом препарата, представлены в Приложении. Для оценки моделей СМА применили байесовский подход с использованием метода Монте-Карло на основе цепи Маркова (MCMC), имплементированного в программном пакете WinBUGS. Для параметров модели применяли априорное распределение.

Для исходов, определяемых временем до наступления событий (time-to-event outcomes), предполагалось, что функция выживаемости подчиняется экспоненциальному распределению; входными данными для анализа стал логарифм степени опасности и связанной с ней стандартной ошибки (SE). Для изменения вирусного титра от исходного уровня в качестве первоначальных данных использовали среднее

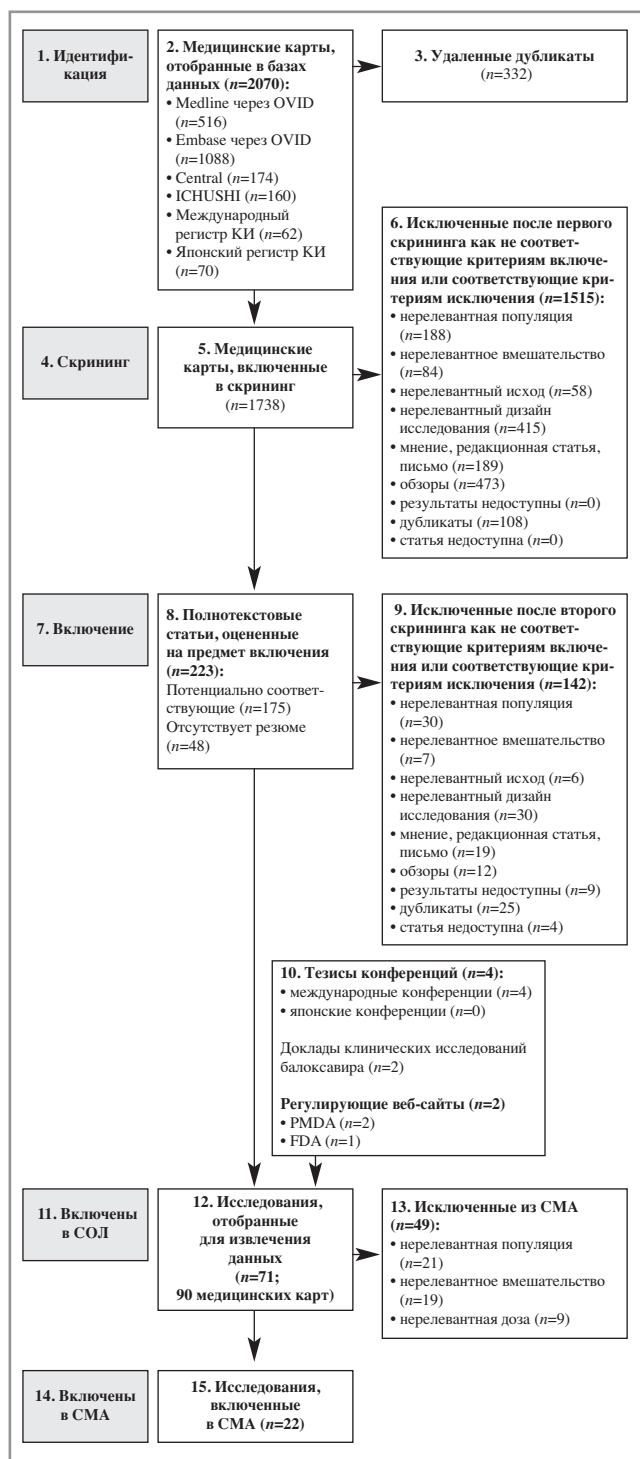


Рис. 1. Блок-схема PRISMA процесса отбора исследований клинической эффективности и безопасности.

изменение для каждого препарата и связанные с ним стандартные ошибки. Частоту всех НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и рвоты, связанной с приемом препарата, оценивали по числу пациентов с такими исходами среди общего числа пациентов в группе.

Разница в среднем изменении между двумя видами лечения и разница в медиане времени до наступления события считались статистически значимыми, если 95% байесовского доверительного интервала (credibility interval – CrI) не

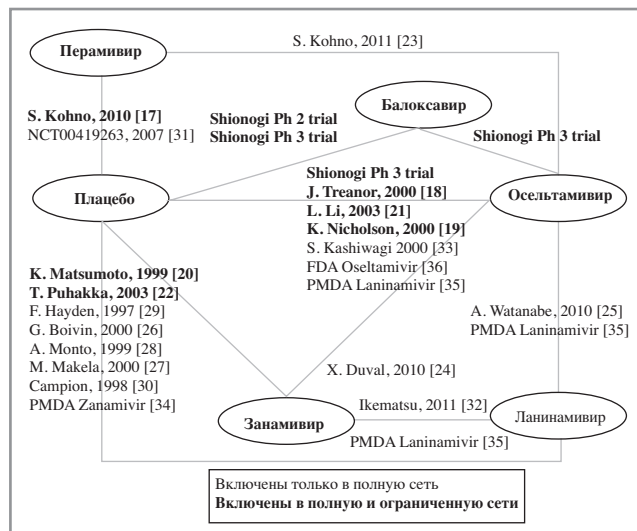


Рис. 2. Сеть доказательств.

включали 0 (ноль). Отношение шансов (ОШ) считалось статистически значимым, если 95% CrI не включали 1. В некоторых статьях показатели времени до облегчения симптомов представлены в днях, а в других – в часах, но в нашем анализе все данные преобразованы в часы. Использовали как модели фиксированных эффектов, так и модели случайных эффектов. Модели выбирали на основании информационного критерия отклонения (DIC), при этом модель случайных эффектов выбирали, если DIC был снижен более чем на 5 пунктов по сравнению с моделью фиксированных эффектов [15, 16].

Результаты

В ходе поиска литературы было выявлено 2070 источников (Medline – n=516; Embase – n=1088; CENTRAL – n=174; ICHUSHI – n=160; Международный регистр клинических исследований – КИ – n=62; Японский регистр КИ – n=70). В конечном итоге после добавления исследований балоксавира II и III фазы в СМА включено 22 исследования. Половина исследований (n=11) включала небольшое число пациентов за пределами возрастного диапазона 12–80 лет; в эти исследования были включены взрослые или пациенты старше 12 лет, без указания максимального возраста. Подробная информация о процессе отбора представлена на рис. 1, а краткий обзор всех исследований, включенных в СМА, – в табл. 2.

Сеть доказательств представлена на рис. 2, а резюме доказательств для каждого анализируемого исхода – в табл. 3. На основе DIC выбрана модель случайных эффектов для времени облегчения всех симптомов, времени до исчезновения лихорадки и изменения вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем, в то время как модель фиксированных эффектов выбрана для времени до прекращения выделения вируса, общих НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и рвоты, связанной с приемом препарата. Результаты метаанализа для исходов эффективности и безопасности представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

Анализ времени до облегчения всех симптомов включал 14 исследований (6 препаратов; 5403 пациента). Лечение балоксавиром ассоциировалось со значительно более коротким временем до облегчения всех симптомов по сравнению с занамивиром (разница в медиане времени до облегчения всех симптомов, 95% CrI: 19,96 ч [3,23; 39,07]) и плацебо (29,36 ч [15,34; 45,82]). Не выявлено значимых различий по

Таблица 2. Перечень исследований, включенных в СМА

Авторы	Номер исследования	Статус гриппа	Возрастной диапазон	Лечебное вмешательство	Препараты сравнения
Shionogi, исследование II фазы	JaricCTI-153090	ПГ	20–64	Балоксавир 10, 20, 40 мг однократно	Плацебо
Shionogi, исследование III фазы	NCT02954354	ПГ	12–64	Балоксавир 40, 80 мг однократно	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки + плацебо
S. Kohno и соавт., 2010 [17]	н/у	ПГ	20–64	Перамивир 300 мг	Плацебо
J. Treanor и соавт., 2000 [18]	н/у	ГПЗ			
	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо		
K. Nicholson и соавт., 2000 [19]	н/у	ГПЗ	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]	н/у	ГПЗ	16–65	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
L. Li и соавт., 2003 [21]	н/у	ГПЗ	18–65	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
T. Puhakka и соавт., 2003 [22]	н/у	ГПЗ	17–29	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
S. Kohno и соавт., 2011 [23]	JaricCTI-R100123	ПГ	20–80	Перамивир 300 мг 1 раз в сутки	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки
X. Duval и соавт., 2010 [24]	NCT00799760	ПГ	18–85	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки + плацебо	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки + плацебо
A. Watanabe и соавт., 2010 [25]	NCT00803595	ПГ	20–77	Ланинамивир 40 мг	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки
G. Boivin и соавт., 2000 [26]	н/у	ГПЗ	>12	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
M. Makela и соавт., 2000 [27]	н/у	ГПЗ	12–81	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
A. Monto и соавт., 1999 [28]	н/у	ГПЗ	>13	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
F. Hayden и соавт., 1997 [29]	н/у	ГПЗ	>13	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
Campion и соавт., 1998 [30]	н/у	ГПЗ	>12	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки	Плацебо
NCT00419263, 2007 [31]	NCT00419263	ПГ	>18	Перамивир 300 мг	Плацебо
Ikematsu, 2011 [32]	н/у	ПГ	Дети + взрослые	Ланинамивир 40 мг	Занамивир 10 мг 2 раза в сутки
S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]	н/у	ГПЗ	16–80	Осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки	Плацебо
PMDA zanamivir package insert [34]	н/у	ПГ	Взрослые	Занамивир 20 мг	Плацебо
PMDA laninamivir report [35]	н/у	н/у	Взрослые	Ланинамивир 40 мг	Осельтамивир 150 мг
FDA oseltamivir [36]	н/у	ПГ	>13	Осельтамивир 150 мг	Плацебо

Примечание: н/у – не указано.

влиянию на данный исход между балоксавиром и ланинамивиром (6,41 ч [-15,48; 32,10]), осельтамивиром (6,33 ч [-6,89; 19,54]) или перамивиром (7,60 ч [-8,49; 24,78]).

В анализ времени до исчезновения лихорадки было включено 9 исследований (6 препаратов; 3772 пациента). Время до исчезновения лихорадки при лечении балоксавиром

было значительно короче в сравнении с плацебо (разница в медиане времени до исчезновения лихорадки – 19,12 ч [6,44; 33,25]); в то же время достоверных различий между балоксавиром и занамивиром (4,65 ч [-20,06; 41,56]), ланинамивиром (0,41 ч [-18,82; 24,20]), осельтамивиром (-1,14 ч [-14,16; 10,33]) или перамивиром (-1,69 ч [-17,50; 14,48]) не наблюдалось.

Таблица 3. Резюме доказательств при оценке исходов эффективности и безопасности

Исходы	Количество включенных исследований	Число включенных пациентов	Ссылки
Эффективность			
Время до облегчения всех симптомов	14	5403	J. Treanor и соавт., 2000 [18]*; S. Kohno и соавт., 2011 [23]; X. Duval и соавт., 2010 [24]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; L. Li и соавт., 2003 [21]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]*; F. Hayden и соавт., 1997 [29]*; NCT00419263, 2007 [31]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]*; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial; PMDA zanamivir package insert
Время до исчезновения лихорадки	9	3772	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; Li и соавт., 2003 [21]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; NCT00419263, 2007 [31]; Ikematsu, 2011 [32]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]*; Shionogi phase II trial; Shionogi phase III trial
Время до прекращения выделения вируса	3	1078	G. Boivin и соавт., 2000 [26]*; F. Hayden и соавт., 1997 [29]*; Shionogi phase III trial
Изменение титра вируса через 24 ч по сравнению с исходным уровнем	9	3195	J. Treanor и соавт., 2000 [18]*; T. Puhakka и соавт., 2003 [22]*; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]*; G. Boivin и соавт., 2000 [26]; NCT00419263, 2007 [31]; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; S. Kohno и соавт., 2011 [23]
Безопасность			
Любые (все) НЯ	10	5628	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; S. Kohno и соавт., 2010 [17]; T. Puhakka и соавт., 2003 [22]; M. Makela и соавт., 2000 [27]; A. Monto и соавт., 1999 [28]; Campion и соавт., 1998 [30]; S. Kashiwagi и соавт., 2000 [33]; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]; Shionogi phase III trial; Shionogi phase II trial
НЯ, связанные с приемом препарата	8	4528	S. Kohno и соавт., 2011 [23]; L. Li и соавт., 2003 [21]; A. Monto и соавт., 1999 [28]; K. Matsumoto и соавт., 1999 [20]; F. Hayden и соавт., 1997 [29]; Shionogi phase II trial; Shionogi phase III trial; A. Watanabe и соавт., 2010 [25]
Рвота, связанная с приемом препарата	5	3297	J. Treanor и соавт., 2000 [18]; S. Kohno и соавт., 2011 [23]; K. Nicholson и соавт., 2000 [19]; Shionogi phase III trial; PMDA Laninamivir Report

*Результаты в популяции с ПГ включены в СМА.

Время до прекращения выделения вируса изучали в 3 исследованиях (4 препарата; 1078 пациентов). Использование балоксавира привело к значительному сокращению времени до прекращения выделения вируса по сравнению с занамивиром (разница в медиане времени до прекращения выделения вируса: 47,00 ч [28,18; 73,86]), осельтамивиром (56,03 ч [33,74; 87,86]) и плацебо (84,04 ч [50,65; 131,90]).

Анализ изменения вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем включал 9 исследований (5 препаратов; 3195 пациентов). Среднее изменение через 24 ч по сравнению с исходным уровнем было значительно большим при лечении балоксавиром, чем при лечении занамивиром (разница в среднем изменении вирусного титра по сравнению с исходным уровнем: 2,49 log₁₀TCID₅₀/мл [1,12; 3,85]), осельтамивиром (2,30 log₁₀TCID₅₀/мл [1,32; 3,30]), перамивиром (2,31 log₁₀TCID₅₀/мл [1,19; 3,49]) и плацебо (2,98 log₁₀TCID₅₀/мл [2,10; 3,90]).

Анализ риска развития общих НЯ включал 10 исследований (6 препаратов; 5628 пациентов). Не отмечено досто-

верных различий в частоте НЯ при лечении занамивиром и балоксавиром (ОШ 1,01 [0,72; 1,42]), ланинамивиром и балоксавиром (1,02 [0,65; 1,57]), осельтамивиром и балоксавиром (1,12 [0,85; 1,47]), перамивиром и балоксавиром (1,02 [0,70; 1,50]) или плацебо и балоксавиром (1,28 [0,96; 1,69]).

В анализ НЯ, связанных с приемом препарата, было включено 8 исследований (6 препаратов; 4528 пациентов). При лечении осельтамивиром и ланинамивиром ОШ для НЯ, связанных с приемом препарата, значительно выше, чем при лечении балоксавиром (ОШ 1,92 [1,18; 3,20] и 2,02 [1,05; 3,99] соответственно). Риск НЯ, связанных с приемом препарата, не отличался при лечении занамивиром и балоксавиром (1,03 [0,55; 1,92]), перамивиром и балоксавиром (1,25 [0,67; 2,36]) или плацебо и балоксавиром (1,15 [0,67; 1,95]).

В анализ частоты рвоты, связанной с приемом препарата, было включено 5 исследований (5 препаратов; 3297 пациентов). Риск развития рвоты, связанной с приемом препарата, достоверно не отличался у пациентов, принимавших балоксавир в сравнении с осельтамивиром (ОШ 2,42 [0,48; 19,26]),

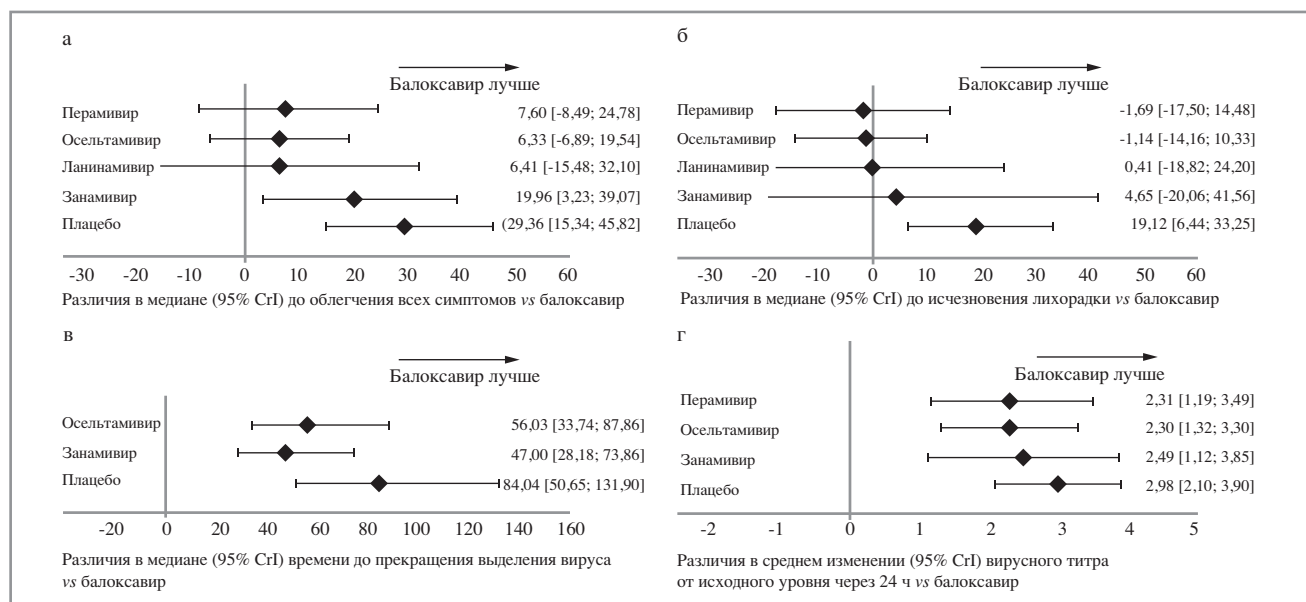


Рис. 3. Результаты исходов эффективности vs балоксавир.

перамивиром (0,26 [0,02; 3,10]), ланинамивиром (0,21 [0,01; 3,35]) или плацебо (0,65 [0,12; 5,41]).

Анализ чувствительности, который фокусировался на исследованиях, включавших только пациентов в возрасте от 12 до 65 лет, дал результаты, аналогичные тем, которые получены из полной сети исследований, что свидетельствует о том, что включение небольшой доли лиц вне возрастного диапазона 12–65 лет не оказало большого влияния на результаты. Детальная информация представлена в Приложении.

Анализ времени возврата к состоянию здоровья до гриппа не выявил значимых различий у пациентов, принимавших балоксавир и другие противовирусные препараты. Влияние балоксавира на изменение вирусного титра через 48 ч по сравнению с исходным уровнем было значительно более выражено, чем у занамивира, перамивира и плацебо, при этом достоверных различий между балоксавиром и осельтамивиром не выявлено.

При анализе частоты развития пневмонии не было выявлено значимых различий при использовании балоксавира и занамивира, осельтамивира, перамивира или плацебо. Риск развития лекарственной диареи не отличался достоверно у пациентов, получавших балоксавир, и пациентов, получавших осельтамивир, перамивир, ланинамивир или плацебо (см. Приложение).

Обсуждение

В данном исследовании методом СМА, включавшем 22 клинических исследования, изучались эффективность и безопасность балоксавира по сравнению с другими противовирусными препаратами при лечении гриппозной инфекции. Продемонстрировано, что по эффективности балоксавир не уступает или превосходит осельтамивир, перамивир, ланинамивир и занамивир, особенно в отношении времени до облегчения всех симптомов и времени до прекращения выделения вируса, при этом обладает благоприятным профилем безопасности.

По сравнению с занамивиром в дозе 20 мг балоксавир продемонстрировал значительно более высокую эффективность в отношении времени до облегчения всех симптомов, времени до прекращения выделения вируса, изменения вирус-

ного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем и изменения вирусного титра через 48 ч в сравнении с исходным уровнем. Лечение балоксавиром значительно эффективнее, чем лечение осельтамивиром в дозе 150 мг, в отношении времени до прекращения выделения вируса и изменения вирусного титра через 24 ч в сравнении с исходным уровнем. При приеме балоксавира изменения вирусного титра от исходного уровня через 24 ч и через 48 ч были значительно более выражены в сравнении с перамивиром в дозе 300 мг. Других значимых отличий не наблюдалось. Анализ исходов (конечных точек) безопасности показал более низкое ОШ для НЯ, связанных с приемом препарата, при лечении балоксавиром по сравнению с лечением осельтамивиром и ланинамивиром. Других достоверных различий в отношении риска развития НЯ, связанных с приемом препарата, общих НЯ, рвоты, связанной с приемом препарата, и диареи, связанной с приемом препарата, при лечении балоксавиром и другими противовирусными препаратами не выявлено.

Согласно данным исследования, проведенного в США и включавшего почти 800 пациентов, занамивир по эффективности не отличался от плацебо [34]. В другом исследовании Кс. Дюваль и соавт. осельтамивир проявлял значительно более высокую клиническую и вирусологическую эффективность по сравнению с занамивиром [24]. По мнению авторов, это могло быть следствием субоптимальных дозировок в группе занамивира, поскольку значения IC_{50} для вирусов А (H3N2) в сезоне 2008–2009 гг. были в 2–3 раза выше для занамивира, чем для осельтамивира. Учитывая, что наш анализ включал эти исследования, результаты сравнения эффективности балоксавира и занамивира следует интерпретировать с осторожностью.

Во многих исследованиях в качестве косвенного показателя контагиозности вируса гриппа человека использовали показатель выделения вируса [37–39]. В исследовании Т. Цанг и соавт. показано, что лечение осельтамивиром приводит к снижению контагиозности сезонного гриппа А (H1N1) [40]. Также подсчитано, что почти все случаи вторичного инфицирования (97%) произошли внутри семьи [40], и эти результаты также согласуются с данными других исследований [41–43]. Таким образом, балоксавир может быть более эффективным в предотвращении развития вторичного

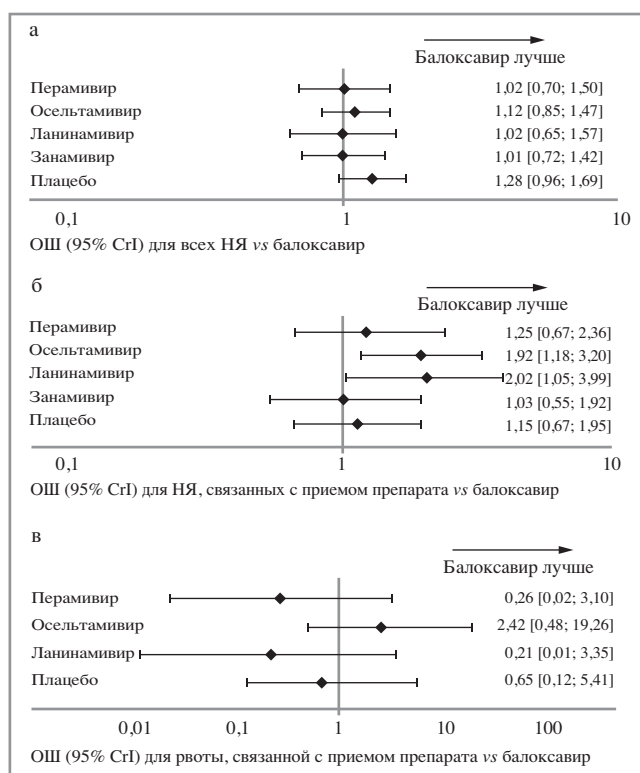


Рис. 4. Результаты исходов безопасность vs балоксавир.

инфицирования и распространения болезни, так как он сокращает время до прекращения выделения вируса и быстро снижает вирусную нагрузку.

В процессе поиска было найдено 3 ранее опубликованных метаанализа лечения гриппа. В работе К. Ванг и соавт. [44] представлены объединенные данные исследований занамивира и осельтамивира в сравнении с плацебо, однако этот обзор включал только детей, поэтому его результаты не сопоставимы с результатами нашего анализа. В исследовании Дж. Бурч и соавт. [45] занамивир и осельтамивир сравнивали с плацебо. Эффективность занамивира и осельтамивира выше при анализе популяции ИТТ в сравнении с популяцией ИТТ. В исследовании Д. Турнер и соавт. [46] результаты оценки исходов эффективности свидетельствовали в пользу активного препарата vs плацебо (иногда статистически достоверно), при этом значимых различий в отношении исходов безопасности между активным препаратом и плацебо не выявлено. Данные результаты согласуются с нашими выводами.

Сила доказательств настоящего СМА заключается в том, что он базируется на СОЛ, поиск которой проведен в нескольких базах данных, включая японские, с обширным поиском вручную. Количество включенных исследований довольно большое по сравнению с количеством препаратов, рассмотренных в анализе [6], благодаря чему доступны данные по наиболее значимым исходам, и результаты по каждому препарату не зависели от единичного исследования. Также не выявлено значительного влияния на результаты анализа чувствительности в связи с большим количеством строгих критериев включения, а это предполагает, что анализ надежен в отношении выбора исследований.

Сезонный грипп ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и госпитализаций [47]. Несмотря на то, что симптомы гриппа обычно проходят самостоятельно, он может ухудшать качество жизни как пациентов, так и их семей [48].

Провести сравнение относительной эффективности балоксавира в отношении уменьшения отдельных симптомов гриппа: кашля, боли в горле, головной боли, назальных симптомов, лихорадки, мышечной боли, повышенной утомляемости и частоты респираторных осложнений (синусита, бронхита и отита среднего уха), уровня инфицированности внутри домохозяйства, госпитализации и смертности – в нашем исследовании не представлялось возможным из-за отсутствия соответствующих исследований. Для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении этих исходов необходимо провести дополнительные исследования.

Одним из ограничений нашего анализа стало то, что он включал пациентов с ПГ без факторов риска. Исследования, включавшие пациентов из группы высокого риска, исключены из СМА, поскольку их результаты и результаты, полученные в исследованиях балоксавира, которые включали здоровых в остальном людей, несопоставимы. Анализ исходов эффективности проводился в популяции ИТТ, анализ исходов безопасности – в общей группе участников исследования. Поскольку во многих странах рутинное тестирование на грипп не проводится, оценка в ИТТ-популяции (без учета статуса инфекции) позволила бы увеличить количество релевантных результатов и могла бы рассматриваться как более приемлемая в клинической практике [49]. Однако в целом результаты оценки эффективности у пациентов с ГПЗ могут быть несопоставимы между исследованиями, поскольку будут зависеть от доли случаев истинного гриппа среди всех пациентов с ГПЗ, которая может варьировать в зависимости от определения ГПЗ, а также от сезона к сезону.

Другим ограничением стала неоднородность в определении исходов между исследованиями. Первичным исходом в большинстве исследований, включенных в СМА, стало время до облегчения всех симптомов, однако в выборе количества анализируемых симптомов наблюдалась неоднородность. Как правило, исследования включали 7 симптомов (кашель, боль в горле, головную боль, назальные симптомы, лихорадку/озноб, миалгию и повышенную утомляемость) [17–19, 23–25, 31]. В исследовании, проведенном К. Мацумото и соавт. [20], анализировались только 3 симптома (лихорадка, головная боль и миалгия), но, поскольку эти симптомы являются наиболее важными, было сочтено целесообразным включить эти результаты в наш анализ. Также в исследовании С. Кашиваги и соавт. [33] не указаны анализируемые симптомы, упоминалась только общая «продолжительность гриппа», однако это исследование мы сочли значимым для нашего анализа.

Еще одним источником неоднородности в определении исходов являлось пороговое значение разрешения лихорадки, которое колебалось в диапазоне от $\leq 36,9^{\circ}\text{C}$ [36] до $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ [32], что могло быть связано с различными методами измерения температуры тела. Однако определить причину этих различий сложно, поскольку в значительном количестве исследований не сообщалось о методе измерения. Не имелось оснований полагать, что любое из этих различий могло повлиять на эффективность лечения, поэтому анализ проведен, несмотря на неоднородность определений исходов.

Достоверность клинического диагноза пневмонии при отсутствии критериев и без рентгеновского обследования является спорной [49]. Диагностические критерии пневмонии определены в исследованиях балоксавира, в которых анализировались только рентгенологически подтвержденные случаи; в других исследованиях никакие подробности определения пневмонии не указаны. Эти различия могут

быть потенциальным источником неоднородности между исследованиями.

Качество отчетов РКИ нельзя назвать оптимальным [50]. В некоторых случаях неоднородность в определении исходов не представляется возможным установить ввиду отсутствия адекватной и прозрачной отчетности по данному вопросу.

Балоксавир продемонстрировал значительное снижение частоты развития НЯ, связанных с приемом препарата, в сравнении с осельтамивиром и ланинамивиром, однако различий в общем количестве НЯ между ними не наблюдалось. Некоторые из зарегистрированных НЯ связаны с естественным течением гриппа, в то время как к НЯ, связанным с приемом препарата, относили такие, которые потенциально могли быть вызваны проводимым лечением. Таким образом, наблюдаемые различия, возможно, обусловлены новым механизмом действия балоксавира, который отличается от механизмов действия других противовирусных препаратов и который может влиять на возникновение НЯ, связанных с приемом препарата.

Определение НЯ, связанных с приемом препарата, изменялось с течением времени, что могло создать источник неоднородности между исследованиями осельтамивира и занамивира (проводимыми между 1997 и 2003 гг.) и исследованиями ланинамивира, перамивира и балоксавира, которые осуществлялись недавно (2007 г. и позже). Таким образом, результаты оценки НЯ, связанных с приемом лекарств, следует интерпретировать с осторожностью.

Сопоставимость результатов исследований может быть сомнительной, поскольку ответ на лечение способен варьировать между сезонами или странами в зависимости от циркулирующих штаммов вируса [45, 49]. Модель случайных эффектов учитывает неоднородность исследований и, следовательно, принимает во внимание варианты, вызванные различиями между сезонами. Модель случайных эффектов не выбрана для некоторых анализов ввиду предположения, что для этих конечных точек либо неоднородность между исследованиями или сезонами незначительна, либо не имелось достаточно данных, чтобы отделить различия между препаратами от различий между сезонами.

Заключение

В данном исследовании методом СОЛ и СМА оценивали относительную эффективность и безопасность балоксавира в сравнении с другими противовирусными препаратами для лечения гриппа. Согласно полученным данным при лечении балоксавиром время до облегчения всех симптомов значительно короче в сравнении с занамивиром и плацебо; раз-

личий между балоксавиром и другими ингибиторами нейраминидазы не выявлено. Также балоксавир более эффективен в контроле вирусной нагрузки (время до прекращения выделения вируса и изменение вирусного титра через 24 ч по сравнению с исходным уровнем) в сравнении с другими противовирусными препаратами. Профиль безопасности балоксавира сопоставим с другими противовирусными препаратами. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности использования балоксавира у здоровых в остальном пациентов с гриппом и могут помочь врачам в принятии решений при выборе препарата. Необходимы дополнительные исследования эффективности балоксавира при лечении осложнений гриппа у пациентов из группы высокого риска.

Прозрачность

Декларация о финансировании

Данное исследование (дизайн и проведение, сбор данных, руководство, анализ и интерпретация данных, проверка и утверждение рукописи) финансировалось Shionogi & Co. Ltd.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Х.И., К.Т., В.Т., С.А. Сбор данных: В.Т., С.А., К.Б., Ф.М. Анализ и интерпретация данных: Х.И., К.Т., В.Т., С.А., К.Б., Ф.М., Н.Х. Составление рукописи: В.Т., С.А., Ф.М., Х.И., К.Т. Критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания: В.Т., С.А., Ф.М., Х.И., К.Т., К.Б., Н.Х. Получение финансирования: Х.И., К.Т.

Декларация финансовых/иных отношений

В.Т., Ф.М., К.Б. и С.А. сообщили, что получали грантовое финансирование от Shionogi & Co. Ltd. во время проведения исследования и помимо представленной работы. К.Т. сообщила, что является сотрудницей Shionogi Limited. Х.И. сообщил, что является сотрудником Shionogi & Co. Ltd. Н.Х. сообщил, что получал персональный и другие гонорары от Shionogi & Co. Ltd. помимо представленной работы.

Creativ-Ceutical Ltd выполнила СМА при финансовой поддержке Shionogi & Co. Ltd. Авторы выражают благодарность Такахио Хасэгава (Shionogi) за помощь в проведении биостатистического анализа и Ютаку Сайсе (Shionogi) за медицинский вклад. Мы также благодарим Йоши Ониши (Creativ-Ceutical) за сотрудничество и ценный технический вклад, а также Навель Джафер и Моник Даббус (Creativ-Ceutical) за помощь в написании медицинских материалов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, et al. A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. *J Infect Chemother.* 2012;18:534-43.
2. Kelly H, Birch C. The causes and diagnosis of influenza-like illness. *Aust Fam Physician.* 2004;33:305-9.
3. National Institute of Infectious Diseases. IASR 36(11), Influenza 2014/15 season/Japan [Internet; cited 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e/865-iasr/6096-tpc429.html>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States [Internet]. 2016 [updated 2016 Dec 13; cited 2017 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
5. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine.* 2007;25:5086-96.
6. National institute of infectious diseases. Influenza 2014/15 season, Japan [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://www.nih.go.jp/niid/en/component/content/article/865-iasr/6096-tpc429.html>
7. Takaku F. Manual of therapeutic agents 2018. Igaku Syoin. 2018:1576-81.

8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353:1363-73.
9. Osaka JaFP, NJ – Shionogi & Co., Ltd. Shionogi to present S-033188 phase 3 CAPSTONE-1 study results for treatment of influenza at ID-WEEK 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 7]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/shionogi-to-present-s-033188-phase-3-capstone-1-study-results-for-treatment-of-influenza-at-idweek-2017-300531077.html>
10. Portsmouth S, Kawaguchi K, Arai M, et al. Cap-dependent endonuclease inhibitor S-033188 for the treatment of influenza: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study in otherwise healthy adolescents and adults with seasonal influenza. *Open Forum Infectious Dis.* 2017;4:S734.
11. Centre for Reviews and Dissemination, U.o.Y. Systematic Reviews – CRD’s guidance for undertaking reviews in health care. York: University of York; 2008.
12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [Internet]. 2011 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>[13] Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21:2313-24.
14. Centers for Disease Control and Prevention. People at High Risk of Developing Flu-Related Complications [Internet] [cited 2017 March 6]. Available from: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
15. Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, et al. Bayesian measures of model complexity and fit. *Quality Control Appl Statistics.* 2003;48:431-2.
16. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making.* 2013;33:607-17.
17. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4568-74.
18. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA.* 2000;283:1016-24.
19. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet.* 2000;355:1845-50.
20. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. GG167 Group. *Antivir Ther.* 1999;4:61-8.
21. Li L, Cai B, Wang M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:44-8.
22. Puhakka T, Lehti H, Vainionpaa R, et al. Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:52-8.
23. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5267-76.
24. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7:e1000362.
25. Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1167-75.
26. Boivin G, Goyette N, Hardy I, et al. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis.* 2000;181:1471-4.
27. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebocontrolled European study. *J Infect.* 2000;40:42-8.
28. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis.* 1999;180:254-61.
29. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:874-80.
30. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet.* 1998;352:1877-81.
31. Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists (MIST). BioCryst Pharmaceuticals. Evaluation of the Efficacy and Safety of Peramivir in Subjects With Uncomplicated Acute Influenza [Internet]. 2007 [cited 2016 Nov 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00419263?term=NCT00419263&rank=1>
32. Ikematsu. Clinical efficacy at the early stage of inhaled anti-influenza drug zanamivir after inhalation randomized open label test. *J Japan Clin Inter Med Assoc.* 2011;26(2):215-9.
33. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, et al. Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza – placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial. kansenshogakuzasshi. 2000;74:1044-61.
34. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Relenza (Zanamivir) package insert. 2017.
35. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results (Laninamivir). 2010.
36. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research (Application number: 021246Orig1s045 and 021087Orig1s062) Labeling. 2012.
37. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. *PLoS One.* 2012;7:e51653.
38. Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. *J Infect Dis.* 2013;207:1281-5.
39. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, et al. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Resp.* 2014;8:142-50.
40. Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Influenza A virus shedding and infectivity in households. *J Infect Dis.* 2015;212:1420.
41. Gubareva LV, Novikov DV, Hayden FG. Assessment of hemagglutinin sequence heterogeneity during influenza virus transmission in families. *J Infect Dis.* 2002;186:1575.
42. Poon LL, Chan KH, Chu DK, et al. Viral genetic sequence variations in pandemic H1N1/2009 and seasonal H3N2 influenza viruses within an individual, a household and a community. *J Clin Virol.* 2011;52:146-50.
43. Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1033.
44. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;18:CD002744.
45. Burch J, Paulden M, Conti S, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-265,III-IV.
46. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess.* 2003;7:III-IV, XI-XIII, 1-170.
47. Gums JG, Pelletier Em, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:151-61.
48. Chow MY, Morrow AM, Booy R, et al. Impact of children’s influenza-like illnesses on parental quality of life: a qualitative study. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(8):664-70.
49. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008965.
50. To MJ, Jones J, Emara M, et al. Are reports of randomized controlled trials improving over time? A systematic review of 284 articles published in high-impact general and specialized medical journals. *PLoS One.* 2013;8:e84779.

Поступила 24.08.2020