

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID114969>

Балоксавира марбоксил — новый специфический противогриппозный препарат

Н.В. Бреслав, А.В. Игнатьева, Е.А. Мукашева, А.С. Крепкая, Е.И. Бурцева

Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Балоксавира марбоксил — первое противовирусное средство с уникальным однократным приёмом, зарегистрированное в России в сентябре 2020 г. под торговым названием «Ксофлюза» для лечения инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В.

В статье представлен обзор исследований противогриппозной активности балоксавира марбоксила в зарубежной литературе. Проведён анализ данных научных статей разных авторов и учтены результаты *in vitro* и клинические данные, которые помогут при составлении рекомендаций для применения препарата при лечении и постконтактной профилактики гриппа.

Балоксавира марбоксил действует как селективный низкомолекулярный ингибитор специфического для вируса гриппа фермента в комплексе вирусной РНК-полимеразы и эффективен против резистентных к осельтамивиру штаммов. Комбинированный фенотипический анализ и анализ на основе последовательности в кислотном белке полимеразы (РА) показали, что частота вирусов, проявляющих пониженную восприимчивость к препарату, остаётся низкой.

Многочисленные исследования продемонстрировали безопасный профиль и продуктивность лечения гриппа у пациентов различных групп населения (без факторов риска и пациентов высокого риска). Балоксавира марбоксил останавливает репликацию вируса гриппа на ранних стадиях процесса, что приводит к прекращению его выделения в течение первых суток, а на вторые сутки достоверно облегчает состояние пациента. Мониторинг противовирусной активности препарата, особенно в группах детей в возрасте до 12 лет и лиц с ослабленным иммунитетом, должен находиться под пристальным наблюдением в целях разработки клинических рекомендаций для предотвращения формирования замен I38(T/F/M/S/L/V) в РА вирусов гриппа А и В, снижающих чувствительность к препарату.

Ключевые слова: вирусы гриппа А; вирус гриппа В; ингибитор эндонуклеазы; балоксавира марбоксил; ингибиторы нейраминидазы; осельтамивир; занамивир; эффективность; резистентность; чувствительность; мониторинг.

Как цитировать

Бреслав Н.В., Игнатьева А.В., Мукашева Е.А., Крепкая А.С., Бурцева Е.И. Балоксавира марбоксил — новый специфический противогриппозный препарат // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 4. С. 245–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID114969>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID114969>

Baloxavir marboxil as a new specific anti-influenza drug

Natalia V. Breslav, Anna V. Ignatjeva, Evgeniya A. Mukasheva, Anastasiya S. Krepkaya, Elena I. Burtseva

National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Baloxavir marboxil is the first antiviral drug with a unique single dose, registered in Russia in September 2020 under the trade name Xoflusa, for treating infection caused by influenza A and B viruses.

This article presents an overview of studies on the anti-influenza activity of baloxavir marboxil by foreign colleagues. Data from scientific articles by different authors were analyzed and *in vitro* results and clinical data were considered, which can help in making recommendations for the use of the drug for the treatment and postexposure prophylaxis of influenza.

Baloxavir marboxil acts as a selective low-molecular-weight inhibitor of an enzyme specific to the influenza virus in the viral RNA polymerase complex and is effective against strains resistant to oseltamivir. In the combined phenotypic analysis and analysis based on the sequence in the polymerase acidic (PA) protein, the frequency of viruses showing reduced susceptibility to the drug remains low.

Numerous studies have demonstrated the safety profile and productivity of influenza treatment in various groups (without risk factors and high-risk patients). Baloxavir marboxil stops the replication of the influenza virus in the early stages, which terminates its release during the first day and significantly relieves the patient's condition on the second day. Monitoring of the antiviral activity of the drug, especially in children aged <12 years and people with weakened immunity, should be closely monitored to develop clinical recommendations and prevent the formation of substitutions I38(T/F/M/S/L/V) in the PA of influenza A and B viruses that reduce their sensitivity to the drug.

Keywords: influenza virus A; influenza virus B; endonuclease inhibitor; baloxavir marboxil; neuraminidase inhibitors; oseltamivir; zanamivir; efficacy; resistance; sensitivity; monitoring.

To cite this article

Breslav NV, Ignatjeva AV, Mukasheva EA, Krepkaya AS, Burtseva EI. Baloxavir marboxil as a new specific anti-influenza drug. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(4):245–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID114969>

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — инфекционное заболевание, которое может протекать от бессимптомных и лёгких форм поражения верхних дыхательных путей до тяжёлого заболевания с лихорадкой, ознобом, мышечными болями и пневмонией. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодный уровень заболеваемости гриппом в мире колеблется от 20 до 30% для детского населения и до 10% — для взрослого населения [1]. Число смертей от гриппа составляет примерно 290 000–650 000 в год. Эти цифры представляют глобальное бремя в области здравоохранения, медицины и экономики.

Для снижения последствий от гриппа ведётся разработка новых противовирусных средств. На данный момент зарегистрировано три группы препаратов, которые имеют специфический механизм воздействия на вирусы гриппа:

- антагонисты протонных каналов M2 (адамантаны);
- ингибиторы нейраминидазы (NAIs: занамивир, осельтамивир, перамивир и лантанамивир);
- ингибитор полимеразной кислой эндонуклеазы (балоксавира марбоксил), который является новым с точки зрения его механизма действия.

Следует отметить, что резистентность к препаратам адамантанового ряда среди вирусов гриппа А возникла и росла в период 2002–2008 гг., и к пандемии 2009 г. количество устойчивых штаммов A(H1N1)pdm09 достигло 99% [1]. При этом NAIs остаются препаратами выбора для лечения гриппозной инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В, а также создания стоковых запасов на случай пандемии [2]. Специфический механизм их действия основан на блокировании активного центра нейраминидазы (NA) вирусов гриппа, что препятствует высвобождению вновь сформированных вирионов и распространению вирусов от клетки к клетке [3].

Балоксавира марбоксил — первое в своём классе противовирусное средство с уникальным однократным приёмом, одобрено в Японии 23 февраля 2018 г. для лечения инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В [4, 5]. Препарат обладает выраженной противогриппозной активностью и останавливает репликацию и выделение вируса значительно быстрее, чем плацебо или осельтамивир [5]. Многочисленные исследования продемонстрировали безопасный профиль препарата и эффективность лечения гриппа у пациентов различных групп (без факторов риска и пациентов высокого риска) [5, 6].

Балоксавира марбоксил действует как селективный низкомолекулярный ингибитор специфического для вируса гриппа фермента в комплексе вирусной РНК-полимеразы [7]. Гидролизованная активная форма балоксавира марбоксил (балоксавиновая кислота; S-033447) ингибирует кэп-зависимую эндонуклеазу вирусов гриппа [7]. Ингибирование этого фермента приводит к остановке транскрипции и репликации генома [8]. В исследованиях *in vitro* установлено, что балоксавира марбоксил активен в отношении вирусов гриппа А, В, С и D [8].

К настоящему времени балоксавира марбоксил зарегистрирован в Японии, США и ряде стран Европы и Азии, а также с сентября 2020 г. в России под торговым названием «Ксофлюза» [9]. Именно поэтому особый интерес представляет изучение результатов проведённых исследований этого препарата зарубежными коллегами.

ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*

Восприимчивость вирусов гриппа к балоксавира марбоксилу определяли с помощью общепринятых методик [10–12]. В работе Е. Takashita и соавт. ни один из циркулировавших штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) или В в сезоне 2017–2018 не обладал пониженной чувствительностью к балоксавира марбоксилу [7].

Следует отметить, что ранее были обнаружены два штамма A(H1N1)pdm09 со сниженной чувствительностью к балоксавира марбоксилу на 7-м и 9-м пассаже в культуре клеток MDCK в присутствии этого препарата [11]. Кратное изменение значений IC₅₀ (дозы, при которой достигается 50% от максимального ингибирующего эффекта) для каждого вируса были 41 и 40. Молекулярно-генетические исследования штаммов выявили замену I38T в кислотном белке полимеразы (polymerase acid protein, PA) [7, 11] и подтвердили её роль в снижении чувствительности вирусов гриппа к балоксавира марбоксилу. Следует отметить, что исследования другого ингибитора эндонуклеазы, RO-7, показали, что замена I38T в белке полимеразы PA была обнаружена после последовательных пассажей вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 в клетках MDCK в его присутствии [13]. Остаток 38 участвует в связывании балоксавира марбоксил и RO-7 с N-концевым доменом PA [12]. Результаты свидетельствуют о том, что замена I38 в PA может вызывать множественную лекарственную устойчивость [7].

Замена I38T в PA увеличивала IC₅₀ балоксавира марбоксил в 30–50 раз в отношении вирусов A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) и в 7 раз — в отношении вирусов гриппа В [12]. Известны другие замены в аминокислотной последовательности PA вирусов гриппа A(H3N2) — E23K и A37T, которые увеличивали IC₅₀ в 5–10 раз. Вирусы A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) с заменами в PA I38T/F/M утрачивали способность к репликации в связи со сниженной активностью эндонуклеазы по сравнению с вирусами дикого типа. Напротив, вирусы гриппа В с заменами в PA I38T/M размножались сопоставимо с вирусами дикого типа, а замена I38F приводила к нарушению этой способности [7, 12].

Следует отметить, что в исследовании, проведённом Е. Takashita и соавт. в Японии во время сезона гриппа 2018–2019, было зарегистрировано 32 мутантных вируса гриппа A(H3N2), несущих различные типы замен PA I38, четыре из которых были выделены у детей в возрасте до 12 лет без предварительного воздействия балоксавира марбоксил [14]. Почти все мутантные вирусы, выделенные

у пациентов, получавших препарат, обладали смешанными заменами PA I38T/I, I38M/I, I38R/I, I38T/M/I, I38T/K/I или I38T/M/R. Напротив, один изолят из тех четырёх, которые были обнаружены у детей без предварительного лечения балокавира марбоксилом, содержал вирус с заменой в PA I38T, а не смесь с вариантом I38 дикого типа [14]. Эти четыре ребёнка, вероятно, были уже инфицированы мутантными вирусами. Один мутантный вирус был обнаружен уже на следующий день после введения препарата у двухлетнего пациента из семейного кластера. Изолят уже содержал смесь с заменами PA I38T/I (50% T и 50% I). Этот ребёнок был заражён смешанной популяцией, что позволило предположить возможность передачи от человека к человеку мутантного вируса гриппа A(H3N2), кодирующего замену PA I38T. В результате этого исследования 4 из 5 вирусов A(H1N1)pdm09 и 26 из 32 вирусов H3N2 с заменами PA I38 были выделены у детей в возрасте до 12 лет [14]. Таким образом, частота вирусов с такой мутацией выше у пациентов в возрасте до 12 лет, чем у пациентов в возрасте 12–64 лет, как сообщалось в более ранних исследованиях [15–17].

М. Imai и соавт. в 2020 г. сообщали об изоляции вирусов A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) с заменами I38T в кислотном белке полимеразы PA от пациентов до и после лечения балокавира марбоксилом в Японии [18]. Эти варианты показали репликативные способности и патогенность, сходные с таковыми у изолятов дикого типа у хомяков; они также эффективно передавались между хорьками воздушно-капельным путём [18].

Следует отметить, что штаммы с заменами в PA/I38 остаются чувствительными к NAIs. Существенных различий в чувствительности устойчивых к ингибиторам нейраминидазы вирусов и их чувствительных аналогов к балокавиру марбоксилу обнаружено не было [7]. У устойчивых к осельтамивиру и перамивиру вирусов A(H1N1)pdm09 с мутацией H275Y обнаружены также другие замены в белке NA, которые компенсировали отрицательное влияние на приспособленность и жизнеспособность вируса [19–24].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности и безопасности балокавира марбоксила были проведены многоцентровые исследования CAPSTONE.

В исследовании фазы II CAPSTONE-1 по подбору дозы препарата оценивали эффективность и безопасность балокавира марбоксила у взрослых без факторов риска в возрасте 20–64 лет с сезонным гриппом в период с декабря 2015 по март 2016 г. [5]. Большинство включённых пациентов были инфицированы вирусом A(H1N1)pdm09. При сравнении с плацебо средняя разница во времени до облегчения симптомов была на 23,4–28,2 ч короче у пациентов, получавших балокавира марбоксил. В течение 24 ч после приёма у пациентов, получавших препарат,

наблюдали статистически значимое снижение вирусной нагрузки по сравнению с плацебо [5]. Наиболее распространёнными нежелательными явлениями (НЯ) были головная боль, диарея, повышение уровня печёночных ферментов (аспартатаминотрансфераза или аланинаминотрансфераза) и снижение количества лейкоцитов. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано серьёзных НЯ и летальных исходов [5].

Частота снижения чувствительности вирусов гриппа к балокавиру марбоксилу была незначительной. У 4 из 182 (2,2%) реципиентов были обнаружены вирусы с заменой в PA I38T/F после лечения, что приводило к снижению чувствительности к препарату в 27,2 и 10,6 раза соответственно [5, 12]. У штаммов A(H1N1)pdm09 и B были обнаружены замены в PA (E23K и G548R соответственно). Мутация E23K приводила к увеличению значения IC₅₀ в 4,7 раза, тогда как замена G548R не влияла на чувствительность к балокавиру марбоксилу [7].

В исследовании фазы III CAPSTONE-1 оценивали эффективность и безопасность однократной пероральной дозы балокавира марбоксила по сравнению с плацебо или осельтамивиром для лечения гриппа у пациентов в возрасте 20–64 лет без факторов риска [5]. Исследование было проведено в США и Японии в период с декабря 2016 по март 2017 г. Среднее время до прекращения выделения вируса составляло 24 ч у пациентов, получавших балокавира марбоксил, по сравнению с 72 ч в группе осельтамивира и 96 ч в группе плацебо. В целом 20,7, 24,8 и 24,6% пациентов сообщили о НЯ при лечении балокавира марбоксилом, осельтамивиром и плацебо соответственно [5].

У 9,7% из 370 получивших курс лечения балокавира марбоксила были обнаружены вирусы A(H3N2) с заменой в PA (I38T/M) [2]. У пациентов, инфицированных мутантными штаммами, наблюдали более длительную элиминацию вируса и увеличение среднего времени до облегчения симптомов [5, 7].

Следует отметить, что в исследованиях CAPSTONE-1 вирусы с заменами I38T/M были идентифицированы в пределах обнаруживаемого диапазона на 5-й день у 90,6% пациентов. У штаммов, изолированных от 7,5% пациентов, замен обнаружено не было. Аналогичную тенденцию наблюдали на 9-й день (16,7 против 1,7% соответственно) [5]. У пациентов, выделяющих вирусы с заменами PA/I38, также не наблюдали возобновления симптомов гриппа или лихорадки в течении всего периода заболевания [5, 25].

Исследование фазы III CAPSTONE-2 проводили в 17 странах с целью оценки эффективности и безопасности однократной пероральной дозы балокавира марбоксила по сравнению с плацебо или осельтамивиром при лечении гриппа у амбулаторных пациентов в возрасте 12 лет и старше с высоким риском развития осложнений [6, 15]. Пациенты, получавшие балокавира марбоксил, продемонстрировали время до облегчения симптомов в среднем 73,2 ч по сравнению с 102,3 ч в группе плацебо.

У пациентов, получавших осельтамивир, среднее время до облегчения симптомов составляло 81 ч. НЯ были примерно одинаковыми во всех группах наблюдения и колебались в пределах от 25,1 до 29,7%. Серьёзные НЯ были отмечены у пяти пациентов в группе, принимавших балоксавира марбоксил, у девяти пациентов в группе плацебо и у восьми пациентов в группе осельтамивира [6, 15].

Варианты полимеразного кислого белка PA с заменами I38T/M/N, приводящие к снижению чувствительности к балоксавира марбоксилу, были выявлены у 15 (5%) из 290 принимавших препарат [6].

Таким образом, для облегчения симптомов гриппа у амбулаторных пациентов высокого риска однократная доза балоксавира марбоксилла обладала более высокой эффективностью по сравнению с группой плацебо и аналогичной эффективностью с осельтамивиром. Это исследование выявляет актуальность ранней терапии пациентов с высоким риском осложнений гриппа для ускорения выздоровления и уменьшения количества осложнений [6].

miniSTONE-2 — исследование фазы III, в котором оценивали безопасность, фармакокинетику и эффективность однократной пероральной дозы балоксавира марбоксилла по сравнению с осельтамивиром для лечения неосложнённого гриппа у детей в возрасте от 1 года до 12 лет без факторов риска [16]. Пациенты, получавшие балоксавира марбоксил, продемонстрировали время до облегчения симптомов в среднем 138,1 ч по сравнению с 150,0 ч в группе осельтамивира (разница 11,9 ч). При приёме балоксавира марбоксилла выделение вируса в среднем прекращалось в течение 24,2 ч, что в 3 раза короче по сравнению с группой осельтамивира, где вирус выделяли в среднем 150,0 ч. Летальных исходов и серьёзных НЯ зарегистрировано не было. Связанные с лечением НЯ были отмечены в 2,6% случаев в группе балоксавира марбоксилла и в 8,6% — в группе осельтамивира [16].

В открытом многоцентровом неконтролируемом исследовании фазы III, проведённом в Японии, оценивали эффективность и безопасность балоксавира марбоксилла у детей без факторов риска в возрасте от 6 месяцев до 12 лет в течение эпидемического сезона 2016–2017 [17]. В среднем время до облегчения симптомов и устранения лихорадки составило 21,4 ч в группе балоксавира и 44,6 ч в группе плацебо. Лечение препаратом привело к прекращению выделения вируса в среднем через 24 ч. Эти результаты были сопоставимы с эффективностью лечения, которую наблюдали в исследовании CAPSTONE-1 у подростков и взрослых в возрасте до 20 лет [5, 17]. Все отмеченные НЯ были лёгкими или умеренными по степени тяжести [17].

В педиатрических исследованиях замены PA I38T/M появились у 18 (23,4%) из 77 вирусов A(H3N2) [7, 17]. Кроме того, были обнаружены замены A37T, E199G, N412D, V517A и P632S. Штаммы A(H3N2) с заменами PA I38T/M, A37T и E199G показали в 56,6, 13,8, 8,1 и 4,5 раза более высокие значения IC₅₀ соответственно, в то время как замены

PA N412D, V517A или P632S не влияли на чувствительность к балоксавира марбоксилу. Эти результаты в очередной раз демонстрируют, что аминокислотные замены в остатке 38 в PA являются основной причиной снижения чувствительности к препарату [7].

В исследовании T. Komeda и соавт. сравнивали частоту передачи вируса гриппа в домашних условиях между пациентами, получавшими балоксавира марбоксил и NAIs (осельтамивир, занамивир, ланинамивир) в течение эпидемического сезона 2018–2019 [26]. Выявляли наличие вируса гриппа в образцах от членов семьи, контактировавших с заболевшим, в течение 3–8 дней. Доля семей с подтверждённой передачей вируса другим членам составила 17,98% в группе, принимавших балоксавира марбоксил, и 24,16% в группе, принимавших осельтамивир. Таким образом, балоксавира марбоксил способствовал снижению передачи вируса гриппа в домашних условиях по сравнению с осельтамивиром. При сравнении балоксавира марбоксилла и препаратов, применяемых интраназально (занамивир и ланинамивир), аналогичного снижения уровня передачи не наблюдали, что могло быть связано с различиями в способах введения действующего вещества (местное и системное действие) [26].

Следует отметить, что в более ранних исследованиях H. Ikematsu и соавт. однократная доза балоксавира марбоксилла показала значительную постконтактную эффективность в профилактике гриппа при бытовых контактах [27]. В исследовании T. Komeda и соавт. также сравнили частоту госпитализаций у пациентов, получавших балоксавира марбоксил и NAIs (осельтамивир, занамивир и ланинамивир) [26]. Частота госпитализаций была выше в группах осельтамивира и занамивира. По сравнению с пациентами, получавшими балоксавира марбоксил, дополнительное применение противовирусных препаратов было выше у пациентов, получавших NAIs [28].

Результаты исследования S. Tejada и соавт. свидетельствуют о том, что своевременное назначение противовирусных препаратов пациентам с лабораторно подтверждённым гриппом снижало количество осложнений и случаев последующей антибиотикотерапии, особенно при остром среднем отите, синусите и бронхите [28].

Метаанализ исследований балоксавира марбоксилла показал значительное сокращение времени появления симптомов и общего количества осложнений по сравнению с плацебо [29, 30].

D. Kumar и соавт. провели в 2020 г. исследование III фазы у госпитализированных пациентов с тяжёлым гриппом, в котором сравнивалось комбинированное применение балоксавира марбоксилла и NAIs (осельтамивир, занамивир или перамивир) со стандартным лечением и плацебо [31]. Исследование не выявило клинически значимой пользы, но комбинированная терапия привела к более быстрому выведению вируса и снижению смертности: 1,9% балоксавира марбоксилл плюс NAIs против 5% плацебо плюс NAIs и снижению риска появления устойчивых штаммов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота вирусов, проявляющих пониженное или сильно пониженное ингибирование (RI или HRI) с помощью NAIs, оставалась низкой — 0,5 и 0,6% за периоды 2018–2019 и 2019–2020 гг. соответственно. Наиболее распространённой аминокислотной заменой была NA-H275Y, придающая HRI (highly reduced inhibition — сильно сниженное ингибирование) осельтамивиру и перамивиру в вирусах A(H1N1)pdm09 [32]. Устойчивость вирусов гриппа A(H3N2), A(H1N1)pdm09 и B к NAIs, особенно к осельтамивиру, остаётся на низком уровне (0,8%) по всему миру [28].

Следует отметить, что на протяжении пандемии 2009–2010 гг. NAIs были рекомендованы для лечения заболевания, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09, а также для селективной постконтактной профилактики у людей высокого риска [33]. По причине глобального использования осельтамивира устойчивые штаммы появились во многих странах. Глобальная сеть эпиднадзора за гриппом сообщила о 340 случаях резистентности к осельтамивиру. В 26% зарегистрированных случаев наблюдалась связь с лечением, тогда как 6% были связаны с профилактикой [33].

Балоксавира марбоксил влияет на стадию транскрипции вирусной РНК посредством селективного ингибирования активности эндонуклеазы и останавливает репликацию вируса без цитотоксического влияния на культуру клеток [34]. Кэп-зависимая эндонуклеаза находится в РА-субъединице вируса гриппа и опосредует критическую стадию кэп-захвата транскрипции вирусной РНК, которая считается противогриппозной мишенью. Противовирусная активность балоксавира марбоксилата подтверждена в отношении различных подтипов вирусов гриппа А (H1N2, H5N1, H5N2, H5N6, H7N9 и H9N2) и В, включая устойчивые к NAIs штаммы [34]. Последовательные пассажы вирусов в присутствии препарата приводят к выделению вариантов PA/I38T со сниженной чувствительностью. Эти результаты подтверждают клиническое применение балоксавира марбоксилата как специфического средства для лечения гриппа [34]. Большинство исследований показало более быстрое прекращение выделения вируса и изменение его исходных титров в течение 24 ч после введения препарата по сравнению с NAIs и плацебо [5, 28, 29, 35, 36].

Глобальный анализ чувствительности вирусов гриппа к ингибитору полимеразы балоксавира марбоксилу и NAIs был проведён пятью Сотрудничающими центрами ВОЗ по гриппу в течение 2018–2020 гг. [35]. Комбинированный фенотипический анализ и анализ на основе последовательности РА показали, что частота вирусов, проявляющих пониженную восприимчивость к балоксавира марбоксилу или несущих замены, связанные со сниженной восприимчивостью, была низкой — 0,5 и 0,1% за периоды 2018–2019 и 2019–2020 гг. соответственно [35]. Большинство этих вирусов имели аминокислотные замены I38 — T/F/M/S/L/V в РА. В Японии, где использование препарата

было самым высоким, этот показатель составил 4,5% в период 2018–2019 гг.

Согласно данным, представленным странами Европейского региона ВОЗ и США за период 2021–2022 гг., было протестировано 3984 штамма на чувствительность к осельтамивиру, занамивиру и перамивиру и 3297 — к балоксавира марбоксилу. Выявлен 1 вирус гриппа A(H1N1)pdm09 с пониженной чувствительностью к осельтамивиру и 3 вируса гриппа A(H3N2) с пониженной чувствительностью к балоксавира марбоксилу [4].

Мировые данные коррелируют с результатами, полученными в Институте вирусологии имени Д.И. Иванковского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в отношении изучения чувствительности к NAIs циркулирующих в России в период 2021–2022 гг. вирусов гриппа¹. Сто изученных штаммов вируса гриппа A(H3N2) и 11 штаммов вируса гриппа В сохранили благоприятный профиль чувствительности к NAIs — осельтамивиру и занамивиру в концентрациях, рекомендованных ВОЗ. Для штаммов вируса гриппа A(H3N2) среднее значение IC₅₀ к осельтамивиру составило 0,45 нМ, к занамивиру — 1,0 нМ; для штаммов вируса гриппа В — 34,95 и 3,64 нМ соответственно. Следует отметить, что среднее значение IC₅₀ занамивира для вирусов гриппа В стало ниже практически в 10 раз по сравнению с периодом 2019–2020 гг. до пандемии COVID-19, где среднее значение IC₅₀ составило 15,8 нМ [2].

Резистентные к балоксавира марбоксилу штаммы встречаются редко (около 0,08%). Это может быть связано с достаточно узким применением препарата в рамках мирового масштаба [37]. Следует отметить, что большая часть устойчивых к балоксавира марбоксилу и NAIs вирусов появляется в результате терапии на второй или третий дни лечения [5, 35, 38]. Т. Uehara и соавт. (2021) обнаружили временное повышение титров резистентных к балоксавира марбоксилу вирусов у пациентов, причём титры были выше, чем в группе плацебо [25]. Однако существенного увеличения времени до облегчения симптомов обнаружено не было, что позволяет предположить, что вирусная нагрузка напрямую не связана с симптомами. F.G. Hayden и соавт. в 2018 г. сообщили, что у устойчивых к балоксавира марбоксилу штаммов сохранялась инфекционность, что может указывать на длительное время передачи [5].

Ингибиторы нейраминидазы уже много лет являются стандартом лечения гриппа [39]. Одобрение препаратов с новыми механизмами действия, таких как балоксавира марбоксил, расширяет возможности комбинированной терапии, одним из преимуществ которой является сочетание препаратов с различными механизмами действия, что может снизить вероятность развития резистентности в результате лечения. Кроме того, комбинированная терапия может стать способом улучшения результатов лечения пациентов с тяжёлыми осложнениями от инфекции

¹ Данные не опубликованы.

или с ослабленным иммунитетом. Такие схемы лечения должны быть тщательно исследованы на потенциал по сравнению с монотерапией и в различных группах пациентов, особенно если существует большая вероятность неблагоприятного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа литературных данных можно выделить следующие отличительные характеристики балоксавира марбоксила:

- препарат активен в отношении вирусов гриппа А, В, С и D и избирательно воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу — фермент вируса гриппа, которого нет в организме человека;
- останавливает репликацию вируса гриппа на ранних стадиях процесса, что приводит к прекращению его выделения в течение первых суток, а на вторые сутки достоверно облегчает состояние пациента;
- уникальный однократный приём за весь период лечения;
- количество НЯ меньше, чем в группе плацебо или NAIs.

Мониторинг противовирусной активности балоксавира марбоксила, особенно в группах детей в возрасте до 12 лет, лиц с ослабленным иммунитетом и тяжелобольных пациентов, должен находиться под пристальным наблюдением в целях разработки клинических рекомендаций для предотвращения формирования замены I38(T/F/M/S/L/V) в PA вирусов гриппа А и В, снижающих чувствительность к препарату.

Следует отметить, что многочисленные исследования в рамках эпидемиологического надзора в ряде стран мира выявляют низкую частоту формирования резистентных к балоксавира марбоксилу форм вирусов гриппа. Изучение роли комбинированной терапии

средствами с отличающимся механизмом действия имеет первостепенное значение, как и ежегодный мониторинг клинических последствий возникновения резистентности к специфическим препаратам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Бреслав — проведение исследований, написание статьи; А.В. Игнатьева, Е.А. Мукашева, А.С. Крепкая — проведение поисково-аналитической работы; Е.И. Бурцева — научное руководство, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Breslav — conducting research, writing an article; A.V. Ignatjeva, E.A. Mukasheva, A.S. Krepkiaia — conducting the work; E.I. Burtseva — scientific guide, editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Świerczyńska M., Mirowska-Guzel D.M., Pindelska E. Antiviral Drugs in Influenza // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19, N 5. P. 3018. doi: 10.3390/ijerph19053018
2. Бреслав Н.В., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., и др. Чувствительность вирусов гриппа к специфическим химиопрепаратам в России в 2017–2020 гг. Редкие находки и перспективные препараты // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020. Т. 25, № 2. С. 65–77. doi: 10.17816/EID46440
3. Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.G. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // *Nature*. 1983. Vol. 303, N 5912. P. 41–44. doi: 10.1038/303041a0
4. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. Режим доступа: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> Дата обращения: 22.12.2022
5. Hayden F.G., Sugaya N., Hirotsu N., et al. Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N 10. P. 913–923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197
6. Ison M.G., Portsmouth S., Yoshida Y., et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, N 10. P. 1204–1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9
7. Takashita E., Morita H., Ogawa R., et al. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil // *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 3026. doi: 10.3389/fmicb.2018.03026
8. Mishin V.P., Patel M.C., Chesnokov A., et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir // *Emerg Infect Dis*. 2019. Vol. 25, N 10. P. 1969–1972. doi: 10.3201/eid2510.190607

9. Государственный реестр лекарственных средств. Ксофлюза. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16fd9116-077b-4592-bd7b-231ecdabc36f Дата обращения: 22.12.2022
10. Shishido T., Kurihara N., Rokushima M., et al. Genotypic and phenotypic monitoring of treatment-emergent resistance to S-033188, an influenza cap-dependent endonuclease inhibitor, in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in otherwise healthy adults with seasonal influenza // *Proceeding of the 5th ISIRV Antiviral Group Conference*. London, 2017.
11. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit // *Antiviral Res.* 2018. Vol. 160. P. 109–117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008
12. Omoto S., Speranzini V., Hashimoto T., et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 9633. doi: 10.1038/s41598-018-27890-4
13. Jones J.C., Kumar G., Barman S., et al. Identification of the I38T PA Substitution as a Resistance Marker for Next-Generation Influenza Virus Endonuclease Inhibitors // *mBio.* 2018. Vol. 9, N 2. P. e00430-18. doi: 10.1128/mBio.00430-18. Erratum in: *mBio.* 2018. Vol. 9, N 6.
14. Takashita E., Ichikawa M., Morita H., et al. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019 // *Emerg Infect Dis.* 2019. Vol. 25, N 11. P. 2108–2111. doi: 10.3201/eid2511.190757
15. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications (CAPSTONE 2). Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949011> Дата обращения: 22.12.2022
16. Baker J., Block S.L., Matharu B., et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2) // *Pediatr Infect Dis J.* 2020. Vol. 39, N 8. P. 700–705. doi: 10.1097/INF.0000000000002747
17. Sugaya N., Ishibashi T., Sakaguchi H., et al. Cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil for the treatment of influenza: Phase 3, open-label study in Japanese otherwise healthy pediatric patients with seasonal influenza // *International Meeting on Respiratory Pathogens in Singapore*; March 7–9, 2018. Singapore, 2018.
18. Imai M., Yamashita M., Sakai-Tagawa Y., et al. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets // *Nat Microbiol.* 2020. Vol. 5, N 1. P. 27–33. doi: 10.1038/s41564-019-0609-0
19. Bloom J.D., Gong L.I., Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance // *Science.* 2010. Vol. 328, N 5983. P. 1272–1275. doi: 10.1126/science.1187816
20. Abed Y., Pizzorno A., Bouhy X., Boivin G. Role of permissive neuraminidase mutations in influenza A/Brisbane/59/2007-like (H1N1) viruses // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7, N 12. P. e1002431. doi: 10.1371/journal.ppat.1002431
21. Rameix-Welti M.A., Munier S., Le Gal S., et al. Neuraminidase of 2007–2008 influenza A(H1N1) viruses shows increased affinity for sialic acids due to the D344N substitution // *Antivir Ther.* 2011. Vol. 16, N 4. P. 597–603. doi: 10.3851/IMP1804
22. Bouvier N.M., Rahmat S., Pica N. Enhanced mammalian transmissibility of seasonal influenza A/H1N1 viruses encoding an oseltamivir-resistant neuraminidase // *J Virol.* 2012. Vol. 86, N 13. P. 7268–7279. doi: 10.1128/JVI.07242-12
23. Abed Y., Pizzorno A., Bouhy X., et al. Impact of potential permissive neuraminidase mutations on viral fitness of the H275Y oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus in vitro, in mice and in ferrets // *J Virol.* 2014. Vol. 88, N 3. P. 1652–1658. doi: 10.1128/JVI.02681-13
24. Butler J., Hooper K.A., Petrie S., et al. Estimating the fitness advantage conferred by permissive neuraminidase mutations in recent oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza viruses // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10, N 4. P. e1004065. doi: 10.1371/journal.ppat.1004065
25. Uehara T., Hayden F.G., Kawaguchi K., et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza // *J Infect Dis.* 2020. Vol. 221, N 3. P. 346–355. doi: 10.1093/infdis/jiz244
26. Komeda T., Takazono T., Hosogaya N., et al. Comparison of Household Transmission of Influenza Virus From Index Patients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study // *Clin Infect Dis.* 2021. Vol. 72, N 11. P. e859–e867. doi: 10.1093/cid/ciaa1622
27. Ikematsu H., Hayden F.G., Kawaguchi K., et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, N 4. P. 309–320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341
28. Tejada S., Tejo A.M., Peña-López Y., et al. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 14, N 7. P. 901–918. doi: 10.1080/17512433.2021.1917378
29. Taieb V., Ikeoka H., Ma F.F., et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients // *Curr Med Res Opin.* 2019. Vol. 35, N 8. P. 1355–1364. doi: 10.1080/03007995.2019.1584505
30. Taieb V., Ikeoka H., Wojciechowski P., et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients — a Bayesian network meta-analysis // *Curr Med Res Opin.* 2021. Vol. 37, N 2. P. 225–244. doi: 10.1080/03007995.2020.1839400
31. Kumar D., Ison M., Mira J.P., et al. Combining baloxavir with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza: results from the global, randomised, phase 3 FLAGSTONE study // *The 7th ESWI Influenza Conference*; Valencia, Spain, 2020. Valencia, 2020.
32. Govorkova E.A., Takashita E., Daniels R.S., et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018–2020 // *Antiviral Res.* 2022. Vol. 200. P. 105281. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105281
33. Webster D., Li Y., Bastien N., et al. Oseltamivir-resistant pandemic H1N1 influenza // *CMAJ.* 2011. Vol. 183, N 7. P. E420–422. doi: 10.1503/cmaj.100313
34. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor

of the influenza virus polymerase PA subunit // *Antiviral Res.* 2018. Vol. 160. P. 109–117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008

35. Hirotsu N., Sakaguchi H., Sato C., et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 71, N 4. P. 971–981. doi: 10.1093/cid/ciz908

36. Du Z., Nugent C., Galvani A.P., et al. Modeling mitigation of influenza epidemics by baloxavir // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 2750. doi: 10.1038/s41467-020-16585-y

37. Takashita E., Daniels R.S., Fujisaki S., et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase

inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017–2018 // *Antiviral Res.* 2020. Vol. 175. P. 104718. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104718

38. Lina B., Boucher C., Osterhaus A., et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study // *Influenza Other Respir Viruses.* 2018. Vol. 12, N 2. P. 267–278. doi: 10.1111/irv.12534

39. Koszalka P., Subbarao K., Baz M. Preclinical and clinical developments for combination treatment of influenza // *PLoS Pathog.* 2022. Vol. 18, N 5. P. e1010481. doi: 10.1371/journal.ppat.1010481

REFERENCES

1. Świerczyńska M, Mirowska-Guzel DM, Pindelska E. Antiviral Drugs in Influenza. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):3018. doi: 10.3390/ijerph19053018

2. Breslav NV, Krasnoslobotsev KG, Mukasheva EA, et al. Sensitivity of influenza viruses to specific drugs in Russia during 2017–2020. The rare finds and perspective antivirals. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2020;25(2):65–77. (In Russ). doi: 10.17816/EID46440

3. Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature.* 1983;303(5912):41–44. doi: 10.1038/303041a0

4. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> Accessed: Dec 22, 2022

5. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al; Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379(10):913–923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197

6. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1204–1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9

7. Takashita E, Morita H, Ogawa R, et al. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil. *Front Microbiol.* 2018;9:3026. doi: 10.3389/fmicb.2018.03026

8. Mishin VP, Patel MC, Chesnokov A, et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1969–1972. doi: 10.3201/eid2510.190607

9. State register of medicines. Xofluza [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Ksoflyuza]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16fd9116-077b-4592-bd7b-231ecdabc36f Accessed: Dec 22, 2022

10. Shishido T, Kurihara N, Rokushima M, et al. Genotypic and phenotypic monitoring of treatment-emergent resistance to S-033188, an influenza cap-dependent endonuclease inhibitor, in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in otherwise healthy adults with seasonal influenza. In: *Proceeding of the 5th ISIRV Antiviral Group Conference.* London; 2017.

11. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109–117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008

12. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep.* 2018;8(1):9633. doi: 10.1038/s41598-018-27890-4

13. Jones JC, Kumar G, Barman S, et al. Identification of the I38T PA Substitution as a Resistance Marker for Next-Generation Influenza Virus Endonuclease Inhibitors. *mBio.* 2018;9(2):e00430-18. doi: 10.1128/mBio.00430-18. Erratum in: *mBio.* 2018;9(6).

14. Takashita E, Ichikawa M, Morita H, et al. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(11):2108–2111. doi: 10.3201/eid2511.190757

15. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications (CAPSTONE 2). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949011> Accessed: Dec 22, 2022

16. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):700–705. doi: 10.1097/INF.0000000000002747

17. Sugaya N, Ishibashi T, Sakaguchi H, et al. Cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil for the treatment of influenza: Phase 3, open-label study in Japanese otherwise healthy pediatric patients with seasonal influenza. In: *International Meeting on Respiratory Pathogens in Singapore; March 7–9, 2018.* Singapore; 2018.

18. Imai M, Yamashita M, Sakai-Tagawa Y, et al. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol.* 2020;5(1):27–33. doi: 10.1038/s41564-019-0609-0

19. Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science.* 2010;328(5983):1272–1275. doi: 10.1126/science.1187816

20. Abed Y, Pizzorno A, Bouhy X, Boivin G. Role of permissive neuraminidase mutations in influenza A/Brisbane/59/2007-like (H1N1) viruses. *PLoS Pathog.* 2011;7(12):e1002431. doi: 10.1371/journal.ppat.1002431

21. Rameix-Welti MA, Munier S, Le Gal S, et al. Neuraminidase of 2007–2008 influenza A(H1N1) viruses shows increased affinity for sialic acids due to the D344N substitution. *Antivir Ther.* 2011; 16(4):597–603. doi: 10.3851/IMP1804

22. Bouvier NM, Rahmat S, Pica N. Enhanced mammalian transmissibility of seasonal influenza A/H1N1 viruses encoding an oseltamivir-resistant neuraminidase. *J Virol.* 2012;86(13):7268–7279. doi: 10.1128/JVI.07242-12

23. Abed Y, Pizzorno A, Bouhy X, et al. Impact of potential permissive neuraminidase mutations on viral fitness of the H275Y oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus in vitro, in mice and in ferrets. *J Virol*. 2014;88(3):1652–1658. doi: 10.1128/JVI.02681-13
24. Butler J, Hooper KA, Petrie S, et al. Estimating the fitness advantage conferred by permissive neuraminidase mutations in recent oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza viruses. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1004065. doi: 10.1371/journal.ppat.1004065
25. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, 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):346–355. doi: 10.1093/infdis/jiz244
26. Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of Household Transmission of Influenza Virus From Index Patients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e859–e867. doi: 10.1093/cid/ciaa1622
27. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med*. 2020;383(4):309–320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341
28. Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, et al. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):901–918. doi: 10.1080/17512433.2021.1917378
29. Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(8):1355–1364. doi: 10.1080/03007995.2019.1584505
30. Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients — a Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(2):225–244. doi: 10.1080/03007995.2020.1839400
31. Kumar D, Ison M, Mira JP, et al. Combining baloxavir with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza: results from the global, randomised, phase 3 FLAGSTONE study. In: *The 7th ESWI Influenza Conference; Valencia, Spain, 2020*. Valencia; 2020.
32. Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018–2020. *Antiviral Res*. 2022;200:105281. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105281
33. Webster D, Li Y, Bastien N, et al. Oseltamivir-resistant pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2011;183(7):E420–422. doi: 10.1503/cmaj.100313
34. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res*. 2018;160:109–117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008
35. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):971–981. doi: 10.1093/cid/ciz908
36. Du Z, Nugent C, Galvani AP, et al. Modeling mitigation of influenza epidemics by baloxavir. *Nat Commun*. 2020;11(1):2750. doi: 10.1038/s41467-020-16585-y
37. Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017–2018. *Antiviral Res*. 2020;175:104718. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104718
38. Lina B, Boucher C, Osterhaus A, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(2):267–278. doi: 10.1111/irv.12534
39. Koszalka P, Subbarao K, Baz M. Preclinical and clinical developments for combination treatment of influenza. *PLoS Pathog*. 2022;18(5):e1010481. doi: 10.1371/journal.ppat.1010481

ОБ АВТОРАХ

* **Бреслав Наталья Владимировна**, к.б.н.,

старший научный сотрудник;

адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>;

e-mail: n.belyakova1983@gmail.com

Игнатьева Анна Валентиновна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Мукашева Евгения Андреевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Крепкая Анастасия Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

AUTHORS' INFO

* **Natalia V. Breslav**, Cand. Sci. (Biol.),

Senior Researcher;

address: 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>;

e-mail: n.belyakova1983@gmail.com

Anna V. Ignatjeva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Evgeniya A. Mukasheva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Anastasiya S. Krepkaja;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Elena I. Burtseva, MD, Dr. Sci (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author