

10.21518/2079-701X-2017-4-33-?

В.В. ЦВЕТКОВ, к.м.н., **Г.С. ГОЛОБОКОВ**

Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ —

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА ТИПА А

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция, имеющая склонность к эпидемическому распространению, поражению всех возрастных групп населения в различных географических условиях. Большое количество ежегодно регистрируемых случаев тяжелого/осложненного течения гриппа, а также летальных исходов в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью и вовлечением в эпидемический процесс лиц из групп риска неблагоприятного течения болезни. Главной задачей практикующего врача является предупреждение развития тяжелых и осложненных форм гриппа, что может быть достигнуто как за счет ранней диагностики гриппа и верной оценки состояния пациента с учетом признаков прогрессирующего течения заболевания, так и за счет своевременного назначения этиотропной терапии. Противовирусная терапия должна быть назначена в течение 48 часов от появления первых симптомов заболевания всем пациентам с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп», а также больным с подозрением на наличие гриппозной инфекции, имеющим высокий риск развития осложнений независимо от статуса вакцинации против гриппа и независимо от степени тяжести болезни. Циркулирующие в настоящее время на территории Российской Федерации сезонные вирусы гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)рdм09 характеризуются наличием высокой чувствительности к ингибиторам нейраминидазы — осельтамивиру и занамивиру, что позволяет рекомендовать эти препараты в качестве препаратов первой линии для проведения этиотропной терапии гриппа.

Ключевые слова: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, противовирусная терапия гриппа, этиотропная терапия гриппа, ингибитор нейраминидазы, осельтамивир, занамивир, Номидес.

Keywords:

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*). Данная инфекция имеет склонность к эпидемическому распространению, поражает все возрастные группы населения в различных географических условиях. В период

с 1986 по 1990 г. в Российской Федерации показатель среднегодовой заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) был высоким и составлял 26,4—50,1 на 100 человек. В последующие годы, с 1991-го по 2008-й, уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ был значительно ниже — 11,9—27,0 на 100 человек. Однако с 2009 г. показатель среднегодовой заболеваемости гриппом и ОРВИ вновь стал расти и за период с 2009 по 2014 г. составил в Моск-

ве — 25,0 на 100 чел., в Санкт-Петербурге — 29,9 на 100 чел., в Челябинске — 41,6 на 100 чел., в Норильске — 30,0 на 100 чел., в Уфе — 22,1 на 100 чел. Эпидемическая и годовая заболеваемость гриппом среди детей в несколько раз превышает заболеваемость среди взрослого населения. Наиболее активной частью населения в период эпидемий гриппа являются дети 7—14 лет, а в последние годы — и дети в возрасте от 3 до 6 лет. Показатель летальности от лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ в эпидемию 2016 г. в Российской Федерации составил в целом по населению 0,006%, в том числе среди детей до 14 лет — 0,0003%, среди лиц 15—64 лет — 0,01% и среди лиц старше 65 лет — 0,035%. В эпидемию 2016 г. число летальных исходов в 59 наблюдаемых городах России было меньше, чем в пандемию 2009 г. (309 против 622 соответственно), но больше, чем в предшествующие сезонные эпидемии. Как показал анализ последних 7 эпидемий, летальные исходы наблюдались чаще при гриппе A(H1N1)pdm09 [1].

Грипп характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Клинические симптомы, возникающие в первые часы/дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции. При гриппе быстро развиваются системные реакции как проявления эндогенной интоксикации: лихорадка, головная боль, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок. В большинстве случаев координированная работа факторов врожденного иммунитета приводит к быстрой локализации инфекционного процесса с последующим запуском высокоспецифических иммунных реакций, направленных уже на полную элиминацию чужеродного агента. Между тем клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 3—7 дней, исход благоприятный, хотя кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение более 2 недель [2]. Клиническая картина неосложненного гриппа, вызванного сезонным вирусом или вирусом A(H1N1)pdm2009, характеризуется наличием симптомов общей интоксикации и поражения верхних дыхательных путей (лихорадка, миалгия, головная боль, недомогание, непродуктивный кашель, боль в горле и ринит) [2, 3]. Заболевание может протекать и без лихорадки, в том числе у лиц, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009 [4—6].

Гораздо реже чрезмерная локальная воспалительная реакция, напротив, может привести к массивной гибели окружающих тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. Критической стадией заболевания является период от 6 до 12 суток. В этот период возможен переход от тяжелой клинической формы гриппа к гипертоксической и осложненной. Тяжелое течение гриппа сопровождается поражением

нижних дыхательных путей и респираторных отделов легких с развитием дыхательной недостаточности, отека легких, сосудистого коллапса, отека мозга, геморрагического синдрома и присоединением вторичных бактериальных осложнений. Наиболее распространенными осложнениями гриппа являются: первичная вирусная пневмония [7], обострение сопутствующих заболеваний легких или сердечно-сосудистых заболеваний, вторичная бактериальная пневмония, синусит или отит среднего уха, а также коинфекции с другими вирусными или бактериальными возбудителями [2, 5, 8]. Развитие осложненных форм гриппа наблюдается у 10—30% госпитализированных больных. Главной причиной госпитализации пациентов, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009, является развитие диффузного вирусного поражения легких, с последующим развитием острой дыхательной недостаточности [9—14]. Вторичные бактериальные пневмонии, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, в свою очередь, наблюдаются у 20—38% больных гриппом A(H1N1)pdm2009, умерших или потребовавших проведения интенсивной терапии [5, 11, 13, 14]. Кроме того, установлено, что у большинства пациентов с гриппом, требующих стационарного лечения, отмечается наличие таких сопутствующих заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или хроническая патология сердечно-сосудистой системы [12, 9, 10]. Также часто требуют стационарного лечения беременные, в том числе и родильницы в раннем послеродовом периоде (в течение 2 недель после родов) [9, 10]. На основании эпидемиологических данных за последние десятилетия специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа [15, 16].

Грипп характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Клинические симптомы, возникающие в первые часы/дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции

В настоящее время в клинической практике, согласно рекомендациям ВОЗ [17], принято различать осложненные и неосложненные формы гриппа.

Неосложненный грипп — заболевание сопровождается лихорадкой, катаральными проявлениями (кашель, заложенность носа, насморк), симптомами общей интоксикации (головная боль, слабость, миалгии, артралгии), иногда желудочно-кишечными расстройствами [17].

Осложненный грипп — заболевание сопровождается развитием вирус-ассоциированных и/или бактериальных осложнений с поражением нижних отделов дыхательных путей (одышка, гипоксемия с акроцианозом, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания) вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), центральной нервной системы (менинго-энцефалиты, энцефалиты, невриты) и/или обострением сопутствующих хронических заболеваний и/или других состояний, требующих проведения стационарного лечения [17].

Ведение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом или ОРВИ другой этиологии может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «острая респираторная инфекция» или синдромальный диагноз.

Таким образом, высокие показатели заболеваемости населения гриппом, а также высокая частота развития тяжелых и осложненных форм заболевания у лиц из групп риска обуславливают актуальность медико-социальной проблемы, которая вот уже как несколько десятилетий стоит перед здравоохранением Российской Федерации. В свою очередь, главной задачей практикующего врача является предупреждение развития тяжелых и осложненных форм гриппа, что может быть достигнуто как за счет ранней диагностики гриппа и верной оценки состояния пациента с учетом признаков прогрессирующего течения заболевания, так и за счет своевременного назначения этиотропной терапии.

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Ведение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом или ОРВИ другой этиологии может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «острая респираторная инфекция» или синдромальный диагноз. При первичном обращении пациента участковый врач решает два ключевых вопроса. Во-первых, врач должен оценить необходимость госпитализации пациента в стационар. Во-вторых, участковый врач должен принять решение о своевременном назначении противовирусных препаратов. Для этого, прежде всего, необходимо установить тяжесть состояния пациента, которая определяется степенью интоксикации, наличием осложнений и обострением сопутствующих заболеваний. Показаниями для госпитализации больного в стационар являются:

1) тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота); 2) осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа); 3) подозрение на грипп у пациента из группы риска неблагоприятного развития болезни (беременные на любом сроке беременности и в послеродовый период, лица с хроническими заболеваниями легких, лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, лица с нарушениями обмена веществ, лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями, включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения и эпилепсию, гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований, а также лица в возрасте 65 лет и старше).

Признаками прогрессирующего течения гриппа, требующего срочного пересмотра схемы ведения больного, являются: 1) симптомы, свидетельствующие об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-легочной недостаточности (одышка, затрудненное дыхание, синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление, гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра); 2) симптомы, свидетельствующие об осложнениях со стороны центральной нервной системы (измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии, спутанность сознания, сильная слабость или паралич); 3) подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаков; 4) тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости.

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания) при регистрации врачом гриппоподобного заболевания либо лабораторно-подтвержденного диагноза «грипп». Согласно последнему определению случая, гриппоподобное заболевание, в отличие от острой респираторной инфекции, характеризуется обязательным наличием системных проявлений, таких как лихорадка или озноб, недомогание, головная боль и миалгия [18]. Противовирусная терапия должна быть назначена в течение 48 часов после появления первых симптомов заболевания всем лицам с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп» и лицам с подозрением на наличие гриппозной инфекции, имеющим

высокий риск развития осложнений независимо от статуса вакцинации против гриппа и независимо от степени тяжести болезни. Также препараты прямого противовирусного действия должны быть назначены всем пациентам с подозрением на грипп, нуждающимся в госпитализации, в том числе и для лабораторного подтверждения диагноза «грипп». Лицам, госпитализированным для лабораторного подтверждения диагноза «грипп», у которых в ходе диагностических мероприятий был получен положительный результат, целесообразно назначение специфической противовирусной терапии и в более поздний период (> 48 ч после появления первых симптомов заболевания).

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА

Для лечения гриппа в первую очередь рекомендуются средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [19]. Противовирусные препараты оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т. е. действие этих препаратов направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса [20].

В настоящее время в мире используется два поколения противовирусных препаратов. Первое поколение представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами М2-каналов — римантадином и применяемым в Европе и Соединенных Штатах Америки сходным с ним амантадином. Начиная с 2006 г. ежегодно поступают сообщения о высоком уровне устойчивости вирусов гриппа А(Н3N2) и гриппа А(Н1N1) к амантадину и римантадину [21—23]. Циркулирующие сегодня штаммы вируса гриппа характеризуются высокой резистентностью к римантадину и римантадин-содержащим препаратам [24]. Однако известно, что мутации лекарственной резистентности могут быть обратимы.

К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы (NA) — занамивир в форме аэрозольного спрея и осельтамивир в виде капсул или в виде суспензии для детей. В Соединенных Штатах Америки получено разрешение на использование еще двух ингибиторов NA вируса гриппа — перамивира и ланамивира. Перамивир применяется внутривенно, ланамивир — ингаляционно. Известно, что ингибиторы нейраминидазы высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов от начала заболевания [25]. Устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам NA возникает путем одноступенчатых мутаций. Так, в 2007—2008 гг. было обнаружено, что лекарственная устойчивость к осельтамивиру связана с наличием в гене NA конкретной мутации — Н274Y, причем вирусы гриппа А(Н1N1) с данной мутацией регистрировались во многих странах мира [26]. Кроме того, были зарегистрированы летальные исходы у пациентов, инфицированных устойчивыми мутантными штаммами [27]. Интересно, что эти устойчивые к осельтамивиру штаммы вируса гриппа сохраняли чувствительность к занамивиру и к римантадину. Так, известно, что циркулирующие на территории Российской Федерации

с 2007 по 2009 г. штаммы вируса гриппа А были менее устойчивы к занамивиру, нежели осельтамивиру [28]. Однако варианты вируса гриппа А(Н1N1), вызвавшие пандемию гриппа в 2009 г. и циркулирующие до настоящего времени, характеризуются наличием высокой чувствительности как к занамивиру, так и к осельтамивиру [28]. Кроме того, ингибиторы NA эффективны и в отношении вирусов птичьего гриппа: А(Н7N9) и А(Н5N6) [35, 36].

Эффективность и безопасность применения ингибиторов NA для лечения больных гриппом была неоднократно доказана в крупных международных клинических исследованиях. Результаты проведенных метаанализов свидетельствуют о том, что использование ингибиторов NA у взрослых не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений [29]. Наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с приемом осельтамивира, являются тошнота и рвота, ко-

В Российской Федерации первым отечественным аналогом Тамифлю — оригинального препарата, использующего осельтамивир в качестве действующего вещества, является препарат Номидес. Результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес и Тамифлю показали, что препараты являются биоэквивалентными, а их фармакокинетические кривые, а также индивидуальные и усредненные профили совпадают.

торые были зарегистрированы у 9—10% больных, получающих лечение [30]. Вместе с тем установлено, что применение осельтамивира ускоряет время купирования большинства симптомов гриппа, уменьшает риск осложнений, связанных с повреждением эпителия нижних дыхательных путей, а также время нахождения больного в стационаре [31]. В свою очередь, результаты рандомизированного исследования, в котором принимали участие больные гриппом, страдающие ХОБЛ, показали, что назначение препарата занамивир данным пациентам приводит к сокращению продолжительности вирусной инфекции и улучшению спирометрических показателей [32]. С другой стороны, результаты еще одного крупного метаанализа, в котором учитывались данные, полученные от 20 634 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09, убедительно продемонстрировали, что раннее назначение ингибиторов NA (в течение 48 ч после появления первых симптомов заболевания) не уменьшает риск развития вирусной пневмонии. Однако было установлено, что у пациентов, которым вовремя были назначены ингибиторы NA, существенно снижается риск летального исхода от пневмонии и что такие больные в меньшей степени нуждаются в респираторной поддержке [33]. В этой связи эксперты Европейского центра по контролю

и профилактике заболеваний (ECDC) в 2016 г. в очередной раз подтвердили значимость ингибиторов NA в лечении больных гриппом [34].

В настоящее время уже истек срок патента на осельтамивир, и во многих странах мира в схему лечения больных гриппом уже добавлены препараты-дженерики на основе этого противовирусного средства. В Российской Федерации первым отечественным аналогом Тамифлю — оригинального препарата, использующего осельтамивир в качестве действующего вещества, является препарат Номидес. Результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес и Тамифлю показали, что препараты являются биоэквивалентными, а их фармакокинетические кривые, а также индивидуальные и усредненные профили совпадают. В рамках исследования ни у одного из 28 абсолютно здоровых добровольцев, получавших препараты, не было выявлено нежелательных явлений. Переносимость препаратов Номидес и Тамифлю полностью соответствовала профилю безопасности и переносимости лекарственного вещества. Между тем российский аналог по стоимости оказался существенно дешевле оригинального препарата, что, несомненно, может способствовать повышению доступности противовирусной терапии гриппа в нашей стране.

Препарат Номидес выпускается в виде капсул в дозировке 30, 45 и 75 мг для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с трех лет. Для лечения взрослых больных легкой или среднетяжелой формой гриппа рекомендуется применять препарат перорально по 75 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней. Больным тяжелой/осложненной формой гриппа может быть рекомендовано увеличение дозировки до 150 мг два раза в сутки (суточная доза 300 мг) в течение 5—10 дней. Широкое внедрение отечественного ингибитора NA может способствовать снижению количества тяжелых и осложненных форм заболевания, а также уменьшению летальности от гриппа.



ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух национальных центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2016, 4(89): 4-12.
2. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect*, 1992, 7: 26-37.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2605-2615.
4. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2175-2184.
5. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1708-1719.

НОМИДЕС®
Осельтамивир

Высокое качество по доступной цене

НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА
Теперь доступно каждому
Для всей семьи!

- ✓ Лечение и профилактика вируса гриппа А, В у взрослых и детей
- ✓ Беременность и период лактации не является противопоказанием
- ✓ Прямое действие на вирус гриппа (Механизм действия связан с ингибированием нейроминидазы вируса гриппа)
- ✓ Показан к применению с 3-х лет
- ✓ Препарат выбора для лечения гриппа
Методические рекомендации, МЗ РФ

Реклама.

PHARMA SYNTHES RStail

6. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2507–2517.
7. Ho YC, Wang JL, Wang JT et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect.*, 2009, 58: 439–445.
8. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 395–400.
9. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1935–1944.
10. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*, 2009, 302: 1896–1902.
11. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.*, 2010, 177: 166–75.
12. Libster R, Bugna J, Coviello S et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*, 2010, 362: 45–55.
13. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 2009, 302: 1872–1879.
14. Webb SA, Pettila V, Seppelt I et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1925–1934.
15. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*, 2011, 8(7).
16. Lim B.H., Mahmood T.A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*, 2011, 61(4): 386–393.
17. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO. 2010.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza Reporting Protocol 2016. Seasonal influenza. 2016.
19. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5–Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic. Geneva. 2002.
20. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. 2002.
21. Bright RA, Medina MJ, Xu X et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*, 2005, 366: 1175–1181.
22. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA*, 2006, 295: 891–894.
23. Deyde VM, Xu X, Bright RA et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis*, 2007, 196: 249–257.
24. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Disc.*, 2006, 5: 1015–1021.
25. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар - Медиа». 2008. С. 198.
26. Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. 2008. Available at: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNump00279>. Accessed 28 January 2009.
27. Van der Vries E, Van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir resistant influenza virus infection. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1074–1076.
28. Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *J. Clin. Virol.*, 2008, 41: 13–19.
29. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*, 2006, 367: 303–313.
30. Roche. Oseltamivir [package insert]. Nutley N.J.: Roche, 2008. Available at: <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.
31. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Arnold S, Monto. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 2015, 385(9979): 1729–1737.
32. Murphy KR, Elvindson A, Pauksens K, Stein WJ. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2000, 20: 337–349.
33. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 192–204.
34. Penttinen P, Catchpole M. ECDC expert opinion on efficacy and effectiveness of neuraminidase inhibitors published for public consultation. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 152–153.
35. WHO. Analysis of recent scientific information on avian influenza A(H7N9) virus. 2017.
36. WHO. Assessment of risk associated with influenza A(H5N8) virus. 2016.