






А.И. Губенко 
О.Ю. Иванова  

Рекомендации по разработке лекарственных препаратов для неспецифической химиопрофилактики гриппа

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Иванова Ольга Юрьевна; ivanovaou@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Эволюционирование вируса гриппа влечет за собой постепенное снижение эффективности современных противовирусных лекарственных препаратов (ЛП), что обуславливает необходимость разработки новых методов профилактики, выявления, контроля и лечения гриппа, в том числе более эффективных вакцин и противовирусных ЛП. В Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, регламентирующие проведение клинических исследований ЛП для профилактики гриппа, и необходима разработка соответствующих рекомендаций.

ЦЕЛЬ. Анализ основных регуляторных подходов, применяемых к доклинической и клинической разработке лекарственных средств для профилактики гриппа в Российской Федерации, Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), Европейском союзе и США.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обоснована значимость неспецифической химиопрофилактики гриппа для снижения риска неблагоприятных исходов заболевания. Проанализированы основные этапы доклинической разработки ЛП для профилактики гриппа и возможный вклад этих исследований в планирование клинического этапа разработки. Показано, что при разработке программы доклинических и клинических исследований ЛП для профилактики гриппа необходимо прежде всего учитывать требования отечественных правил надлежащей клинической практики и руководства ЕАЭС по общим вопросам клинических исследований. Особое внимание уделено разработке дизайнов клинических исследований, используемых в мировой практике, возможным вариантам проведения исследований, особенностям популяций исследований и формированию групп исследований, а также выбору первичных и вторичных конечных точек исследований.

ВЫВОДЫ. Предложены подходы к клинической разработке и проведению клинических исследований ЛП для профилактики гриппа с учетом действующих в Российской Федерации юридических норм и принятой клинической практики. Данные рекомендации позволят обеспечить получение качественных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов, их использование приведет к ускорению ввода в медицинскую практику новых препаратов для профилактики гриппа.



Ключевые слова: грипп; клинические исследования; доклинические исследования; клиническая разработка; химиопрофилактика гриппа; противовирусные препараты

Для цитирования: Губенко А.И., Иванова О.Ю. Рекомендации по разработке лекарственных препаратов для неспецифической химиопрофилактики гриппа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(2):228–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-228-240>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© А.И. Губенко, О.Ю. Иванова, 2024

Anna I. Gubenko 
Olga Yu. Ivanova 

Recommendations for the Clinical Development of Medicinal Products for Non-specific Influenza Chemoprophylaxis

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga Yu. Ivanova; ivanovaou@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The evolution of the influenza virus has led to a gradual decrease in the effectiveness of current antivirals. Better methods of prevention, detection, control, and treatment of influenza are needed, including more effective vaccines and antivirals. At the moment, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union lack documents regulating the conduct of clinical trials of medicinal products for influenza prevention and require that guidelines should be developed for the matter.

AIM. The authors aimed to analyse the main regulatory approaches to preclinical and clinical development programmes for medicinal products for influenza prevention in the Russian Federation, the Eurasian Economic Union (EAEU), the European Union, and the United States of America.

DISCUSSION. This review substantiates the importance of non-specific influenza chemoprophylaxis in reducing the risk of adverse outcomes of the disease. The authors analysed the main stages of preclinical development of medicinal products for influenza prevention and the potential contribution of preclinical studies to the planning of clinical trials. When developing preclinical and clinical programmes for medicinal products for influenza prevention, it is necessary, first of all, to take into account the requirements of the national good clinical practice guidelines and the EAEU guidelines for clinical trials in general. This article pays particular attention to the clinical trial designs used internationally, the possible options for their implementation, the characteristics of study populations, the formation of study groups, and the selection of primary and secondary endpoints.

CONCLUSIONS. The article proposes approaches to planning and conducting clinical trials of medicinal products for the prevention of influenza, taking into account the specifics of legal norms and clinical traditions of Russian practice. These recommendations will ensure high-quality data on the effectiveness and safety of investigational medicinal products and accelerate the introduction of new effective medicinal products for influenza prevention into medical practice.

Keywords: influenza; clinical trials; preclinical studies; clinical development; influenza chemoprophylaxis; antiviral medicinal products

For citation: Gubenko A.I., Ivanova O.Yu. Recommendations for the clinical development of medicinal products for non-specific influenza chemoprophylaxis. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):228–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-228-240>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная инфекция, характеризующаяся массовым распространением, сопровождается лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта¹. Заболевание гриппом представляет серьезную проблему для об-

щественного здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире с сезонным гриппом связано около 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний и 290–650 тыс. случаев летального исхода от респираторных заболеваний².

¹ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

² Influenza seasonal. WHO; 2023. <https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal>

Профилактические меры, предпринятые для борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020 г., привели к значительному снижению циркуляции вирусов сезонного гриппа человека, поскольку механизмы передачи вируса гриппа и вируса SARS-CoV-2 одинаковы. Однако по мере снятия антиковидных ограничений вирус гриппа возвращается в человеческую популяцию.

По данным исследований [1], грипп распространяется быстрее, чем COVID-19, что связано с более коротким инкубационным периодом и более коротким промежутком времени между последовательными случаями заболевания. Особое место вируса гриппа среди других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) обусловлено его высокой изменчивостью. Известно, что в основе эпидемических вспышек заболеваемости гриппом лежит антигенный дрейф вируса, а в основе пандемий — антигенный шифт [2].

Для улучшения контроля за заболеваемостью гриппом ВОЗ разработала Глобальную стратегию для борьбы с гриппом на 2019–2030 гг.³ Главные цели стратегии заключаются в разработке методов профилактики сезонного гриппа, минимизации рисков возникновения зоонозного гриппа, смягчении последствий пандемии гриппа. Также в стратегию борьбы с гриппом входит разработка новых препаратов для лечения и профилактики гриппа.

В последнее время в связи с ростом заболеваемости гриппом отмечается увеличение количества протоколов клинических исследований (КИ) препаратов для лечения и профилактики гриппа. При рассмотрении представленных протоколов зачастую не соблюдаются общие принципы составления программ КИ, не учитываются существующие рекомендации по разработке препаратов по профилактике и лечению гриппа⁴, что приводит к внесению значительных изменений в разрабатываемый протокол, дополнительным затратам разработчиков, изменениям дизайнов и даже заявляемых программ клинических исследований.

Цель работы — анализ основных регуляторных подходов, применяемых к доклинической и клинической разработке лекарственных средств для профилактики гриппа в Российской

Федерации, Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), Европейском союзе и США.

На основании проведенного анализа будут предложены подходы к клинической разработке и проведению клинических исследований лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики гриппа с учетом специфики нормативно-правового регулирования и особенностей проведения доклинических и клинических исследований в Российской Федерации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Неспецифическая химиопрофилактика гриппа

Профилактику гриппа можно разделить на специфическую и неспецифическую. Специфическая профилактика гриппа начинается в предэпидемический период и подразумевает проведение вакцинации, которая рекомендована всем лицам, не имеющим противопоказаний [3, 4]. По данным ВОЗ, вакцинация против вируса гриппа позволила значительно снизить ежегодную заболеваемость гриппом⁵ [5–8]. Эффективность вакцинации против гриппа, а также уменьшение рисков осложнений гриппа, таких как сердечно-сосудистые осложнения и сердечно-сосудистая смертность, подтверждены исследованиями [9–11]. Согласно рекомендациям⁶, для специфической профилактики гриппа используют противогриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства, зарегистрированные на территории Российской Федерации и приготовленные из эпидемически актуальных штаммов вируса, рекомендуемых ВОЗ.

Однако проведение вакцинации не всегда позволяет обеспечить должную защиту населения по нескольким причинам. Наиболее частыми из них могут быть неполный охват населения вакцинацией, антигенное несоответствие между циркулирующими вирусами и вакцинными штаммами⁷, возникновение неадекватной реакции на вакцинацию в группах высокого риска, включая пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом, также может наблюдаться низкая иммуногенность у лиц старшего возраста [2, 12–15].

Из-за низкой осведомленности о профилактике заболеваемости гриппом, особенно в группах высокого риска, проведения одной только

³ Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019.

⁴ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

⁵ Юшук НД, Венгеров ЮЯ, ред. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

⁶ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁷ Influenza seasonal. WHO; 2023. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines effectiveness: how well the flu vaccines work? Questions and answers. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>

профилактической вакцинации против гриппа недостаточно [16, 17]. В дополнение к вакцинам в качестве неспецифической химиопрофилактики применяются ЛП, которые могут способствовать профилактике гриппа, а также использоваться для лечения больных гриппом. Своевременное применение противовирусных ЛП позволяет подавить репликацию и передачу вируса, уменьшить интенсивность и сократить длительность проявления симптомов, а также у лиц снизить вероятность летального исхода [18].

Применение противовирусных ЛП является важной мерой профилактики гриппа в период роста заболеваемости гриппом, при возникновении пандемий, выявлении новых штаммов вируса гриппа, в случае отсутствия своевременной вакцинопрофилактики, снижения иммунитета, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также пожилого и старческого возраста.

Неспецифическая химиопрофилактика возможна в двух вариантах: экстренная внутриочаговая и внеочаговая (плановая), рассчитанная на немедленное противовирусное действие химиопрепаратов, препаратов интерферона, индукторов интерферона, и сезонная, проводимая в предэпидемический период с целью повышения резистентности организма человека к респираторным вирусам во время максимальной вероятности заболевания.

Согласно рекомендациям⁸, внутриочаговую профилактику проводят среди лиц, находившихся в непосредственном контакте с больными, в семьях, квартирах, больничных палатах (эпидемических очагах). Химиопрофилактика лицам после контакта с больным гриппом проводится с целью немедленного противовирусного действия и с целью повышения резистентности организма [3, 4, 6]. Продолжительность внутриочаговой профилактики колеблется от 2 сут при прекращении контакта с источником инфекции до 5–7 сут, если контакт сохраняется. Внеочаговую профилактику проводят среди непривитых, а также среди групп пациентов с повышенным риском заражения гриппом и с высоким риском неблагоприятных исходов заболевания. При этом следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа⁹.

В настоящее время Европейским агентством по лекарственным средствам (European

Medicines Agency, EMA) одобрено три класса противовирусных ЛП для лечения и профилактики гриппа: ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы ионных каналов М2 (адамантаны) и ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балоксавир марбоксил [18].

В Российской Федерации согласно рекомендациям¹⁰ для неспецифической химиопрофилактики рекомендовано избирательное (у определенной категории лиц) применение ЛП прямого противовирусного действия (осельтамивир, занамивир, балоксавир марбоксил, умифеновир) после контакта с больным гриппом или в эпидемический сезон с целью экстренной и плановой химиопрофилактики [7, 19–23]. Также рекомендовано использование интерферонов [24–27] или иммуностимуляторов (кагоцел, тилорон, оксодигидроакридинилацетат натрия, меглюминакридонацетат, азоксимера бромид)¹¹.

Следует отметить, что стремительное эволюционирование вируса гриппа приводит к постепенному снижению эффективности современных противовирусных ЛП. Сформировавшаяся резистентность вирусов гриппа к ЛП требует создания новых противовирусных средств. Решение проблемы резистентности стало важной задачей при разработке профилактических и терапевтических средств против вируса гриппа следующего поколения. Были обнаружены вирусы, устойчивые ко всем одобренным противовирусным ЛП против гриппа, что может привести к негативным клиническим последствиям применения этих препаратов у пациентов [28, 29]. Также отмечается распространение штаммов вируса гриппа, устойчивых к определенным классам противовирусных препаратов, при этом данная устойчивость прослеживается и в странах, где данные классы ЛП применялись редко или не применялись [30]. Такие результаты вызывают особую обеспокоенность, так как позволяют предположить распространение устойчивых вирусов за пределами географической области применения этих препаратов.

Вышеперечисленные факты побуждают мировое научное сообщество к разработке новых лекарственных средств для профилактики гриппозной инфекции, которые не только позволят преодолеть резистентность, но и смогут повысить эффективность лечения инфекции гриппа на более поздних сроках заболевания [18].

⁸ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

В настоящий момент сохраняется актуальность разработки и поиск ЛП с новым механизмом действия, что позволит расширить круг потенциальных способов профилактики гриппа и, возможно, снизить вероятность возникновения резистентности в результате их применения.

При разработке программы доклинических и клинических исследований препаратов для профилактики гриппа, а также протоколов КИ необходимо учитывать прежде всего требования Правил надлежащей клинической практики¹² и Руководства по общим вопросам клинических исследований¹³.

Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) было разработано руководство по проведению доклинических и клинических исследований новых ЛП для лечения и профилактики гриппа¹⁴, которое уже более 10 лет применяется во всем мире при изучении и составлении протоколов КИ для данных препаратов. В настоящее время руководство сохраняет свою актуальность, так как учитывает основные механизмы патогенеза заболевания гриппом, условия его распространения, актуальные требования к доклинической и клинической разработке ЛП и ее основным параметрам, дизайнам исследования, выбору групп пациентов, конечным точкам и другим критичным характеристикам протоколов КИ.

Доклиническая разработка: общие подходы

Разработчики потенциального ЛП для профилактики гриппа должны изучить механизм действия препарата и его противовирусную активность с использованием нескольких типов, подтипов и штаммов вируса гриппа, полученных от человека с клиническими симптомами заболевания, или животных, которые могут служить источниками новых клинически значимых штаммов¹⁵.

В Российской Федерации рекомендации по изучению специфической противовирусной активности в отношении вирусов гриппа содер-

жатся в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств¹⁶. В Руководстве изложена информация по основным методам изучения специфической противовирусной активности *in vitro* и *in vivo*.

В Руководстве FDA¹⁷ представлена информация по особенностям доклинической разработки ЛП для лечения и профилактики гриппа.

Например, следует учесть, что для ЛП с механизмом действия, отличным от прямого противовирусного действия, следует проводить исследования на культуре клеток, а также биохимические и генетические исследования в дополнение к исследованиям токсичности на животных (например, использование нокаутных мышей, исследования связывания с рецептором и анализ гомологичности аминокислотной последовательности). Различные механизмы действия ЛП могут влиять на выбор видов исследований, необходимых для изучения соотношения «польза–риск» (например, возможное влияние иммуномодулирующих ЛП на течение заболевания у пациентов с ранее существовавшими нарушениями иммунного статуса)¹⁸.

Длительность курса профилактического применения препарата и возможность назначения нескольких курсов профилактики в период регистрации заболеваемости гриппом должны учитываться при определении характера и длительности доклинических исследований по изучению безопасности. Если препарат показан для профилактики гриппа, целесообразно провести исследования канцерогенности на крысах и мышах, как для ЛП, применяемых повторяющимися курсами¹⁹.

Результаты исследований на животных могут дать дополнительную информацию для последующей разработки КИ. Необходимо принимать во внимание, что в целом экспериментальные модели с использованием животных не в полной мере охарактеризованы или не позволяют сделать надежный прогноз в отношении эффективности изучаемого препарата для профилактики гриппа.

¹² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹³ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

¹⁴ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁷ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

При прогнозировании результатов КИ в сезон циркуляции новых штаммов вируса гриппа ценность результатов предыдущих КИ, полученных в сезон циркуляции других штаммов вируса, сомнительна. Также неясно, будут ли данные, полученные в исследованиях на животных с новым преобладающим штаммом вируса, полезнее, чем данные КИ, полученные в сезон циркуляции других штаммов вируса. Кроме того, штамм вируса гриппа, используемый в исследованиях на животных, может существенно отличаться от штамма, который в дальнейшем вызовет эпидемию или пандемию у человека. Таким образом, исследования на животных, зараженных вирусом, не заменяют КИ²⁰.

Изучение противовирусной активности *in vitro*

В настоящее время многие препараты претендуют на роль противовирусных, таковыми не являясь. Поэтому установление механизма действия и выявление его мишени принципиально важно для любого противовирусного препарата и лежит в основе его доказательной базы [31]. Например, согласно требованиям FDA для получения разрешения на КИ препарата как противовирусного средства необходимым условием является предоставление данных о вирус-специфической мишени и механизме действия²¹.

Сначала оценивают противовирусную активность исследуемого ЛП в тестах на культуре клеток, а затем, на основании результатов этих тестов, оценивают активность ЛП *in vivo* в моделях гриппа на животных. Разработчикам ЛП может потребоваться оценка способности исследуемого препарата усиливать репликацию других патогенов, включая другие респираторные вирусы и бактерии, которые вызывают заболевание, схожее по клинической симптоматике с гриппом, или вызывают его осложнения²².

Исследования с использованием клеточных культур и животных не являются заменой КИ, однако они позволяют внести ценный вклад в разработку дизайна КИ, включая определение режима дозирования и мониторинга резистентности, могут быть полезными при обобщении результатов КИ и могут быть использованы для:

- изучения активности исследуемого ЛП в отношении различных штаммов вируса гриппа, включая новые штаммы;

- оценки влияния количества вирусного инокулята на экспозицию вируса гриппа;
- сравнения режимов дозирования и путей введения ЛП;
- определения концентрации действующего вещества исследуемого ЛП в соответствующих органах и тканях;
- исследования зависимости «доза–эффект»;
- изучения активности ЛП в организме хозяина со сниженным иммунитетом;
- оценки резистентности и трансмиссивности вируса;
- оценки длительности лечения по отношению ко времени появления клинических симптомов заболевания²³.

Изучение противовирусной активности *in vivo*

План исследований на животных должен включать дополнительную информацию о выборе, обосновании и характеристике экспериментальной модели, а также подробную информацию о естественном развитии заболевания на выбранной модели и предлагаемом дизайне исследования. При планировании исследований на животных разработчики ЛП должны учитывать такие факторы, как релевантность штамма вируса и необходимость адаптации вируса к организму хозяина, особенности естественного развития заболевания у экспериментального животного, влияние дозы ЛП и времени приема, а также доступную информацию, позволяющую связать данные, полученные на животных, с информацией о зависимости «доза–эффект» у человека и о возможных исходах заболевания²⁴.

Вирусологическая оценка и мониторинг резистентности являются неотъемлемой частью разработки ЛП для лечения гриппа. Разработчики ЛП должны запланировать вирусологическую оценку во время проведения доклинических исследований и КИ в течение всего процесса разработки.

Существует достаточное количество моделей животных, имеющих свои преимущества и недостатки для изучения потенциальных препаратов против вируса гриппа. При этом выбор модели будет зависеть как от предполагаемого механизма действия препарата, его фармакологических свойств, так и от требований к результатам исследований и возможности конкретной модели продемонстрировать этот результат [32, 33].

²⁰ Там же.

²¹ FDA-2005-D-0282 Guidance for industry. Antiviral product development, conducting and submitting virology studies to the agency. FDA; 2006.

²² FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

Таким образом, при планировании программы доклинического изучения специфической активности и механизма действия ЛП необходимо провести критический анализ всей доступной литературы с учетом особенностей разрабатываемого ЛП. Следует учесть, что в досье ЛП для экспертизы с целью получения разрешения на проведение КИ должны быть, в том числе, представлены научное обоснование программы доклинических исследований ЛП, обоснование выбора экспериментальной модели исследования и (или) тест-систем с учетом проведенного анализа литературы, а также интерпретация полученных результатов доклинических исследований²⁵.

Клиническая разработка препаратов для профилактики гриппа

В большинстве случаев необходимо проведение полной программы клинической разработки препарата, включающей исследования I–III фаз, изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, исследования по подбору доз, подтверждению безопасности и эффективности препарата.

Следует помнить о влиянии типа препарата (например, оригинальный, биологический, комбинированный, гибридный) на требуемый объем КИ. Так, для комбинированных ЛП существуют отдельные рекомендации по разработке²⁶ в зависимости от имеющихся данных по отдельным компонентам ЛП.

Программа КИ ЛП для профилактики гриппа включает исследования в общей популяции после регистрации и определения циркулирующих штаммов вируса гриппа, а также у совместно проживающих лиц при документально подтвержденном контакте с пациентом в случае лабораторно подтвержденного или клинически предполагаемого заболевания²⁷.

Предполагаемая интенсивность воздействия (длительность контакта с индексным случаем и вирулентность возбудителя) может повлиять как на размер выборки, так и на оценку риска и пользы таких исследований. Например, лица,

контактировавшие с заболевшими при совместном проживании, могут подвергаться большему риску заражения, чем случайно выбранные лица из общей популяции²⁸.

Дизайн клинических исследований

В популяциях, в которых профилактика гриппа не считается обязательной, можно рассмотреть проведение стандартных плацебо-контролируемых исследований.

Частота выявления гриппа с клиническими симптомами в группах плацебо может сильно различаться в зависимости от времени года и популяции КИ, при этом количество регистрируемых случаев заболевания в любой группе может быть небольшим. Наличие предшествующей вакцинации и изменения циркулирующих штаммов вируса также могут влиять на количество наблюдаемых случаев гриппа с клинической симптоматикой. Небольшое количество регистрируемых случаев заболевания гриппом и, как следствие, большие доверительные интервалы при сравнении результатов в различных группах могут затруднить оценку эффективности нового ЛП²⁹. Например, если сравниваются два активных ЛП и наблюдается небольшое количество случаев заболевания гриппом или их отсутствие, этот результат может указывать на схожие эффекты двух препаратов или на отсутствие роста заболеваемости гриппом, из-за чего будет трудно сделать вывод о наличии не меньшей эффективности у изучаемого препарата.

Наиболее предпочтительным дизайном КИ по профилактике гриппа у лиц при совместном проживании является следующий:

- 1) все первичные пациенты (индексные пациенты) с наличием клинической симптоматики получают одинаковую терапию (т.е. ни один из них не принимает какой-либо активный ЛП, или все принимают один и тот же ЛП, или все получают терапию определенным альтернативным способом);
- 2) затем совместно проживающих лиц рандомизируют в группу исследуемого препарата или группу контроля (например, плацебо),

²⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.08.2017 № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов».

²⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 № 25 «О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов».

²⁷ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

²⁸ Там же.

²⁹ Там же.

таким образом, все вышеуказанные лица получают либо один и тот же ЛП, либо препарат сравнения³⁰.

Однако этот дизайн не позволяет получить информацию о том, может ли терапия первичного пациента (индексный случай) сама по себе уменьшить вторичную передачу вируса, а также о возможной взаимосвязи между снижением профилактического эффекта вследствие мутации вируса или возникновением резистентного штамма у индексного пациента.

Чтобы ответить на вопросы, касающиеся передачи вируса гриппа, можно использовать исследование с четырехфакторным дизайном, в котором как первичные (индексные) случаи, так и случаи контакта совместно проживающих лиц рандомизируются в группы либо для получения терапии, либо плацебо. В качестве альтернативы спонсоры могут рассмотреть возможность проведения двух или более отдельных исследований с различным дизайном в зависимости от значимости каждого из этих факторов для конкретного исследуемого препарата³¹.

Так, существуют три возможных варианта дизайна:

- 1) индексные пациенты получают противогриппозную терапию, при этом все случаи контакта совместно проживающих лиц рандомизируются для получения одного и того же варианта терапии: либо плацебо, либо исследуемого препарата;
 - 2) индексные пациенты получают противогриппозную терапию, при этом все контактные случаи рандомизируются для различных видов лечения, которые могут быть плацебо или исследуемым препаратом;
 - 3) проводятся исследования с факторным дизайном с участием четырех групп пациентов, заболевания которых представляют собой все четыре комбинации случаев — исходных (леченых или нелеченых) и контактных (леченых или нелеченых):
- индексные пациенты получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают профилактическую терапию (с исследуемым препаратом);
 - индексные пациенты получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают плацебо;
 - индексные пациенты не получают противогриппозную терапию, все контактные лица

получают профилактическую терапию (с исследуемым препаратом);

- индексные пациенты не получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают плацебо.

Второй вариант дизайна является менее предпочтительным (статистически менее мощным для подтверждения профилактического эффекта ЛП), чем первый, если лечение индексного пациента снижает риск заражения вирусом гриппа контактных лиц.

Третий дизайн рекомендуется использовать, если требуется оценить пользу от лечения индексного пациента и влияние на риски заражения контактного лица; и (или) профилактики для контактного лица.

При исследованиях в популяции совместно проживающих лиц вся популяция является как рандомизированной единицей, так и единицей для анализа. При первичном анализе эффективности ЛП следует сравнить в группах количество (%) совместно проживающих лиц, среди которых по крайней мере у одного из рандомизированных контактных лиц развилось лабораторно подтвержденное заболевание гриппом с клинической симптоматикой. Таким образом, если одно контактное лицо в популяции становится инфицированным с симптомами, популяция считается инфицированной. Если ни одно из контактных лиц не инфицируется, популяция считается неинфицированной. Вторичные параметры эффективности (конечные точки) также позволяют сравнить процент контактных случаев с лабораторно подтвержденным гриппом с клинической симптоматикой в группах активного лечения и плацебо.

Так, согласно метаанализу четырех КИ, проведенных у группы совместно проживающих лиц, была продемонстрирована возможность дать в подобных исследованиях оценку профилактической эффективности изучаемых препаратов [34].

Популяция исследования

Выбор популяции для проведения КИ необходимо проводить в соответствии с требованиями Руководства по общим вопросам клинических исследований³², согласно которому в КИ I фазы следует включать здоровых добровольцев, дальнейшие фазы исследования должны быть продолжены с участием целевой популяции.

³⁰ Там же.

³¹ Там же.

³² Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Примеры популяций в КИ ЛП для профилактики гриппа, каждое из которых имеет свой собственный дизайн и особенности анализа, включают популяцию совместно проживающих лиц и популяцию здоровых взрослых³³.

В исследованиях при участии здоровых взрослых субъекты должны проходить скрининг в начале сезона гриппа и рандомизироваться в контрольные или основные профилактические группы при появлении эпидемиологического сигнала (заранее определенного в протоколе) о начале эпидемии гриппа в целевой популяции или в более крупном сообществе.

При выборе в качестве исследуемой популяции группы совместно проживающих лиц соответствующих возрастных категорий следует заблаговременно определить ее характеристики, например по возрасту, локации, и провести клинико-лабораторное обследование, также позволяющее охарактеризовать данную группу. Когда в обследованной популяции сообщается об индексном случае, эту популяцию следует рандомизировать в одну из групп лечения³⁴.

Также следует помнить о необходимости проведения КИ у особых групп пациентов. Так, в программе клинических исследований КИ зарегистрированных препаратов для профилактики гриппа имеются отдельные исследования у детей и пожилых пациентов [35]. В ряде исследований отдельно изучался профилактический прием ЛП против гриппа у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой, у которых были выявлены существенные отличия в эффективности этой группы препаратов по сравнению с основной популяцией [35, 36].

Для возможности экстраполяции показаний по профилактике от взрослой популяции на педиатрическую необходимо проводить адекватные и хорошо контролируемые исследования с конечными точками, отражающими клиническую эффективность, а также полную оценку безопасности применения ЛП. Исследования только фармакокинетики и безопасности будет недостаточно для расширения показаний к применению ЛП у детей, особенно в возрасте до 12 лет. Эффективность противовирусных ЛП у детей не может быть экстраполирована на основе данных, полученных в ходе исследований у взрослых, поскольку:

- предшествующий контакт с инфекцией и состояние иммунной системы у взрослых могут

иначе, чем у детей, влиять на течение заболевания гриппом и реакцию организма на лечение;

- выделение вируса может различаться в детской и взрослой возрастных группах³⁵.

Критерии включения

Критерии включения в КИ препаратов для профилактики гриппа должны полностью отражать популяцию, в которой в дальнейшем планируется применение ЛП. Большинство КИ должны проводиться на здоровых взрослых добровольцах. Также отдельная программа КИ может быть разработана для совместно проживающих лиц, учащихся³⁶.

Конечные точки эффективности

Общие вопросы. Следует учитывать, что вирусологическое обследование также может служить методом подтверждения достижения конечных точек в КИ ЛП для профилактики гриппа. Для более детального анализа может потребоваться идентификация конкретных подтипов и штаммов вируса.

Разработчики должны валидировать методики количественного посева и количественного анализа методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР), применяемым в лабораториях исследовательских центров для оценки взаимосвязи между вирусной нагрузкой (включая бессимптомное выделение) и фактом вторичной передачи инфекции. Разработчики также должны предоставить данные в отношении циркулирующих в настоящее время штаммов, чтобы подтвердить возможность применения выбранной методики в своих исследованиях³⁷.

Профилактика. Первичной конечной точкой в КИ ЛП для профилактики гриппа должно быть число лабораторно подтвержденных случаев заболевания гриппом с клинической симптоматикой. Для выявления таких случаев заболевания должны использоваться дневники пациентов (для регистрации клинических симптомов) совместно с лабораторными данными, полученными серологическими и культуральными методами исследования или методом амплификации нуклеиновых кислот. Актуальность данной конечной точки подтверждается результатами многих проведенных клинических исследований [23, 34, 37, 38].

³³ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

³⁴ Там же.

³⁵ Там же.

³⁶ Там же.

³⁷ Там же.

Значимой вторичной конечной точкой является число случаев заболевания с гриппоподобными симптомами (с лабораторным подтверждением или без него). В ряде исследований в качестве вторичных конечных точек использовались оценка клинических симптомов в случае заболевания гриппом, их интенсивность, случаи возникновения нежелательных реакций после приема исследуемого ЛП [34–36].

Однако использование в качестве вторичной конечной точки числа пациентов с симптомами гриппа без его лабораторного подтверждения может привести к учету других заболеваний из группы ОРВИ с симптомами, сходными с гриппом, которые не чувствительны к ЛП против вируса гриппа, что предположительно уменьшит эффективность терапии.

Рекомендуется также проведение анализа вторичных параметров эффективности, посредством которого сравнивают профилактический эффект у всех пациентов (как с симптомами, так и без симптомов) при лабораторном подтверждении наличия вируса гриппа. Однако клиническая польза от приема ЛП для предотвращения бессимптомной инфекции неясна, поскольку целью профилактики гриппа является предотвращение заболевания с клинической симптоматикой, а не только бессимптомная сероконверсия, выявленная лабораторно.

С одной стороны, инфицированные лица при отсутствии клинической симптоматики могут выделять и передавать вирус, несмотря на прием ЛП для профилактики, что может привести к заражению других лиц. С другой стороны, бессимптомная инфекция может обеспечить защиту от заболевания, если новое инфицирование происходит после того, как субъекты прекратили профилактический прием ЛП.

В дополнение к основной цели профилактики заболевания гриппом с клинической симптоматикой важно установить, протекает ли заболевание в более легкой форме у лиц, у которых оно развивается во время профилактического лечения, по сравнению с лицами, не получающими его. Этот результат затруднительно оценить в большинстве исследований по профилактике из-за относительно небольшого числа случаев регистрации заболевания гриппом среди лиц, получающих активные противовирусные ЛП. Тем не менее, если при планировании протокола КИ предусмотреть сбор данных о симптомах, такое сравнение степени тяжести заболевания

позволит получить дополнительную информацию об эффективности ЛП³⁸.

Процедуры и сроки оценки результатов

Исследования ЛП для профилактики гриппа должны включать достаточно длительный период наблюдения за пациентами для выявления рецидива заболевания или отдельных симптомов после временного улучшения, поздних побочных эффектов или возникновения резистентности. Протоколы КИ должны включать частую самооценку состояния самим пациентом (например, с использованием дневника пациента), наряду с исследовательскими оценками, проводимыми с меньшей частотой или по результатам самооценки. Самооценка состояния пациентом должна продолжаться до разрешения всех клинических признаков и симптомов. Для выявления сероконверсии (увеличения титра антител к вирусу гриппа в 4 или более раз по сравнению с исходным) следует использовать стандартизированные методы и оценить степень влияния исследуемого ЛП для профилактики гриппа на титр антител.

Определение подтипа и генотипа вируса может быть важно для изучения взаимосвязи между типом вируса и эффективностью терапии, а также для выявления источников передачи вируса в исследованиях ЛП для профилактики гриппа³⁹.

Особенности статистической обработки результатов исследований

Статистическая мощность в профилактических исследованиях зависит от ожидаемой и фактической частоты случаев лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клинической симптоматикой, а не от количества включенных субъектов. Поскольку заболеваемость гриппом непредсказуемо варьируется от года к году, количество субъектов, участвующих в исследованиях по профилактике гриппа в течение одного сезона гриппа, может привести к меньшему, чем ожидаемое, количеству заболеваний гриппом. Рекомендуется отслеживать общее число случаев гриппа, чтобы определить, меньше ли оно, чем ожидалось. Целесообразно продолжить исследование при повторной регистрации заболеваемости гриппом, если показатели заболеваемости гриппом низкие, даже если такое продолжение изначально не было указано в протоколе. Не следует проводить раскрытие результатов в конце первого сезона, если общее число случаев заболевания гриппом на тот момент все еще недостаточно.

³⁸ Там же.

³⁹ Там же.

Для исследований по профилактике основной анализ и расчеты мощности могут основываться на отношении шансов или относительном риске, сравнивая «неудачи профилактики» (т.е. случаи лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клинической симптоматикой) между группами лечения. Поскольку случаи «неудач профилактики», как правило, немногочисленны в группах активной профилактики, для выводов следует использовать точные статистические тесты вместо аппроксимационных.

В исследованиях по профилактике представляется важным сведение к минимуму отсутствующих данных. Исследователи должны тщательно собирать данные всех субъектов, получающих или не получающих назначенное лечение, независимо от того, завершили они исследование или были исключены из него. Если субъект недоступен для оценки после того, как исследователь исчерпал все возможные средства, необходимо собрать и задокументировать следующую информацию: статус субъекта (например, жив он или нет), описание субъекта, характер симптомов и нежелательных явлений, а также данные об общем самочувствии.

Субъекты, у которых в течение нескольких дней отсутствуют данные в дневнике самонаблюдения (т.е. менее 1 недели), и субъекты с отрицательными данными лабораторного обследования на вирус гриппа, которые пропускают последующую серологическую оценку, должны быть определены как «отсутствующие данные».

Субъекты с отсутствующими данными, проживающие совместно, при первичном анализе учитываются как не имеющие лабораторно подтвержденного гриппа с клинической симптоматикой. Популяцию совместно проживающих лиц без подтвержденных случаев гриппа, в котором хотя бы один контактный случай был исключен из исследования, следует определять как популяцию с отсутствующими данными.

Популяцию совместно проживающих лиц с отсутствующими данными и не выявленными случаями гриппа считают в первичном анализе как не имеющую лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клиническими проявлениями.

Поскольку результаты КИ по профилактике гриппа определяются на основании симптомов гриппа и лабораторного подтверждения вируса гриппа, регистрация и оценка этих симптомов, а также результаты лабораторной диагностики будут влиять на анализ результатов КИ и их мощность. Значимое влияние имеет специфичность анализа, а именно способность используемого метода классифицировать результат как отрицательный, когда он действительно отрицательный. Использование высокоспецифичных и высокочувствительных методов, таких как ОТ-ПЦР, имеет большое значение для повышения мощности исследования. Разработчики должны предоставить подробное описание используемого метода анализа и подтвердить его чувствительность и специфичность использованием изолятов вируса гриппа⁴⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ требований Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств к разработке препаратов для профилактики гриппа показал необходимость разработки отечественных рекомендаций по исследованию препаратов данной группы на основе существующих подходов международной практики к доклинической и клинической разработке таких ЛП. Эти рекомендации позволят обеспечить получение качественных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов, их использование приведет к ускорению ввода в медицинскую практику новых эффективных препаратов для профилактики гриппа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bai Y, Tao X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;22(2):87–98. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000479>
2. Ларина АН, Чуланов ВП. Новые возможности в лечении пациентов с гриппом: препарат балоксавир марбоксил. *Лечебное дело*. 2020;(4):38–47. Larina AN, Chulanov VP. New opportunities for the treatment of patients with influenza: baloxavir marboxil. *Lečebnoe delo*. 2020;(4):38–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12269>
3. Киселев ОИ, Цыбалова ЛМ, Покровский ВИ. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.; 2012.
4. Kiselev OI, Tsybalova LM, Pokrovsky VI. *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Moscow; 2012 (In Russ.). EDN: SZOVVZ
5. Малышев НА, Эсауленко ЕВ, Яковлев АА, Колобухина ЛВ, Киселев ОИ, Сологуб ТВ и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых пациентов (с модами пациентами). *Современная медицина. Избранные вопросы*. 2015;(5):2–56.
6. Malyshev NA, Esaulenko EV, Yakovlev AA, Kolobukhina LV, Kiselev OI, Sologub TV, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of influenza in adult patients (with

⁴⁰ Там же.

- patient models). *Modern Medicine. Selected Problems*. 2015;(5):2–56 (In Russ.).
EDN: [UUKWJN](#)
5. Яцышина СБ, Миненко АН, Кушакова ТЕ, Прадед МН, Кудрявцева АВ, Шипулин ГА и др. Пандемичный грипп А/Н1N1(SW2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиническая картина и лечение. *Терапевтический архив*. 2010;82(11):10–4.
Yatsyshina SB, Minenko AN, Kushakova TE, Praded MN, Kudryavtseva AV, Shipulin GA, et al. Pandemic influenza A/H1N1(SW2009) in Russia: epidemiology, diagnosis, clinical picture, and treatment. *Therapeutic Archive*. 2010;82(11):10–4 (In Russ.).
EDN: [NBRFRL](#)
 6. Лыткина ИН, Малышев НА. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010;(10):65–9.
Lytkina IN, Malyshev NA. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections in epidemiologically significant population groups. *Lechaschi Vrach Journal*. 2010;(10):65–9 (In Russ.).
EDN: [SGGGTT](#)
 7. Позднякова МГ, Ерофеева МК, Максакова ВЛ. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний. *РМЖ*. 2011;19(2):84–8.
Pozdnyakova MG, Erofeeva MK, Maksakova VL. Nonspecific prevention of influenza and other acute respiratory viral diseases. *RMJ*. 2011;19(2):84–8 (In Russ.).
EDN: [OZIYUV](#)
 8. Романцов МГ, Зарубаев ВВ, Коваленко АЛ, Сологуб ТВ, Малый ВП. Грипп А/Н1N1 – типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;(2):168–72.
Romantsov MG, Zarubaev VV, Kovalenko AL, Sologub TV, Malyy VP. Grippe A/H1N1 is a typical emergent infection. Problems of therapy and urgent prevention. *Herald of the Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy*. 2009;(2):168–72 (In Russ.).
EDN: [NSJYDH](#)
 9. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):CD005050.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd005050.pub3>
 10. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughan F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711–20.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>
 11. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–10.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
 12. Львов ДК, Колобухина ЛВ, Бурцева ЕИ, Кружкова ИС, Малышев НА, Федякина ИТ и др. Эпидемический сезон 2015–2016 гг. в России и мире: особенности циркуляции вирусов гриппа, динамика заболеваемости, клинические аспекты и алгоритм лечения. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):112–20.
Lvov DK, Kolobukhina LV, Burtseva EI, Kruzhkova IS, Malyshev NA, Fedyakina IT, et al. The 2015–2016 epidemic season in Russia and the world: circulation of influenza viruses, trends in incidence, clinical aspects, and treatment algorithm. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):112–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/terarkh20168811112-120>
 13. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-153>
 14. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159–69.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>
 15. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1311–22.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445446>
 16. Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):240–6.
<https://doi.org/10.1111/irv.12446>
 17. Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):10–5.
PMID: 25590680
 18. Duwe SC, Schmidt B, Gartner BC, Timm J, Adams O, Fickschneider H, Schmidtke M. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations. *GMS Infect Dis*. 2021;9:Doc02.
<https://doi.org/10.3205/id000071>
 19. Деева ЭГ, Мельникова ТИ. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(4):38–43.
Deeva EG, Melnikova TI. Antiviral preparations for prophylaxis and treatment of influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(4):38–43 (In Russ.).
EDN: [KVGZJD](#)
 20. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2547.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g2547>
 21. Васильев Ю. Ингибиторы нейраминидазы для специфической профилактики и терапии гриппозной инфекции. *Врач*. 2014;(2):17–9.
Vasilyev Yu. Neuraminidase inhibitors for the specific prevention and therapy of influenza infection. *Vrach*. 2014;(2):17–9 (In Russ.).
EDN: [RWTUPB](#)
 22. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1336–43.
<https://doi.org/10.1056/nejm199910283411802>
 23. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattermann E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(6):748–54.
<https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748>
 24. Малеев ВВ, Киселев ОИ, Сологуб ТВ, Шмелев ВВ, Бронштейн М, Апананский Л и др. Использование препаратов «Ингарон» и «Альфарона» в лечении и профилактике гриппа, в том числе птичьего происхождения (медицинская технология). *Врач*. 2006;(6):49–53.
Maleev VV, Kiselev OI, Sologub TV, Shmelev VV, Bronshtein M, Apanansky L, et al. The use of Ingaron and Alfarona in the treatment and prevention of influenza, including influenza of avian origin (medical technology). *Vrach*. 2006;(6):49–53 (In Russ.).
EDN: [KXFKEL](#)
 25. Сологуб ТВ, Голобоков ГС, Цветков ВВ, Токин ИИ. Интерферон-гамма в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2015;(7):54–8.
Sologub TV, Golobokov GS, Tsvetkov VV, Tokin II. Interferon-gamma in the treatment of influenza and other

- respiratory viral infections. *Medical Council*. 2015;(7):54–8 (In Russ.).
EDN: [UHNGWB](#)
26. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Малышев НА. Применение местной интерферонотерапии в комплексном лечении гриппа, осложненного ангиной. В кн.: Ершов ФИ, Наровлянский АН, ред. *Интерферон-2011*. М.; 2012. С. 174–8. Kolobukhina LV, Merkulova LN, Malyshev NA. The use of local interferon therapy in the complex treatment of influenza complicated by sore throat. In: Ershov FI, Narovlyansky AN, eds. *Interferon-2011*. Moscow; 2012. P. 174–8 (In Russ.).
 27. Сологуб ТВ, Эсауленко ЕВ, Деева ЭГ, Йолла И. Гамма-интерферон: обоснование и перспективы применения в инфекционной практике. *Медлайн-экспресс*. 2006;(2–3):21–3. Sologub TV, Esaulenko EV, Deeva EG, Yolla I. Gamma-interferon: rationale and prospects for use in infectious diseases practice. *Medline Express*. 2006;(2–3):21–3 (In Russ.). EDN: [XXCEWP](#)
 28. Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virology*. 2010;7:53. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-7-53>
 29. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, De Jong MD, et al. Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis*. 2020;221(3):346–55. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz244>
 30. Oh DY, Hurt AC. A review of the antiviral susceptibility of human and avian influenza viruses over the last decade. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:430629. <https://doi.org/10.1155/2014/430629>
 31. Ленева ИА. Вирусспецифическая терапия гриппа история и современное развитие. *Медицинский совет*. 2017;(18):116–9. Leneva I.A. Virus-specific therapy of influenza, history and modern state. *Medical Council*. 2017;(18):116–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-116-119>
 32. Mifsud EJ, Tai CM, Hurt AC. Animal models used to assess influenza antivirals. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(12):1131–9. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1540586>
 33. Nguyen TQ, Rollon R, Choi YK. Animal models for influenza research: strengths and weaknesses. *Viruses*. 2021;13(6):1011. <https://doi.org/10.3390/v13061011>
 34. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):212–21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj362>
 35. Alves Galvão MG, Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD002745. <https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD002745.pub4>
 36. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008965.pub4>
 37. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1282–9. <https://doi.org/10.1056/nejm200011023431801>
 38. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189(3):440–9. <https://doi.org/10.1086/381128>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.И. Губенко – идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.Ю. Иванова – сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna I. Gubenko elaborated the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, approved the final version of the manuscript for publication. Olga Yu. Ivanova collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губенко Анна Игоревна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Иванова Ольга Юрьевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Anna I. Gubenko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Olga Yu. Ivanova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Поступила 03.10.2023

После доработки 02.02.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Received 3 October 2023

Revised 2 February 2024

Accepted 12 February 2024