

# Отечественный опыт применения препарата номидес в условиях современного эпидемического процесса при гриппе

Е.И. Бурцева, д.м.н., руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа

Н.В. Бреслав, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

В статье представлены результаты изучения эффективности ингибиторов нейраминидазы – осельтамивира и занамивира в отношении циркулирующих штаммов вирусов гриппа А и В в период 2017–2020 гг. в России. Большинство изученных вирусов сохранили чувствительность к обоим препаратам. Учитывая низкую частоту штаммов с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно уверенно говорить о том, что они остаются препаратами выбора для лечения и профилактики гриппозной инфекции, а также создания стоковых запасов на случай пандемии. Опыт практического применения первого отечественного российского дженерика на основе осельтамивира – Номидес, рекомендованному к применению для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей от года, показал его значительную клиническую эффективность в различных группах населения.

**Ключевые слова:** вирусы гриппа А и В, осельтамивир, занамивир, Тамифлю, Номидес, эффективность, резистентность, чувствительность

## Domestic application experience of nomides in the current epidemic process of influenza

Natalia V. Breslav, Elena I. Burtseva

Institute of Virology, FSBI «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» of Ministry of Health, Moscow, Russia

The paper presents the results of studying the effectiveness of neuraminidase inhibitors -oseltamivir and zanamivir against circulating strains of influenza A and B viruses in the period 2017–2020 in Russia. Most of the viruses studied remained sensitive to both drugs. Taking into account the low frequency of strains with reduced sensitivity to drugs with antineuraminidase activity, we can confidently say that they remain the drugs of choice for the treatment and prevention of influenza infection, as well as the accumulation of stock stocks in the case of a pandemic. The experience of practical application of the first Russian generic drug based on oseltamivir – Nomides, recommended for use in the treatment and prevention of influenza in adults and children from one year old, showed its significant clinical effectiveness in various population groups.

**Key words:** influenza viruses A and B, oseltamivir, zanamivir, Tamiflu, Nomides, efficacy, resistance, sensitivity

Осельтамивир – один из противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, который используют в протоколах лечения гриппа во всем мире, а также для создания стоковых запасов на случай пандемии [1]. С 1999 г. лицензия на производство осельтамивира (Тамифлю) принадлежала швейцарской компании «Хоффман-Ля Рош», которая передала права на дальнейший маркетинг препарата российской компании «Фармстандарт». В настоящее время уже истек срок патента на этот препарат, и во многих странах мира в схему лечения больных гриппом добавлены препараты-дженерики на его основе. С 2016 г. первым отечественным аналогом Тамифлю стал препарат Номидес, производимый АО «Фармасинтез» (Россия) в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), который был рекомендован к применению у взрослых и детей от года.

Субстанция осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит осельтамивира карбоксилат – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы (NA) вирусов гриппа типа А и В – фер-

мента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме [1]. Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающих в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan и Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой [2].

В РФ для лечения гриппозной инфекции также зарегистрирован ещё один препарат с антинейраминидазной активностью – занамивир (Реленза, GSK Ltd., Великобритания). Следует отметить, что применение занамивира может сопровождаться целым рядом побочных эффектов, включая бронхоспазм и отек гортани; также препарат непригоден для широкого применения в клинической практике, так как может применяться только в виде ингаляций, что не всегда удобно при наличии сопутствующих заболеваний, у детей дошкольного возраста и пожилых людей [3].

Высокая социально-экономическая значимость гриппозной инфекции для общества определяет

важность проблемы рациональной и безопасной противовирусной терапии. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) подчеркивают, что противовирусные препараты имеют особое значение как специфическое медикаментозное средство снижения заболеваемости и смертности. Основными направлениями эффективного лечения гриппа являются раннее начало приема этиотропных препаратов с учетом резистентности циркулирующих вирусов, а также проведение сопутствующей противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии.

В связи с ежегодной изменчивостью вирусов гриппа, связанной с высокой вариабельностью их генома и предрасположенностью к точечным мутациям, изучение циркулирующих штаммов на предмет наличия аминокислотных замен, отвечающих за резистентность к уже имеющимся эффективным химиопрепаратам, ведется постоянно. Таким образом, на сегодняшний день мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к ингибиторам нейраминидазы (NAI) представляет особый интерес, как для науки, так и практики. В настоящей статье представлены последние данные отечественных и зарубежных исследователей в отношении препаратов с антинейраминидазной активностью, осельтамивир и занамивир, в период 2017–2020 гг.

### Результаты и обсуждение

Настоящее исследование проводили в рамках осуществления эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в РФ Национальным центром по гриппу, сотрудничающим с ВОЗ, Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва. В исследование были включены штаммы вирусов гриппа А и В из коллекции лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа.

Для определения минимальной ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) субстанций осельтамивира карбоксилата и занамивира использовали функциональный флуоресцентный метод подавления NA вирусов гриппа А и В с субстратом MUNANA (Sigma-Aldrich, USA) [4]. Учет результатов проводили с помощью оптического спектрофотометра «Biotek, Synergy HT» (USA) на протоколе флуоресценции при длине волны возбуждения 355 нм и эмиссии 460 нм. Результаты обсчитывали в Microsoft Excel.

В эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. авторами настоящей работы была изучена чувствительность 200 штаммов вирусов гриппа А и В к осельтамивиру и занамивиру. 96,5% из изученных штаммов хорошо ингибировались препаратами в концентрациях, рекомендованных ВОЗ. В то же время, 5 штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09, изолированные из клинического материала от беременных женщин, проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру (IC<sub>50</sub>=610.8–926.3 нМ) и сохранили чувствительность к занамивиру (IC<sub>50</sub>=0.8–1.7 нМ). В ходе анализа аминокислотных последовательностей NA этих штаммов была выявлена замена H274Y. Помимо симптоматического лечения и антибиотикотерапии трем женщинам из пяти был назначен осельтамивир в стационаре. У всех женщин,

получавших лечение осельтамивиrom, лихорадка закончилась на первый и второй дни приема препарата, что может говорить об эффективности применяемой стационарно схемы лечения. Также в этом сезоне исключение составили 2 штамма вируса гриппа В, один из которых показал сниженную чувствительность к осельтамивиру (замена H273Y в NA), но сохранил чувствительность к занамивиру; другой – сниженную чувствительность к занамивиру и нормальную к осельтамивиру. Согласно данным мониторинга, проведенного в других странах мира, из 2298 изученных штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 только 32 (1,4%) проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру, 2 – к занамивиру; из 3337 штаммов вируса гриппа А(H3N2) – 2 штамма проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру и занамивиру; из 2626 штаммов вируса гриппа В – 2 штамма проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру и 2 штамма – к осельтамивиру и занамивиру [5–9].

В эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. авторами настоящей работы было исследовано 188 штаммов вирусов гриппа А и В. Все штаммы сохранили благоприятный профиль чувствительности к NAI. Крайне низкие показатели резистентности в этом сезоне были отмечены и коллегами в других странах мира: 16 (0,6%) из 2591 образцов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и 2 образца (0,1%) из 1790 штаммов вируса гриппа А(H3N2) проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру; 1 (0,4%) из 255 штаммов вируса гриппа В проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру и занамивиру [5,7–9].

В эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. было изучено 148 штаммов вирусов гриппа. Большинство изученных штаммов (99,3%) оставались чувствительными как к осельтамивиру, так и к занамивиру в концентрациях, рекомендованных ВОЗ. Однако один штамм А(H1N1)pdm09, изолированный от пациента с пневмонией, проявил пониженную чувствительность как к осельтамивиру (IC<sub>50</sub>=98.9 нМ), так и к занамивиру (IC<sub>50</sub>=13.1 нМ). Результаты полногеномного секвенирования данного штамма выявили наличие R152K замены в активном сайте белка NA, отвечающую за сниженную чувствительность к NAI. Данные зарубежных коллег в отношении более 4000 образцов показали, что пониженную чувствительность к осельтамивиру проявили только 7 (0,4%) штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и 1 (0,1%) – вируса гриппа В; к занамивиру – 1 (0,1%) штамм вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и 2 (0,1%) – вируса гриппа В; к обоим препаратам – по одному штамму вирусов гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В [5,9].

Таким образом, полученные авторами результаты в целом согласуются с общими тенденциями исследований как отечественных, так и зарубежных исследователей, подтверждающие благоприятный профиль чувствительности циркулировавших в период 2017–2020 гг. штаммов вирусов гриппа к осельтамивиру и занамивиру. Следует отметить, что частота встречаемости вирусов, резистентных к NAI, остается низкой с начала проведения глобального Надзора (2015/16: 0,8%, 2014/15: 0,5%; 2013/14: 1,9%; 2012/13: 0,6%) [5,10–11].

Опыт изучения формирования резистентности вируса гриппа А к осельтамивиру у пациентов на фоне проводимой терапии показал, что риск формирования устойчивых штаммов в 10 раз выше у детей младше 5 лет (11,8%) и в 2 раза выше – среди всех пациентов (5,1%) с гриппозной инфекцией, этиологически связанной с вирусом А(Н1N1)pdm09 [12]. Следует отметить, что устойчивые штаммы также довольно часто формируются у иммунокомпромитированных пациентов, которые продолжают выделять вирус некоторый период после лечения препаратами.

С началом практического применения отечественного препарата Номидес российскими учеными проведен широкий спектр исследований по изучению свойств этого препарата, в частности, фармакокинетики и биоэквивалентности, безвредности, переносимости, клинической и профилактической эффективности в разных группах населения. В том числе, у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями.

В 2014 г. Хохлов А.Л. и соавт. провели открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности отечественного препарата Номидес, капсулы 75 мг и Тамифлю, капсулы 75 мг у 28 здоровых добровольцев европеоидной расы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно [19]. Реализация проекта осуществлялась при строгом соблюдении всех необходимых норм и правил под строгим контролем государственных регулирующих органов. На основании проведенного исследования было подтверждено, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых обоих препаратов имели совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризовались близкими значениями относительной биодоступности, максимальной концентрации и скорости всасывания. Таким образом, указанное клиническое исследование показало, что Номидес, капсулы 75 мг (ОАО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю, капсулы 75 мг («Ф.Хоффмани-Ля Рош Лтд.», Швейцария) являются биоэквивалентными. В целом, переносимость обоих изучаемых препаратов полностью соответствовала профилю безопасности и переносимости лекарственного вещества. В рамках исследования ни у одного из 28 добровольцев, получавших препараты, не было выявлено нежелательных явлений.

Следует отметить, что нежелательные явления у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в качестве терапии и профилактики гриппозной инфекции, возникали с частотой  $\geq 1\%$ , не превышая 17% (от 100% случаев) [13-14]. Применение осельтамивира для лечения гриппозной инфекции приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%. Частота выявленных осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Для оценки клинической эффективности и переносимости препарата Номидес в эпидемическом сезоне 2016–2017 гг. под наблюдением находились 29 паци-

ентов с подтвержденным диагнозом грипп в возрасте от 18 до 55 лет [15]. Они получали Номидес, капсулы 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней на фоне сопутствующей симптоматической терапии. Во вторую группу вошли 19 пациентов, контактировавших в семье с больным гриппом, принимавшие Номидес в профилактическом режиме – 75 мг один раз в день 7–10 дней. Оценка эффективности препарата Номидес в лечении подтвержденного гриппа А и В у неиммунизированных взрослых лиц показала достоверное снижение медианы длительности инфекции на 29–34 часа. Продолжительность лихорадки и интенсивность других проявлений интоксикационного синдрома сокращалась со второго дня лечения. Проявления ринита купировались к третьему дню. На фоне терапии максимальный клинический эффект среди больных гриппом отмечался в 19 (65,5%) случаях на вторые сутки приема препарата. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила  $28 \pm 3,7$  часа. В ходе наблюдения за пациентами не зарегистрировано случаев ухудшения состояния и самочувствия, влекущих за собой отмену или замену препаратов, назначение антибактериальных средств или госпитализацию. По окончании противовирусной терапии у всех больных зарегистрирован период ранней реконвалесценции с постепенным окончательным выздоровлением в течение ближайших семи суток.

Профилактическая эффективность препарата, оцененная авторами этого исследования, составила 94% [15]. Грипп А выявлен у одного пациента из группы наблюдения, начавшего прием препарата на третий день контакта с больным гриппом в семье. В литературных данных указано, что для экстренной профилактики гриппа после контакта с больным применение осельтамивира позволяет значительно снизить вероятность заболевания, а в случае его возникновения существенно сократить продолжительность и уменьшить тяжесть проявлений [16-17].

Следует отметить, что на фоне проведенной терапии в обеих группах не выявлено аллергических реакций. Переносимость препарата Номидес у 83,3% пациентов была хорошей и у 16,7% удовлетворительной. Побочные реакции в виде головных болей и дискомфорта в животе, тошноты, диспепсических явлений, связанных с получением препарата, отмечали пять (17,2%) пациентов первой группы и три (16%) пациента второй. Самыми частыми нежелательными явлениями у 46 пациентов (включая тех, кто получал Номидес 75 мг один или два раза в сутки) были тошнота и головная боль. Они носили транзиторный характер, возникали после приема первой дозы и в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

В период эпидемического сезона 2016–2017 гг. проведено клиническое исследование среди 67 детей с хроническими заболеваниями (нарушения ритма, врожденные пороки сердца, хронический миокардит, детский церебральный паралич, вирусный энцефалит) в возрасте от трех до 18 лет, перенесших грипп [18]. В основную группу вошли 35 детей, которым назначали Номидес в качестве основной этиотропной терапии в рекомендованных инструкцией дозах исходя из веса

ребенка. В группу сравнения вошли дети, получавшие другие противовирусные препараты. У детей, получавших Номидес, достоверно быстрее происходило купирование лихорадочного синдрома и симптомов поражения дыхательных путей. Отдельно была оценена частота нежелательных явлений после начала терапии таких как, беспокойство, вялость, жидкий стул, рвота, высыпания на коже. Достоверных различий по частоте жалоб в сравниваемых группах зафиксировано не было. Частота развития осложнений в сравниваемых группах была низкой с отсутствием достоверных различий. Таким образом, отечественный препарат Номидес обладал высокой эффективностью при лечении гриппа у детей и подростков с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной систем. Препарат достоверно снижал продолжительность лихорадочного синдрома, першения в горле и кашель.

Таким образом, на сегодняшний день доказана сравнимая активность перорального ингибитора нейраминидазы осельтамивира, выпускаемого под торговыми марками Тамифлю («Ф.Хоффмани-Ля Рош Лтд.», Швейцария) и Номидес (ОАО «Фармасинтез», Россия) по отношению ко всем типам/подтипам вирусов гриппа А и В, в соответствии с общепринятыми нормами по эффективности и безопасности. Также осельтамивир может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений, а также для профилактики гриппа, которая может быть сезонной, постконтактной, сочетанной (вакцинопрофилактика + постконтактная профилактика).

Следует отметить, что 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 одного года. Номидес принимают внутрь во время еды, что улучшает переносимость препарата, или независимо от приема пищи. При затрудненном глотании капсул предлагается ее вскрытие и добавление содержимого капсулы в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) любого подслащенного продукта питания для скрытия горького вкуса (шоколадный сироп, подслащенная вода, сладкий десерт, сгущенное молоко, яблочное пюре или йогурт). Прием препарата следует начинать не позднее двух суток от появления симптомов гриппа. Для лечения взрослых и подростков в возрасте 12 лет 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. Детям в возрасте восьми лет и старше или с массой тела более 40 кг также можно назначить осельтамивир в виде капсул 75 мг 2 р/сут. Дозы препарата, назначаемого детям в возрасте от года и старше, зависят от

массы тела. Конечно, необходимо учитывать особые условия дозирования препарата для людей с нарушенным состоянием здоровья согласно инструкции. При проведении профилактических мероприятий препарат рекомендуется назначать не позднее 2 суток после контакта с больным. Широкое внедрение отечественного ингибитора NA может способствовать снижению количества тяжелых и осложненных форм заболевания, а также уменьшению летальности от гриппа.

## Заключение

Для эффективного применения любого специфического противовирусного препарата необходимо быть уверенными в чувствительности к нему циркулирующих патогенов. В связи с этим проведен мониторинг активности NA1 (осельтамивир и занамивир) в отношении эпидемических штаммов вирусов гриппа. Результаты, полученные авторами в период 2017–2020 гг., полностью согласуются с данными других исследователей и показывают сохранение благоприятного профиля чувствительности вирусов гриппа А и В к этим препаратам. Учитывая низкую частоту штаммов, резистентных к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно уверенно говорить о том, что они остаются препаратами выбора для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Опыт практического применения первого отечественного российского дженерика на основе осельтамивира – Номидес показал его значительную клиническую эффективность в различных группах населения, сравнимую с оригинальным (Тамифлю). Побочные явления в большинстве своем носили транзиторный характер, возникали после приема первой дозы и в большинстве случаев не требовали отмены препарата. Следует отметить, что:

- Номидес является первым российским осельтамивиром, рекомендованным для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с одного года. Более 3 млн. человек получили необходимое лечение при гриппе и убедились в высокой эффективности препарата.

- Номидес – единственный осельтамивир на российском рынке, представленный в 3 дозировках (30, 45 и 75 мг), что обеспечивает удобство применения и максимальную точность дозирования для пациента любого возраста.

- Номидес также эффективен для постконтактной профилактики, что позволяет значительно снизить вероятность заболевания, а в случае его возникновения существенно сократить продолжительность и уменьшить тяжесть проявлений.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование было частично поддержано Центрами по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США, Кооперативное соглашение «Поддержание потенциала по надзору за гриппом в России».



## Литература

1. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza // NEJM. 2005. Vol.353, N.13. P.1363-73.
2. Stephenson I., Democratis J., Lackenby A., et al. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children // Clinical Infectious Diseases. 2009. Vol.48, N.4. P.389-96.
3. McKimm-Breschkin J., Trivedi T., Hampson A., et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2003. Vol.47, N.7. P.2264-72.
4. Leang S.K., Hurt A.C. Fluorescence-based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals // Journal of Visualized Experiments. 2017. N.122. P. 1-7.
5. WHO. Flu News Europe. Доступно по: <http://flunewseurope.org>. Ссылка активна на 23 марта 2020.
6. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017-2018 early season (2018). Доступно по: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season>. Ссылка активна на 23 марта 2020.
7. WHO. Influenza: Surveillance and Monitoring (GISRS). Доступно на: [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/en/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/). Ссылка активна на 23 марта 2020.
8. WHO. Influenza: FluNet Summary. Доступно на: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/updates/summaryreport/en](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en). Ссылка активна на 23 марта 2020.
9. CDC&P, Atlanta, USA. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Доступно по: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>. Ссылка активна на 23 марта 2020.
10. Takashita E., Meijer A., Lackenby A., et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014 // Antiviral Res. 2015. Vol.117. P. 27-38.
11. Review of the 2014-2015 influenza season in the northern hemisphere. Доступно по: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf>. Ссылка активна на 23 марта 2020.
12. Beigel J.H., Nam H.H., Adams P.L., et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isriv Antiviral Group conference // Antiviral Research. 2019. Vol.167. P.45-67.
13. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D., et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir // Lancet. 2000. Vol.355, N.9218. P.1845-50.
14. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S., et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial // JAMA. 2000. Vol.283, N.8. P.1016-24.
15. Понежева Ж.Б. Рациональная этиотропная терапия гриппа // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эпидемиология и инфекции. 2017. Т.1. №10. С.6-10.
16. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic // Infect. Disord. Drug Targets. 2013. Vol.13, №1. P.34-45.
17. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // РМЖ. 2015. Т.23. №4. С.211-5.
18. Руженцова Т.А. Лечение гриппа у детей с хронической патологией // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Педиатрия. 2017. Т.1. №11. С.4-8.
19. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Жирова Е.Г., Айсина Г.К., Рыбачкова Ю.В. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес капсулы 75 мг (ОАО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг («Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария).

## References

1. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. NEJM. 2005;353(13):1363-73. doi: 10.1056/NEJMra050740.
2. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children. Clinical Infectious Diseases. 2009;48(4):389-96. doi: 10.1086/596311.
3. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2003;47(7):2264-72. doi: 10.1128/aac.47.7.2264-2272.2003.
4. Leang SK, Hurt AC. Fluorescence-based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals. Journal of Visualized Experiments. 2017;122:1-7. doi: 10.3791/55570.
5. WHO. Flu News Europe. Available at: <http://flunewseurope.org>. Accessed: 23 Mar 2020.
6. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017-2018 early season (2018). Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season>. Accessed: 23 Mar 2020.
7. WHO. Influenza: Surveillance and Monitoring (GISRS). Available at: [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/en/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/). Accessed: 23 Mar 2020.
8. WHO. Influenza: FluNet Summary. Available at: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/updates/summaryreport/en](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en). Accessed: 23 Mar 2020.
9. CDC&P, Atlanta, USA. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>. Accessed: 23 Mar 2020.
10. Takashita E, Meijer A, Lackenby A, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. Antiviral Research. 2015;117:27-8. doi:10.1016/j.antiviral.2015.02.003.
11. Review of the 2014-2015 influenza season in the northern hemisphere. Available at: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf>. Accessed: 23 Mar 2020.
12. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isriv Antiviral Group conference. Antiviral Research. 2019;167:45-7. doi:10.1016/j.antiviral.2019.04.006.
13. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir. Lancet. 2000;355(9218):1845-50. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02288-1.
14. 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. JAMA. 2000;283(8):1016-24. doi: 10.1001/jama.283.8.1016.
15. Ponezheva ZhB. The Rational Causal Treatment of Influenza. EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Epidemiology and infections. 2017;1(10):6-10.
16. Dixit R, Khandaker G, Ilgoutz S, et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic. Infect. Disord. Drug Targets. 2013;13(1):34-45. doi: 10.2174/18715265112129990006.
17. Markova TP, Yarilina LG. Actual antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections. RMJ. 2015;23(4):211-5.
18. Ruzhentsova TA. Treatment of Influenza in Children with Chronic Pathology. EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Pediatrics. 2017;1(11):4-8.
19. Khokhlov A.L., Lileeva E.G., Zhirkova E.G., Aisina G.K., Rybachkova U.V. Open randomized crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Nomides capsule 75 mg (Pharmasintez, Russia) and Tamiflu capsule 75 mg (F. Hoffmann- La Roche Ltd., Switzerland).