МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

ГРИП

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2026

Склад мультидисциплінарної робочої групи з оновлення клінічної настанови

Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, голова робочої групи;
Мороз Лариса Василівна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професорка, заступник голови робочої групи;
Безродна Олександра Вікторівна	доцент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.;
Величко Валентина Іванівна	завідувачка кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професорка;
Зінчук Олександр Миколайович	завідувач кафедри інфекційних хвороб державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;
Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;
Коваль Тетяна Ігорівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету;
Лагода Дар'я Олександрівна	доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету;
Пришляк Олександра Ярославівна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професорка;
Рябоконь Олена В'ячеславівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, д.мед.н., професор;
Чабан Тетяна Володимирівна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професорка;
Юрко Катерина Володимирівна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професорка;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного

підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України є членом

Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Литвин Катерина Юріївна	завідувачка кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, д.мед., н., професор;
Процюк Ольга Вікторівна	завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров’я імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з оновлення клінічної настанови 2

Передмова робочої групи. Синтез настанови 8

Скорочення 9

1. Резюме з виконання 10

1.1 Клінічні питання 10

1.2 Контекст 10

1.3 Цільова аудиторія 10

1.4 Нові рекомендації щодо лікування пацієнтів з нетяжким перебігом грипу противірусними лікарськими засобами та антибіотиками 11

1.5 Нові рекомендації щодо противірусного лікування пацієнтів з тяжким перебігом грипу (включаючи інфекцію новим вірусом грипу А, пов'язану з високою смертністю або невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання) 11

1.6 Нові рекомендації щодо допоміжного лікування пацієнтів з тяжким грипом 12

1.7 Нові рекомендації щодо профілактики серед осіб, які контактували з вірусом сезонного грипу, але не інфікувалися 12

1.8 Нові рекомендації щодо профілактики серед осіб, які мали контакт із зоонозним вірусом грипу (новий грип А, пов'язаний із високою смертністю), але не інфіковані 12

1.9 Нові рекомендації щодо стратегій тестування у пацієнтів з підозрою на інфікування вірусом сезонного грипу 12

1.10 Про цю настанову 12

1.11 Оновлення та доступ 13

2. Вступ 13

2.1. Сезонний та пандемічний грип 13

2.1.1 Циркуляція та передача 13

2.1.2 Пандемія грипу 14

2.2. Зоонозний грип 14

2.2.1 Поширення та передача 14

2.2.2 Номенклатура 15

2.3. Діагностика 15

2.4. Клінічне ведення 16

3. Розробка настанови та її впровадження 16

3.1 Що спричинило це оновлення та що буде далі 16

3.2 Як отримати доступ до цієї настанови 17

4. До кого застосовуються ці рекомендації 17

4.1 Визначення ВООЗ тяжкості захворювання на грип 17

5. Огляд ліків, рекомендацій та ключових питань, які слід враховувати при їх застосуванні 18

5.1 Фактори ризику, пов'язані з тяжким перебігом захворювання та летальним результатом ... 18
5.2 Основні ризики грипу (прогноз) ... 21
6. Які механізми дії противірусних препаратів ... 23
6.1 Балоксавір/інгібітори захоплення капсули ... 24
6.2 Інгібітори нейрамінідази ... 25
6.2.1 Ланінамівір для лікування грипу ... 25
6.2.2 Озельтамівір для лікування грипу ... 25
6.2.3 Перамівір для лікування грипу ... 26
6.2.4 Занамівір, для лікування грипу ... 26
6.3 Фавіпіравір (інгібітор РНК-полімерази) ... 26
6.4 Уміфеновір (інгібітор злиття) ... 27
7. Рекомендації для пацієнтів з нетяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим) ... 27
7.1 Противірусна терапія для пацієнтів з нетяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим) ... 28
7.1.1 Балоксавір ... 28
7.1.2 Фавіпіравір ... 38
7.1.3. Ланінамівір ... 42
7.1.4 Озельтамівір ... 46
7.1.5 Перамівір ... 49
7.1.6 Уміфеновір ... 53
7.1.7 Занамівір ... 56
7.2 Супутнє застосування антибіотиків пацієнтами з нетяжким підтвердженим симптоматичним грипом ... 59
7.2.1 Антибіотики ... 59
8. Рекомендації для пацієнтів із тяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим) ... 66
8.1 Антивірусні препарати для пацієнтів з тяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим) ... 66
8.1.1 Озельтамівір ... 66
8.1.2 Перамівір ... 71
8.1.3 Занамівір ... 74
8.2 Додаткова імуномодулююча терапія для пацієнтів з тяжким перебігом грипу (підтвердженим) ... 76
8.2.1 Кортикостероїди ... 77
8.2.2 Макролід ... 81
8.2.3 Інгібітори mTOR ... 83
8.2.4 НПЗЗ ... 85

8.2.5 Пасивна імунотерапія ... 87
9. Противірусні препарати для профілактики грипу серед осіб, які контактували з вірусом грипу, але не заразилися ... 90
9.1 Особи, які контактували з вірусами сезонного грипу ... 90
9.1.1 Балоксавір у осіб, які контактували з сезонним грипом ... 90
Балоксавір у осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, але піддаються впливу сезонного грипу ... 94
9.1.2 Ланінамівір у осіб, які зазнали впливу сезонного грипу ... 98
Ланінамівір у осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, що піддаються сезонному грипу ... 102
9.1.3 Озельтамівір у осіб, які зазнали впливу сезонного грипу ... 105
Озельтамівір у осіб з надзвичайно високим ризиком тяжкого перебігу захворювання, які піддаються сезонному грипу ... 111
9.1.4 Занамівір для осіб, які зазнали впливу сезонного грипу ... 114
Занамівір для осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, але піддаються впливу сезонного грипу ... 118
9.2 Особа, яка зазнала впливу зоонозного вірусу грипу, пов'язаного з високою смертністю або невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання ... 122
9.2.1 Балоксавір ... 122
9.2.2 Ланінамівір ... 126
9.2.3 Озельтамівір ... 130
9.2.4 Занамівір ... 135
10. Рекомендації щодо стратегій діагностичного тестування пацієнтів з підозрою на грип . 139
10.1 Нетяжкий грип ... 140
10.1.1 Тип тестування на грип при нетяжкій інфекції ... 140
10.2 Тяжкий грип ... 145
10.2.1 Тип тестування на грип при тяжкому перебігу захворювання ... 147
11. Як розроблялась ця клінічна настанова ... 152
11.1 Процес розробки клінічних настанов ... 152
11.1.1 Вступ ... 152
11.1.2 Терміни ... 152
11.1.3 PICO ... 153
11.1.4 Синтез доказів ... 153
11.1.5 Засідання ГРН: GRADE – міркування щодо доказів для прийняття рішень при формуванні рекомендацій ... 156
11.1.6 Прийняття рішень ГРН ... 156
11.1.7 Мінімально важлива різниця ... 157
11.1.8 Експертна оцінка ... 158
11.2 Цінності та уподобання ... 158

11.3 Управління деклараціями про інтереси 159
11.4 Фінансова підтримка 159
12. Як отримати доступ до цих рекомендацій та користуватися ними 160
12.1 Як отримати доступ до настанов 160
12.2 Як користуватися цими рекомендаціями 160
12.3 Додаткові навчальні модулі та інструменти впровадження для медичних працівників 160
13. Невизначеності та майбутні дослідження 161
13.1 Сезонний грип 161
13.2 Новий грип А, пов'язаний з високою смертністю серед людей 161
14. Посилання 162

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За основу цієї клінічної настанови обрано настанову ***World Health Organization Clinical practice guidelines for influenza 2024***, (https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759) яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні.

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Ця клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Скорочення

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГРН	Група з розробки настанови щодо високопатогенного пташиного грипу
ГРДС (ARDS)	гострий респіраторний дистрес-синдром
ДІ	довірчий інтервал
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РНКП	РНК-полімераза
ШВЛ	штучна вентиляція легень
DIA	цифровий імуноаналіз
DOI	декларація інтересів
HR	коефіцієнт ризику
IAV	вірус грипу А
IBV	вірус грипу В
ICU	відділення інтенсивної терапії
IRP	інфекційна респіраторна частинка
LMIC	країни з низьким та середнім рівнем доходу
LPAI	низькопатогенний пташиний грип
MD	середнє відхилення
MID	мінімально важлива різниця
mTOR	цільовий рапаміцин у ссавців
NAAT	тест ампліфікації нуклеїнових кислот
NAI	інгібітор нейрамінідази
NMA	мережевий метааналіз
OR	співвідношення шансів
PICO	популяція, втручання, порівняння, результат
QALD	день з поправкою на якість життя
RdRp	РНК-залежна РНК-полімераза
RIDT	швидкі діагностичні тести на грип
RR	відносний ризик
RT-PCR	полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною трнаскрипцією

1. Резюме з виконання

1.1 Клінічні питання

1. Яка роль лікарських засобів у лікуванні пацієнтів з інфекцією вірусом грипу?
2. Яка найкраща діагностична стратегія для пацієнтів з підозрою на інфекцію вірусом грипу?
3. Яка роль лікарських засобів у профілактиці інфекції вірусом грипу?

1.2 Контекст

Доказова база для терапії грипу продовжує розвиватися завдяки низці нещодавно завершених та інших триваючих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). У цьому оновленні сфера застосування клінічних настанов була розширена порівняно з раніше опублікованими настановами ВООЗ, які зосереджувалися на клінічному лікуванні пацієнтів із тяжким грипом або ризиком тяжкого грипу.

Метою цієї оновленої настанови є надання допомоги клініцистам у лікуванні осіб з підозрою на інфекцію вірусом грипу або з підтвердженим діагнозом. Це оновлення містить рекомендації щодо лікування як тяжких, так і легких форм грипу, а також рекомендації щодо застосування противірусних препаратів для профілактики інфекції вірусом грипу у осіб, які контактували з вірусом протягом останніх 48 годин. Це оновлення стосується пацієнтів із сезонними вірусами грипу, пандемічними вірусами грипу та новими вірусами грипу А, які, як відомо, спричиняють тяжке захворювання у інфікованих людей (зоонозний грип), таке, як пташиний грип A(H5N1), A(H5N6) та A(H7N9). Це оновлення також включає основні оцінки ризику госпіталізації та смерті, зібрані з обсерваційних досліджень, та запропоновані визначення пацієнтів з високим або надзвичайно високим ризиком розвитку тяжкого грипу, щоб рекомендації були спрямовані належним чином (див. розділ *5)*.

1.3 Цільова аудиторія

Ця настанова призначена в першу чергу для медичних працівників, які лікують пацієнтів з грипом. Рекомендації можуть застосовуватися на всіх рівнях системи охорони здоров'я, включаючи медичну допомогу на рівні громади, первинну медичну допомогу, відділення невідкладної допомоги та спеціалізовану медичну допомогу.

Ця настанова також слугуватиме довідковим джерелом для політиків, керівників системи охорони здоров'я та адміністраторів медичних закладів для підтримки розробки національних, регіональних та місцевих настанов щодо готовності до епідемій та пандемій.

Ця настанова містить поради з таких питань:

- лікування противірусними препаратами як тяжкого, так і нетяжкого грипу;
- лікування пацієнтів з тяжким перебігом грипу за допомогою допоміжних методів, включаючи глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), макроліди та пасивну імунотерапію;
- використання діагностичних стратегій для пацієнтів, інфікованих вірусом грипу або тих, хто перебуває в групі ризику;

- застосування противірусних лікарських засобів для профілактики симптоматичного грипу;
- застосування супутніх антибактеріальних лікарських засобів у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу.

1.4 Нові рекомендації щодо лікування пацієнтів з нетяжким перебігом грипу противірусними лікарськими засобами та антибіотиками

- умовна рекомендація щодо застосування балоксавіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу та високим ризиком прогресування до тяжкого перебігу захворювання;
- умовна рекомендація проти застосування балоксавіру у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу з низьким ризиком прогресування до тяжкого захворювання;
- умовна рекомендація проти застосування ланінамівіру у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- наполеглива рекомендація проти застосування озельтамівіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- умовна рекомендація проти застосування перамівіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- категорична рекомендація проти застосування занамівіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- категорична рекомендація проти застосування фавіпіравіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- умовна рекомендація проти застосування уміфеновіру для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу;
- категорична рекомендація проти застосування антибіотиків для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу та низькою ймовірністю бактеріальної коінфекції.

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами ланінамівір, перамівір в Україні не зареєстровані; міжнародна непатентована назва лікарського засобу балоксавір - балоксавір марбоксил.*

1.5 Нові рекомендації щодо противірусного лікування пацієнтів з тяжким перебігом грипу (включаючи інфекцію новим вірусом грипу А, пов'язану з високою смертністю або невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання)

- умовна рекомендація щодо застосування озельтамівіру для пацієнтів з тяжким перебігом грипу;
- умовна рекомендація проти застосування перамівіру для пацієнтів з тяжким грипом;
- умовна рекомендація проти застосування занамівіру для пацієнтів з тяжким грипом.

1.6 Нові рекомендації щодо допоміжного лікування пацієнтів з тяжким грипом

- умовна рекомендація проти застосування макролідів для пацієнтів з тяжким грипом без супутньої бактеріальної інфекції;
- умовна рекомендація проти застосування плазмотерапії для пацієнтів з тяжким перебігом грипу;
- умовна рекомендація проти застосування інгібіторів mTOR для пацієнтів з тяжким перебігом грипу;
- умовна рекомендація проти застосування глюкокортикостероїдів для пацієнтів з тяжким перебігом грипу.

1.7 Нові рекомендації щодо профілактики серед осіб, які контактували з вірусом сезонного грипу, але не інфікувалися

- умовна рекомендація щодо застосування балоксавіру для безсимптомних осіб з надзвичайно високим ризиком госпіталізації у разі розвитку сезонного грипу;
- умовна рекомендація проти застосування ланінамівіру для безсимптомних осіб, які не мають надзвичайно високого ризику госпіталізації у разі захворювання на сезонний грип;
- умовна рекомендація щодо застосування озельтамівіру для безсимптомних осіб з надзвичайно високим ризиком госпіталізації у разі розвитку сезонного грипу;
- умовна рекомендація проти застосування занамівіру для безсимптомних осіб, які не мають надзвичайно високого ризику госпіталізації у разі захворювання на сезонний грип.

1.8 Нові рекомендації щодо профілактики серед осіб, які мали контакт із зоонозним вірусом грипу (новий грип А, пов'язаний із високою смертністю), але не інфіковані

- умовна рекомендація щодо застосування балоксавіру;
- умовна рекомендація щодо застосування ланінамівіру;
- умовна рекомендація щодо застосування озельтамівіру;
- умовна рекомендація щодо застосування занамівіру.

1.9 Нові рекомендації щодо стратегій тестування у пацієнтів з підозрою на інфікування вірусом сезонного грипу

- умовна рекомендація щодо застосування тесту на ампліфікацію нуклеїнових кислот (NAAT) для діагностики грипу у пацієнтів з підозрою на тяжкий грип;
- умовна рекомендація щодо використання цифрового імунологічного аналізу (DIA) або NAAT для діагностики грипу у пацієнтів з підозрою на нетяжкий грип.

1.10 Про цю настанову

Ця оновлена клінічна настанова Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) містить нові доступні дані, що дозволяють оновлювати рекомендації щодо лікування інфекції, спричиненої вірусом грипу. Група з розробки клінічних настанов (ГРН) зазвичай оцінює терапію, коли ВООЗ вважає, що є достатньо даних для надання рекомендацій. При наданні рекомендацій ГРН враховує

індивідуальні особливості пацієнта, а також ресурсні можливості, прийнятність, здійсненність, справедливість і права людини. Клінічні настанови розроблені відповідно до стандартів і методів для надійних клінічних настанов *[1]*.

1.11 Оновлення та доступ

Ця публікація є оновленням документа, опублікованого в 2022 році під назвою «Клінічні настанови щодо лікування тяжких форм захворювань, спричинених інфекціями вірусом грипу». Поточні настанови та попередні документи доступні на веб-сайті ВООЗ «Клінічне лікування грипу» та платформі MAGIC (як в електронному вигляді, так і у форматі PDF для читачів з обмеженим доступом до Інтернету).

Резюме настанови доступне у вигляді блок-схем у форматі PDF та Powerpoint *[2-5]*.

2. Вступ

Грип – це гостра респіраторна вірусна інфекція, спричинена вірусами грипу. За оцінками, щорічні сезонні епідемії грипу в усьому світі призводять до приблизно 1 мільярда клінічних випадків, 3–5 мільйонів випадків тяжкого перебігу захворювання та приблизно 290 000–650 000 смертей *[6, 7]*. У 2018 році серед дітей віком до 5 років у світі було зареєстровано приблизно 109,5 мільйона випадків захворювання на грип із 870 000 госпіталізацій та до 34 800 смертей, пов'язаних з вірусом грипу *[8]*. Хоча наслідки сезонних епідемій грипу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу (LMIC) до кінця не відомі, дослідження показують, що 99% смертей дітей віком до 5 років від інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаних з грипом, припадає на LMIC (країни з низьким та середнім рівнем доходу *[9]*.

Існує чотири типи вірусів грипу: типи A, B, C і D. Сезонні віруси грипу A і B циркулюють серед людей у всьому світі. Віруси грипу C, як правило, не фіксуються в рамках епідеміологічного нагляду за грипом *[10]*. Віруси грипу D в основному уражають велику рогату худобу і, як відомо, не спричиняють захворювання у людей.

Віруси **грипу A** додатково класифікуються на підтипи відповідно до комбінацій білків на поверхні вірусу.

Віруси **грипу B** не класифікуються на підтипи, але можуть бути поділені на дві лінії. Віруси грипу типу B, що циркулюють в даний час, належать до ліній B/Yamagata або B/Victoria. Відомо, що тільки віруси грипу типу A спричиняли пандемії.*[7]* Актуальну інформацію про епідеміологію респіраторних вірусів можна знайти на сайті:

Глобальна програма боротьби з грипом (who.int).

2.1. Сезонний та пандемічний грип

2.1.1 Циркуляція та передача

Станом на березень 2024 року віруси грипу A, що циркулюють серед людей, є вірусами грипу підтипу A(H1N1) та A(H3N2). Віруси грипу типу B, що циркулюють на даний момент, належать до ліній B/Yamagata або B/Victoria. Вірус A(H1N1) також класифікується як A(H1N1)pdm09, оскільки він спричинив

пандемію 2009 року і замінив попередній вірус A(H1N1), який циркулював до 2009 року. Вірус A(H3N2) спричинив пандемію 1968 року і продовжує циркулювати як сезонний вірус грипу А.

Віруси сезонного грипу А і В та віруси пандемічного грипу А можуть легко поширюватися від людини до людини через інфекційні респіраторні частинки (IRP), які передаються повітрям, коли інфікована людина кашляє або чхає. Ці IRP поширюються в повітрі і осідають на кон'юнктиві, роті, носі, горлі або слизовій оболонці глотки іншої сприйнятливої людини *[11]*.

ВООЗ нещодавно визначила ці способи «повітряної» передачі як **передачу повітрянокрапельним шляхом**, що відбувається, коли IRP випускаються в повітря і потрапляють через вдихання в дихальні шляхи іншої людини; або **пряме осідання,** що відбувається, коли IRP випускаються в повітря і рухаються по короткохвильовій напівбалістичній траєкторії, безпосередньо осідаючи на відкритих поверхнях слизової оболонки обличчя (роті, носі або очах) іншої людини, потрапляючи в дихальні шляхи людини через ці отвори *[12]*. У випадку грипу менші IRP можуть переміщатися на відстань до 2 м *[13]*.

Крім того, вірус також може потенційно поширюватися руками інфікованих осіб через предмети, заражені вірусом грипу, і подальше зараження верхніх дихальних шляхів *[11]*.

2.1.2 Пандемія грипу

У рідкісних випадках, пандемії грипу можуть призводити до високих показників захворюваності а також високих показників госпіталізації та смертності через відсутність імунітету у більшості населення світу до нового пандемічного вірусу грипу А, який антигенно відрізняється від раніше циркулюючих сезонних вірусів грипу А. Показники госпіталізації дітей та дорослих не похилого віку під час пандемічних хвиль грипу часто значно вищі, ніж під час сезонних епідемій грипу.

Ефективність противірусного лікування пацієнтів з пандемічним грипом буде залежати від їх чутливості до цих антивірусних препаратів. Якщо лікування буде ефективним, його вплив на зниження ризику госпіталізації або смерті може бути вищим, ніж у випадку сезонного грипу, оскільки неліковані особи з пандемічним грипом, ймовірно, матимуть вищий базовий ризик тяжкого перебігу захворювання та смерті. Під час пандемії необхідно швидко проводити клінічні випробування для оцінки ефективності та безпеки фармакологічних втручань.

2.2. Зоонозний грип

2.2.1 Поширення та передача

Люди можуть спорадично заражатися новими вірусами грипу А тваринного походження (зоонозний грип), такими як віруси пташиного грипу А підтипів A(H5N1), A(H5N6), A(H7N9), A(H7N7) та A(H9N2), а також підтипи вірусу свинячого грипу A(H1N1), A(H1N2) та A(H3N2) *[14]*. Люди заражаються переважно через прямий контакт або близьке перебування поблизу інфікованих

тварин або забрудненого середовища; ці віруси не набули здатності до стійкої передачі між людьми.

2.2.2 Номенклатура

У своїх хазяїв (птахів) віруси пташиного грипу А описуються, як **високопатогенні (HPAI),** що означає**,** що вони спричиняють тяжке захворювання у птахів, на відміну від **низькопатогенних (LPAI),** які не викликають у птахів важких захворювань.

До зоонозних вірусних інфекцій грипу, що супроводжуються високою смертністю серед людей, належать віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9).

2.3. Діагностика

Клінічна діагностика грипу є складною, оскільки ознаки та симптоми захворювання можуть бути неспецифічними (багато респіраторних патогенів можуть спричиняти подібне захворювання) і можуть варіюватися залежно від типу вірусу, а також від характеристик пацієнта-господаря та інших факторів. Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) є золотим стандартом діагностики грипу завдяки високій чутливості та специфічності виявлення вірусів грипу в респіраторних зразках. Однак RT-PCR вимагає високоспеціалізованого обладнання, а час отримання результатів може бути недостатнім для прийняття клінічних рішень.

Швидкі діагностичні тести для респіраторних зразків, такі як швидкі діагностичні тести на грип (RIDT), що виявляють антигени вірусу грипу; цифрові імунологічні аналізи (DIA), що є RIDT з аналізаторами; та швидкі тести на ампліфікацію нуклеїнових кислот (NAAT або молекулярні аналізи) доступні в клінічних умовах і можуть надати результати протягом 30 хвилин.

Точність діагностичного тесту вимагає належного збору, зберігання та транспортування зразків. Ключові фактори діагностичної точності включають: а) час збору зразка (у порівнянні з появою симптомів); б) місце, з якого береться зразок (верхні чи нижні дихальні шляхи); та в) обробку зразка і транспортування. Практичні міркування щодо збору зразків та інтерпретації результатів тестування детально викладені у публікації 2019 року та підсумовані нижче:

- для тестування на віруси сезонного грипу А і В або зоонозні віруси грипу у пацієнтів без дихальної недостатності переважно використовують мазки з носоглотки або комбіновані мазки з носа і горла.
- зразки з нижніх дихальних шляхів (ендотрахеальний аспірат, бронхоальвеолярна рідина) можуть бути корисними для тестування критично хворих пацієнтів з дихальною недостатністю, у яких тести на віруси грипу у зразках з верхніх дихальних шляхів дали негативний результат.

У цих клінічних настановах розглядаються доступні на сьогодні діагностичні методи, їх ефективність та корисність у діагностичних стратегіях для визначення лікування пацієнтів з нетяжким та тяжким перебігом грипу (див. розділ *10*).

2.4. Клінічне ведення

Підтримуюча та симптоматична терапія є важливою для пацієнтів з грипом, а також для виявлення пацієнтів з тяжким перебігом захворювання або з високим ризиком розвитку тяжкого перебігу захворювання. Клінічне ведення пацієнтів з тяжким перебігом інфекції грипу вимагає надання оптимальної підтримуючої терапії, такої як моніторинг за допомогою пульсоксиметра, забезпечення пацієнта медичним киснем та респіраторною підтримкою за показаннями, а також призначення ефективних специфічних засобів лікування грипу. Рекомендації щодо оптимального надання підтримуючої терапії тяжкохворим пацієнтам не входять до сфери застосування цієї клінічної настанови.

Балоксавір, новий противірусний препарат з іншим механізмом дії (селективний інгібітор капзалежної ендонуклеази грипу), ніж інгібітори нейрамінідази (NAI), був затверджений у деяких юрисдикціях для раннього лікування дітей та дорослих пацієнтів з неускладненим грипом *[15]*. NAI є широко доступними і активними in vitro проти усіх сезонних вірусів грипу A і B, що циркулюють на даний момент, а також зоонозних вірусів грипу A. З чотирьох лікарських засобів з групи NAI, що є у продажу (інгаляційні ланінамівір та занамівір, озельтамівір для перорального застосування та перамівір для довенного введення), озельтамівір є найбільш дослідженим та доступним.

Ця настанова містить нові рекомендації, засновані на систематичному огляді даних клінічних досліджень щодо безпеки та ефективності цих противірусних препаратів та імуномодуляторів у пацієнтів з нетяжким та тяжким перебігом інфекції грипу, а також щодо їх застосування для профілактики у осіб, які контактували з вірусом грипу.

3. Розробка настанови та її впровадження

3.1 Що спричинило це оновлення та що буде далі

Дана Клінічна настанова - це оновлення *Настанови ВООЗ з клінічного ведення тяжких форм захворювань, спричинених інфекціями вірусом грипу. що* була опублікована у 2022 році *[16]*. Причиною оновлення стали:

- Систематичний огляд даних спостережень, що надає оновлені базові оцінки ризику госпіталізації та смертності у пацієнтів з нетяжкими та тяжкими інфекціями, спричиненими вірусом грипу, включаючи сезонні та зоонозні віруси грипу A, пов'язані з високою смертністю серед людей (див. розділи *6.1* та *5.1*).
- Оновлений перелік незалежних факторів ризику, пов'язаних з тяжким перебігом захворювання та смертністю, на основі огляду прогнозів.
- Оновлений поріг для значного зниження ризику госпіталізації, смертності та тривалості симптомів на основі опитувань ГРН.
- Нові систематичні огляди противірусних лікарських засобів для лікування пацієнтів з тяжким та нетяжким перебігом грипу *[17, 18]*.
- Оновлені систематичні огляди щодо допоміжних імуномодулюючих засобів для лікування пацієнтів з тяжким перебігом грипу *[19]*.

- Нові систематичні огляди противірусних препаратів для профілактики у осіб, які зазнали впливу сезонних або зоонозних вірусів грипу.
- Оновлена модель прийняття рішень щодо діагностичних стратегій догляду за пацієнтами з інфекцією вірусом грипу (див. розділ *18*).

3.2 Як отримати доступ до цієї настанови

Ця поточна клінічна настанова у форматі PDF, а також попередні документи, доступні на вебсайті ВООЗ «Клінічне лікування грипу».

Крім того, клінічні настанови надаються на платформі MAGIC (як в онлайн-форматі, так і у вигляді PDF-файлів для читачів з обмеженим доступом до Інтернету). Мета онлайн-форматів та додаткових інструментів – полегшити навігацію та використання клінічних настанов у напруженій клінічній практиці. Багаторівневі онлайн-формати розроблені таким чином, щоб кінцеві користувачі могли спочатку знайти рекомендації, а потім перейти до пошуку підтверджуючих доказів та іншої інформації, що стосується застосування рекомендацій на практиці, включаючи інструменти для спільного прийняття рішень (допоміжні засоби для прийняття клінічних рішень).

4. До кого застосовуються ці рекомендації?

Ця настанова затосовується до пацієнтів з інфекцією спричиненою вірусом грипу та осіб, які піддаються впливу вірусів грипу. Рекомендації можуть відрізнятися залежно від тяжкості грипу, відповідно до визначень тяжкості (див. нижче).

4.1 Визначення ВООЗ тяжкості захворювання на грип

Нетяжкий грип: Неускладнений, нетяжкий грип характеризується такими симптомами, як раптовий кашель, головний біль, біль у м'язах і суглобах, сильне нездужання, біль у горлі та нежить, з підвищенням температури або без неї. Більшість людей одужують від гарячки та інших симптомів протягом тижня, не потребуючи медичної допомоги. Визначається як відсутність будь-яких критеріїв тяжкого захворювання.

Тжкий грип: Вірус грипу також може спричинити тяжке ускладнене захворювання (таке як сепсис, септичний шок, тяжка пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), поліорганну недостатність, загострення хронічних захворювань) або смерть. Ці стани, зазвичай, вимагають госпіталізації, а в деяких тяжких і критичних випадках – надання кисню, механічної вентиляції легенів (інвазивної або неінвазивної) та/або вазопресорної терапії.

Пацієнти з новим грипом А, пов'язаним з високою летальністю, або з невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання, повинні розглядатися як пацієнти з «тяжким грипом», навіть якщо вони не відповідають критеріям.

5. Огляд ліків, рекомендацій та ключових питань, які слід враховувати при їх застосуванні

При застосуванні рекомендацій клініцисти також повинні враховувати наступні ключові питання:

Як ідентифікувати пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, які мають високий ризик госпіталізації

У кількох розділах цієї настанови ВООЗ рекомендує застосовувати противірусне лікування лише для пацієнтів з високим ризиком госпіталізації, оскільки абсолютна користь буде незначною, якщо лікування отримуватимуть усі пацієнти з нетяжким перебігом грипу (див. розділи *5.1* та *5.2*). Фактори ризику були визначені на основі замовленого систематичного огляду обсерваційних досліджень пацієнтів з нетяжким перебігом грипу.

До **пацієнтів з високим ризиком госпіталізації** належать ті, хто має принаймні один основний фактор ризику (відношення шансів [OR] > 2,0).

- Вік 65 років і старше: ризик розвитку тяжкої форми захворювання у пацієнта збільшується з OR 1,72 за кожні додаткові 10 років віку та OR 2,94 з збільшення кожних 20 років віку. Середній вік пацієнтів, включених до аналізованих досліджень, становив 57 років. На основі цього аналізу було визначено, що розумним порогом високого ризику розвитку тяжкої форми захворювання у пацієнта з нетяжкою формою захворювання є вік 65 років;
- Імунодефіцитні стани;
- Серцево-судинні захворювання;
- Неврологічні захворювання;
- Хронічні респіраторні захворювання.

До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком госпіталізації належать особи, які відповідають таким критеріям:

- Вік 85 років і старше; або
- Будь-який вік + наявність декількох основних факторів ризику.

Примітка: Пацієнти, інфіковані новими вірусами грипу А (зоонозний грип), пов'язаними з високою смертністю серед людей, також вважаються такими, що мають високий ризик госпіталізації.
До них належать віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9). (докладнішу інформацію див. у розділах *5.1* та *5.2*).

5.1 Фактори ризику, пов'язані з тяжким перебігом захворювання та летальним результатом

Для обґрунтування рекомендацій, викладених у цій настанові, було важливо визначити фактори ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів з нетяжким грипом. Тяжкий перебіг захворювання визначається, як такий, що вимагає госпіталізації, або відповідно до конкретних визначень, наведених у дослідженні. Хоча попередні рекомендації ВООЗ та інші рекомендації містили переліки факторів ризику, для цих рекомендацій ВООЗ замовила систематичний огляд спостережних досліджень пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, щоб спробувати визначити найважливіші фактори ризику розвитку тяжкого перебігу

захворювання у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу. Через великий обсяг спостережних даних, що підлягали аналізу, цей огляд був доступний лише в березні 2024 року, після засідання ГРН в грудні 2023 року.

В огляді було проведено пошук, подібний до систематичного огляду, який використовувався для визначення базового ризику грипу. В огляді для аналізу використовувалися лише повністю скориговані результати кожного дослідження. Оскільки в більшості відповідних досліджень як міра асоціації використовувалися відносні шанси (OR), якщо в дослідженнях повідомлялися відносні ризики (ВР) або коефіцієнти ризику (HR), команда огляду перетворювала їх на OR і об'єднувала OR за допомогою моделі випадкових ефектів.

Під час обговорення з головою методологічної комісії, а згодом підтверджено ГРН, було визначено, що критеріями для визначення того, чи є фактор ризику значущим для прогнозування госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання, є те, що при аналізі даних спостережень фактор ризику мав OR більше 2,0, і що існувала принаймні помірна впевненість у доказовості. Додаткові, але менш впливові фактори ризику відзначалися, якщо фактор ризику мав принаймні помірну впевненість у доказовості та OR між 1,7 і 2,0. Ті, що мали низьку або дуже низьку впевненість у доказовості або OR менше 1,7, не вважалися значущими факторами ризику.

Таблиця 5.1 Фактори ризику госпіталізації при нетяжкому перебігу грипу

Фактор ризику	**Результати дослідження та вимірювання**	**Впевненість у доказовості**	**Резюме**
Вік (на кожні 10 років збільшення)	Співвідношення шансів: 1,72 (95% ДІ 1,02 - 2,89) На основі даних 1 дослідження	**Помірна** Через серйозну неточність	Вік, ймовірно, пов'язаний із підвищеним ризиком госпіталізації пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання
ВІЛ, імунодефіцит або імуносупресія	**Співвідношення шансів: 2,7 (95% ДІ 1,55 - 4,7) На основі даних 2 досліджень**	**Висока**	**ВІЛ, імунодефіцит або імуносупресія, пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації нетяжких пацієнтів**
Анемія	Співвідношення шансів: 1.39 (95% ДІ 0,88 - 2,19) На основі даних 2 досліджень	**Помірна** Через серйозні розбіжності	Анемія, вірогідно асоціюється з незначним або відсутнім збільшенням госпіталізацій у нетяжких пацієнтів
Астма	Співвідношення шансів: 1,46 (95% ДІ 0,95 - 2,24) На основі даних 2 досліджень	**Помірна** Через серйозні розбіжності	Астма вірогідно асоціюється з незначним або відсутнім збільшенням госпіталізацій у нетяжких пацієнтів
Будь-які серцево-судинні захворювання	**Співвідношення шансів: 2,72 (95% ДІ 1,24 - 5,94) На основі даних 3 досліджень**	**Помірна Через серйозні розбіжності**	**Будь-які серцево-судинні захворювання асоціюються з підвищенням шансів збільшення госпіталізацій у нетяжких пацієнтів**
Діабет	Співвідношення шансів: 1,84 (95% ДІ 1,26 - 2,67) На основі даних 4 досліджень	**Помірна** Через серйозні розбіжності	Діабет, ймовірно, пов'язаний із підвищеним ризиком госпіталізації у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання

Гіпертензія	Співвдношення шансів: 1,61 (95% ДІ 0,92 - 2,83) На основі даних 2 досліджень	**Помірна** Через серйозні неточності	Гіпертензія, ймовірно, пов'язана з незначним або відсутнім збільшенням кількості госпіталізацій у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Будь-які захворювання печінки	Співвідношення шансів: 1,87 (95% ДІ 0,89 - 3,94) На основі даних 3 досліджень	**Дуже низька** Через серйозні розбіжності. Через дуже серйозні неточності	Ми не впевнені, чи будь-які захворювання печінки пов'язані з підвищеною ймовірністю госпіталізації у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Злоякісні новоутворення	Співвідношення шансів: 1,75 (95% ДІ 1,12 - 2,75) На основі даних 3 досліджень	**Висока**	Злоякісні новоутворення асоціюються з підвищеним ризиком шансів госпіталізації пацієнтів з нетяжким захворюванням
Будь-які неврологічні захворювання	**Співвідношення шансів: 2,31 (95% ДІ 1,65 - 3,24)**	**Висока**	**Будь-які неврологічні захворювання, пов'язані з підвищеним коефіцієнтом шансів госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання**
Ожиріння	Співвідношення шансів: 1,02 (95% ДІ 0,98 - 1,07) На основі даних 1 дослідження	**Помірна** Через серйозні неточності	Ожиріння пов'язане з незначним або відсутнім збільшенням госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Вагітність	Співвідношення шансів: 1,88 (95% ДІ 1,73 - 2,05) На основі даних 1 дослідження	**Висока**	Вагітність пов'язана з підвищеним ризиком госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Будь-які захворювання нирок	Співвідношення шансів: 1,66 (95% ДІ 1,54 - 1,79) На основі даних 2 досліджень	**Висока**	Будь-які захворювання нирок пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації пацієнтів з нетяжким захворюванням
Респіраторні захворювання (неспецифіковані)	Співвідношення шансів: 1,74 (95% ДІ 0,95 - 3,19) На основі даних 3 досліджень	**Дуже низька** Через серйозні розбіжності. Через дуже серйозні неточності	Ми не впевнені, чи пов'язані невизначені респіраторні захворювання з підвищеною ймовірністю госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Хронічні респіраторні захворювання (неспецифіковані)	**Співвідношення шансів: 2,24 (95% ДІ 1,9 - 2,64) На основі даних 2 досліджень**	**Висока**	**Хронічні респіраторні захворювання (неспецифічні) пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання**
Стать (чоловіки проти жінок)	Співвідношення шансів: 1,01 (95% ДІ 0,86 - 1,18) На основі даних 5 досліджень	**Низька** Через серйозні невідповідності. Через серйозну неточність	У чоловіків може спостерігатися незначне або відсутнє збільшення кількості госпіталізацій порівняно з жінками серед пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання

Аналіз чітко продемонстрував вплив віку на ризик розвитку тяжкої форми захворювання у пацієнта з відносним ризиком (OR) 1,72 для кожного додаткового 10-річного віку. Подальший аналіз підтвердив, що відносний ризик (OR) становив 2,94 для кожного додаткового 20-річного віку. Середній вік пацієнтів, включених до аналізованих досліджень, становив 57 років. На основі цього аналізу було визначено, що розумним порогом високого ризику розвитку тяжкої форми захворювання у пацієнта з нетяжкою формою захворювання є вік 65 років.

Основними факторами ризику, крім віку, які відповідають визначеним критеріям як значні фактори ризику для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, що розвивається у тяжку форму захворювання, є:

- імунодефіцит
- серцево-судинні захворювання
- неврологічні захворювання
- хронічні респіраторні захворювання.

Додаткові фактори ризику, які мали OR 1,7–2, включають:

- злоякісні новоутворення
- вагітність
- діабет.

Отже, пацієнт може бути віднесений до групи високого ризику розвитку тяжкої форми захворювання, якщо він має один з основних факторів ризику або вік 65 років і старше.

Очевидно, що з віком пацієнтів ризик розвитку тяжкої форми захворювання значно зростає.

Крім того, наявність декількох факторів ризику також збільшує цей ризик.

Щоб допомогти клініцистам в інтерпретації рекомендацій, наданих ГРН, також необхідно визначити групу пацієнтів, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання. До цієї групи входять пацієнти віком понад 85 років з додатковими факторами ризику або без них, а також пацієнти молодшого віку, які мають декілька основних та додаткових факторів ризику, що, на думку клініциста, ставлять пацієнта в групу надзвичайно високого ризику розвитку важкого перебігу захворювання.

В якості додаткового аналізу даних спостережень також було оцінено вплив факторів ризику на смертність (див. таблицю 5.2).

5.2 Основні ризики грипу (прогноз)

З метою надання рекомендацій у рамках цієї настанови та надання допомоги клініцистам у лікуванні грипу керівний комітет визнав, що необхідно визначити якомога точнішу оцінку основних ризиків госпіталізації та смертності від грипу, як сезонного, так і зоонозного. Тому в 2023 році було проведено систематичний огляд прогнозів на основі спостережних досліджень, в яких оцінювався прогноз для пацієнтів з грипом.

За допомогою досвідченого члена команда, що проводила огляд, здійснила пошук у базах даних MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) та Global Health від моменту створення баз даних до 26 жовтня 2023 року. Пошукові терміни включали «грип», «лікарня», «смерть», «смертність» та «летальність». Щоб виявити додаткові дослідження, які відповідають нашим критеріям відбору, команда, що проводила огляд, перевірила списки посилань відповідних досліджень та відповідних систематичних оглядів. Огляд включав дослідження пацієнтів з лабораторно підтвердженими інфекціями вірусу грипу, в яких повідомлялося про госпіталізацію та/або смертність серед пацієнтів з грипом. Щоб уникнути дублювання даних про популяції, огляд включав лише

когортні дослідження або дослідження з даними спостереження. Для оцінки об'єднаних даних госпіталізації та смертності, а також відповідних 95% довірчих інтервалів (ДІ), група з перегляду провела метааналіз пропорцій за допомогою моделей з фіксованими ефектами.

Через великий обсяг досліджень цей аналіз не вдалося завершити до засідання ГРН у грудні 2023 року. Тому для цілей обговорення ГРН оцінки базового ризику були визначені на основі невеликої кількості високоякісних обсерваційних досліджень та даних з включених РКД.

Однак у березні 2024 року було завершено систематичний огляд обсерваційних досліджень, і тепер ми можемо надати базові ризики (прогноз) для пацієнтів з нетяжким та тяжким сезонним грипом і зоонозним грипом (див. таблицю 5.3).

Для пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання було запропоновано, що ці спостережні дані зможуть надати диференційовані оцінки ризику госпіталізації та смертності для пацієнтів з високим ризиком тяжкого перебігу захворювання та для пацієнтів з низьким ризиком тяжкого перебігу захворювання. На жаль, однак, існувала значна неоднорідність у тому, як у розглянутих дослідженнях оцінювався ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів. Тому смертність та госпіталізація представлені для пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання без розрізнення між пацієнтами з високим та низьким ризиком.

Важливо, що прогностичні огляди точно відображали базові ризики, які були оцінені на основі РКД і використовувалися для обговорення ГРН щодо рекомендацій, що містяться в цих настановах.

Для цілей цього огляду до аналізу були включені такі зоонозні захворювання, як нові віруси грипу А, пов'язані з тяжким перебігом хвороби у заражених людей, а саме віруси HPAI A (H5N1), A(H5N6) і A(H7N9) та вірус LPAI A(H7N9), а не всі нові інфекції вірусом грипу А.

Таблиця 5.2 Фактори ризику, пов'язані зі смертністю при нетяжкому перебігу грипу

Результат	**Результати дослідження та вимірювання**	**Впевненість у доказовості**	**Резюме**
Вік (на кожні наступні 10 років)	**Співвідношення шансів: 1,68 (95% ДІ 1,52 - 1,86) На основі даних 1 дослідження**	**Висока**	Вік пов'язаний із підвищеним шансом смертності від усіх причин у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання
Індекс коморбідності Чарлсона (на кожний пункт збільшення)	Співвідношення шансів: 1,28 (95% ДІ 1,23 - 1,33) На основі даних 1 дослідження	**Висока**	Індекс коморбідності Чарлсона пов'язаний із підвищеним коефіцієнтом імовірності загальної смертності у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання
Будь-які серцево-судинні захворювання	Співвідношення шансів: 1,14 (95% ДІ 0,9 - 1,45) На основі даних 1 дослідження	**Помірна** Через серйозну неточність	Будь-які серцево-судинні захворювання, ймовірно, пов'язані з незначним або відсутнім підвищенням загальної смертності у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання

Діабет	Співвідношення шансів: 0,9 (95% ДІ 0,68 - 1,19) На основі даних 1 дослідження	**Низька** Через дуже серйозну неточність	Діабет може бути пов'язаний з незначним або відсутнім підвищенням загальної смертності у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Гіпертензія	Співвідношення шансів: 1,07 (95% ДІ 0,79 - 1,47) На основі даних 1 дослідження	**Низька** Через дуже серйозну неточність	Гіпертензія може бути пов'язана з незначним або відсутнім підвищенням загальної смертності у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання
Стать (чоловіки проти жінок)	Співвідношення шансів: 1,41 (95% ДІ 0,96 - 2,08) На основі даних 2 досліджень	**Помірна** Через серйозну неточність	У чоловіків, ймовірно, спостерігається незначне або відсутнє збільшення загальної смертності порівняно з жінками при нетяжкому перебігу захворювання
Куріння	Співвідношення шансів: 1,4 (95% ДІ 1,09 - 1,81) На основі даних 1 дослідження	**Висока**	Куріння пов'язане з підвищеним ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання

Таблиця 5.3 Базові ризики для нетяжких і тяжких випадків грипу

Результат	**Відсоток (95% ДІ)**	**Базовий ризик**
Смертність – нетяжке захворювання (сезонне)	0,10% (0,10 – 0,11)	1 на 1000
Смертність – тяжке захворювання (сезонне)	2,97% (2,93 – 3,01)	30 на 1000
Смертність – зоонозні захворювання (AH5N1, AH7N9, AH5N6)	38,30% (36,4 - 40,11)	383 на 1000
Госпіталізація – нетяжкі випадки (сезонні)	0,8% (0,79 - 0,80)	8 на 1000

6. Які механізми дії противірусних препаратів?

Існуючі низькомолекулярні противірусні препарати прямої дії проти грипу діють на чотири стадії життєвого циклу вірусу, а саме: іонний канал M2, злиття, РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp) та нейрамінідаза *[20]*. Таким чином, наявні ліки чітко діють на стадії проникнення, реплікації або вивільнення. Препарати, що діють на RdRp, можна додатково розділити за їхнім специфічним механізмом дії на інгібітори нуклеозидної РНК-полімерази (RNAP) або інгібітори капсульного захоплення. Деякі механізми дії є специфічними для вірусу грипу A (IAV), тоді як інші також стосуються вірусу грипу B (IBV), а деякі препарати більш схильні до селекції резистентності до ліків, ніж інші. На момент засідання ГРН було визнано поширену глобальну резистентність до інгібіторів іонного каналу M2, таких як амантадин і римантадин, і з цієї причини адамантани не розглядалися під час обговорень.

Противірусні препарати прямої дії для лікування грипу вводяться різними шляхами, включаючи пероральний, внутрішньовенний або інгаляційний. Експертна група зазначила, що пероральний та внутрішньовенний шляхи

введення забезпечують вищу концентрацію препарату в організмі, а інгаляційний шлях дозволяє доставити препарат безпосередньо до дихальних шляхів, але системна експозиція при цьому шляху обмежена. Крім того, внутрішньовенне введення є єдиним шляхом, який дозволяє проникненню усієї дози до системного кровообігу, а різні препарати мають різну біодоступність при пероральному введенні. Врахування шляху введення може бути важливим, оскільки, хоча більшість сезонних вірусів грипу реплікуються переважно в дихальних шляхах, деякі віруси грипу (особливо пташині) також мають тропізм до шлунково-кишкового тракту, очей та/або мозку *[21]*. У наступних розділах підсумовуються механізми дії класів лікарських засобів, розглянутих ГРН в рамках розробки клінічних настанов.

6.1 Балоксавір/інгібітори захоплення капсули

Єдиним інгібітором капсульного захоплення, розглянутим ГРН, був балоксавір марбоксил *[22]*. Через тривалий фармакокінетичний період напіввиведення балоксавір приймають перорально в одноразовій дозі (40 мг при масі тіла 40–80 кг; 80 мг при масі тіла ≥ 80 кг). Однак ГРН зазначила, що, хоча концентрація в плазмі крові є найвищою протягом декількох днів після прийому, потім протягом декількох тижнів спостерігається низька експозиція *[23],* що може мати наслідки для розвитку резистентності, якщо вірус не виводиться швидко.

Комплекс RdRp включає субодиницю з ендонуклеазною активністю, яка забезпечує «функцію захоплення капсули» для викрадення коротких 5'-капсульованих РНК-праймерів з мРНК хазяїна. Препарат вводиться у вигляді карбоксильного пролікарського препарату, який гідролізується до активної форми, що інгібує цю ендонуклеазну активність і тим самим блокує реплікацію вірусу.

Резистентність: Важливо, що мутації в субодиниці ендонуклеази, які надають знижену чутливість до балоксавіру, були виявлені в дослідженнях селекції *in vitro* та в клінічних ізолятах *[24]*. Крім того, заміни, що виникають під час лікування, були більш поширеними у дітей, ніж у дорослих, і більш поширеними у деяких підтипах грипу, ніж в інших.

Вагітність: У неклінічних дослідженнях впливу на репродуктивну функцію не було виявлено негативного впливу балоксавір марбоксилу у щурів або кроликів при пероральному введенні в дозах, що забезпечують концентрації в плазмі крові, які в 5 разів перевищують концентрації, що досягаються при максимальній дозі для людини *[25]*. Через відсутність даних щодо безпеки та ефективності лікування балоксавіром вагітних та жінок у післяпологовому періоді, балоксавір на даний момент не рекомендується застосовувати вагітним *[26]*.

Лактація: Балоксавір та його метаболіти виводилися з молоком щурів під час лактації, але не було виявлено впливу на ріст або постнатальний розвиток.

Діти: Балоксавір марбоксил був клінічно досліджений у пацієнтів віком > 5 років, і побічні ефекти були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих

[27]. Однак, дані щодо застосування препарату у пацієнтів віком ≤ 5 років є обмеженими [*28]* для пацієнтів віком ≤ 5 років *[28]*.

6.2 Інгібітори нейрамінідази

Нейрамінідаза служить для видалення кінцевих залишків сіалової кислоти, що дозволяє відокремлювати нові віріони від клітини-господаря; отже, інгібітори нейрамінідази запобігають вивільненню та поширенню дочірніх віріонів *[22, 29]*. Деякі дані свідчать про те, що ці препарати також можуть блокувати опосередковане нейрамінідазою приєднання до клітин і проникнення деяких вірусів грипу. Важливо, що препарати цього класу діють на всі підтипи нейрамінідази і тому активні проти вірусів IAV та IBV. Однак, відмінності в хімічній структурі препаратів цього класу означають, що існують істотні відмінності у фармакокінетиці, способі введення та/або профілі чутливості, що вимагає подальшого розгляду.

6.2.1 Ланінамівір для лікування грипу

Ланінамівір вводиться інгаляційно у вигляді одноразової дози, як проліки октанілового ефіру і виявляє кращі фармакокінетичні властивості в дихальних шляхах та повільніше відокремлення від вірусу грипу, ніж інші лікарські засоби цього класу.

Резистентність: Варіанти з пониженою чутливістю під час лікування рідкісні, але, за повідомленнями, були відібрані *in vitro*. Важливо, що деякі варіанти вірусу грипу, які втратили чутливість до озельтамівіру та перамівіру, залишаються чутливими до ланінамівіру *[30]*.

Вагітність: Недостатньо даних щодо безпеки застосування ланінамівіру під час вагітності *[26]*.

Діти: Ланінамівір застосовувався в клінічній практиці у дітей, причому дози для дітей віком до 10 років відрізнялися від доз для дорослих або дітей віком від 10 років *[31]*.

6.2.2 Озельтамівір для лікування грипу

Озельтамівір застосовується перорально.

Резистентність: Поширеність резистентності до озельтамівіру була дуже високою серед циркулюючих сезонних вірусів грипу А протягом 2008-2009 років. Незважаючи на це, пізніше з’явився домінуючий пандемічний вірус грипу А (pdm09), який характеризується низькою поширеністю резистентності до озельтамівіру *[32]*. Однак резистентність, що виникає під час лікування, супроводжується зміною однієї амінокислоти і може бути більш поширеною серед маленьких дітей *[33]*.

Вагітність: Результати спостережних досліджень щодо застосування озельтамівіру під час вагітності свідчать про те, що він є безпечним для вагітних і не спричиняє несприятливих наслідків для вагітності *[34]*.

Діти: Інші органи влади затвердили озельтамівір для лікування грипу у дітей віком від 14 днів *[35]*.

6.2.3 Перамівір для лікування грипу

Перамівір вводиться внутрішньовенно і має тривалий фармакокінетичний період напіввиведення та вищу ефективність, ніж інші препарати цього класу.

Резистентність: Деякі варіанти з втратою чутливості до озельтамівіру мають перехресну резистентність до перамівіру *[30]*.

Вагітність: Недостатня кількість досліджень в людській популяції не дозволяє оцінити безпеку застосування перамівіру під час вагітності. *[26]*.

Діти: Деякі органи влади схвалили застосування перамівіру у дітей віком ≥ 6 місяців *[36]*.

6.2.4 Занамівір, для лікування грипу

Занамівір призначається інгаляційно. Його не слід застосовувати дорослим або дітям з супутніми респіраторними захворюваннями (включаючи астму та інші хронічні захворювання легень) *[37]*.

Резистентність: Випадки появи варіантів вірусу зі зниженою чутливістю під час лікування були рідкісними, але все ж були зафіксовані (особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом). Однак деякі варіанти вірусу грипу, що втратили чутливість до озельтамівіру, залишаються чутливими до занамівіру *[32]*.

Вагітність: Спостережні дослідження застосування занамівіру під час вагітності свідчать про те, що він є безпечним під час вагітності і не призводить до несприятливих наслідків для вагітності *[26]*.

Діти: Деякі органи влади затвердили занамівір для лікування грипу у дітей віком ≥ 7 років *[37]*.

6.3 Фавіпіравір (інгібітор РНК-полімерази)

Єдиним інгібітором РНК-полімерази (RNAP), який розглядався ГРН, був фавіпіравір, який приймають перорально двічі на день по 200 мг, причому в перший день доза вища. Після метаболічної активації фавіпіравір вбудовується РНК-полімеразою грипу в РНК-копію геному грипу *[22, 38]*. Фавіпіравір має багатогранний механізм дії. Активований препарат вбудовується замість гуаніну або аденозину в копію вірусного геному, що призводить до мутації наступних копій і неможливості утворення життєздатного потомства (механізм, який називається летальним мутагенезом). Крім того, коли відбуваються два послідовних вбудовування, це призводить до затримки термінації ланцюга і зворотного відстеження РНКполімерази.

Резистентність: Фавіпіравір виявляє широку активність *in vitro* та *in vivo* проти РНК-вірусів і є активним проти IAV та IBV *[39]*.

Вагітність: Фавіпіравір є мутагеном і, згідно з даними досліджень на тваринах, не повинен застосовуватися під час вагітності *[40]*.

Діти: Фавіпіравір застосовувався у дітей, але залишаються значні невизначеності.

6.4 Уміфеновір (інгібітор злиття)

Єдиним інгібітором злиття, який розглядала ГРН, був уміфеновір, який також іноді називають арбідолом. Уміфеновір — це індольне похідне, що приймається перорально і, як вважається, має широкий спектр противірусної дії щодо респіраторних вірусів *[41]*.

Було доведено, що уміфеновір взаємодіє з конформаціями гемаглютиніну до злиття, стабілізуючи його проти переходу до фузогенного стану при низькому pH і тим самим запобігаючи злиттю вірусу та мембран хазяїна.

Резистентність: віруси грипу зі зниженою чутливістю до уміфеновіру відбираються *in vitro* за допомогою заміни однієї амінокислоти, але на сьогоднішній день не зафіксовано жодних природних варіантів із втратою чутливості.

Специфічні популяції: у Російській Федерації та Китаї препарат застосовувався як для лікування IAV, так і IBV *[42]*, але слід зазначити, що недостатньо даних щодо застосування уміфеновіру під час вагітності, грудного вигодовуван або у дітей *[22]*.

7. Рекомендації для пацієнтів з нетяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим)

Нижче коротко описано, як усі відповідні елементи були використані в процесі прийняття рішень, а більш детальна інформація наведена в *розділі 11.1*. Ключовими характеристиками пацієнтів були ймовірність прогресування до тяжкого грипу та цінності і переваги пацієнтів. Ключовими результатами були необхідність госпіталізації, тривалість симптомів, частота і тяжкість побічних ефектів, а також зручність терапії, з одного боку, і тягар терапії, з іншого необхідність госпіталізації, тривалість симптомів, частота і тяжкість побічних ефектів, а також зручність терапії, з одного боку, і тягар терапії, з іншого.

Що стосується цінностей та уподобань, група експертів дійшла висновку, що більшість пацієнтів вибрали б препарат, який має невеликий, але важливий вплив на результати, які вони вважають важливими, за умови, що ймовірність побічних ефектів є низькою, а побічні ефекти, якщо вони все-таки виникають, є легкими. Крім того, група експертів дійшла висновку, що більшість пацієнтів не хотіли б застосовувати лікарський засіб, щодо користі якого існує значна невизначеність, і зробили б це лише в тому випадку, якщо б дані з низьким рівнем достовірності вказували на користь, ймовірність побічних ефектів була низькою, а побічні ефекти, якщо вони все-таки виникають, були б легкими.

Ключовим фактором у прийнятті рішення був поріг важливості, який група експертів визначила для кожного важливого результату. Наприклад, GDG визначила, що поріг для застосування балоксавіру для лікування пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, які мають високий ризик розвитку тяжкої форми захворювання, становить зниження кількості госпіталізацій 15 на 1000.

Окрім цих міркувань, група експертів також дійшла висновку, що для пацієнтів важливим є співвідношення зручності та навантаження. Наприклад, щодо балоксавіру група експертів зазначила, що препарат призначається у

вигляді одноразової пероральної дози. Це зручно для пацієнтів і підвищує привабливість цього втручання.

Нарешті, крім індивідуальної точки зору пацієнта, ГРН також врахувала точку зору населення, для якого важливими факторами були реалістичність, прийнятність, справедливість та вартість.

7.1 Противірусна терапія для пацієнтів з нетяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим)

7.1.1 Балоксавір

Умовна рекомендація для

Пацієнтам із підозрою на нетяжке інфікування вірусом грипу або підтвердженим нетяжким інфікуванням вірусом грипу та високим ризиком прогресування до тяжкого грипу ми **рекомендуємо призначати балоксавір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

- До пацієнтів з нетяжким грипом і високим ризиком розвитку тяжкого захворювання належать такі (див. розділи *5.1* та *5.2*):
  - пацієнти віком 65 років і старші; або
  - пацієнти з одним або кількома основними факторами ризику розвитку тяжкого грипу.
- Пацієнти з інфекцією зоонозним вірусом грипу, пов'язаною з високою смертністю серед людей, включаючи віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9), не були включені в клінічні випробування, на яких базується ця рекомендація. GDG погодилася, що дані будуть опосередковано застосовуватися і до цієї групи населення, у разі якщо вони звернуться за медичною допомогою на ранній стадії з легкими симптомами.
- Лікування слід розпочинати якомога раніше, протягом 2 днів від появи симптомів.

7.1.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Суттєва чиста користь рекомендованої альтернативи*

У пацієнтів з нетяжкою інфекцією вірусом грипу та високим ризиком прогресування до тяжкої форми грипу лікування балоксавіром, ймовірно, скорочує час до полегшення симптомів, може зменшити кількість госпіталізацій, але має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Балоксавір не збільшує кількість побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, і, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти. Балоксвір може збільшити ризик розвитку резистентності до антивірусних препаратів.

У клінічних випробуваннях балоксавір вводили учасникам протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкої інфекції вірусом грипу.

Невідомо, чи можна призначати лікування балоксавіром пацієнтам з нетяжким перебігом інфекції грипу та високим ризиком прогресування до тяжкої форми грипу більше ніж через 2 дні після появи симптомів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Резюме доказової бази щодо лікування балоксавіром пацієнтів з нетяжкою інфекцією вірусом грипу та високим ризиком прогресування до тяжкого грипу базується на 3 РКД, а кількість пацієнтів, що вплинули на оцінки, варіювалася залежно від результатів від 700-800 до понад 2000.

Ми маємо високу впевненість у тому, що вплив на смертність є незначною або відсутньою. Впевненість доказів також була оцінена, як висока для побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Впевненість доказів була оцінена, як помірна для часу до полегшення симптомів та серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, і як низька для госпіталізації та виникнення резистентності до балоксавіру.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що майже усі добре поінформовані пацієнти з нетяжким перебігом інфекції грипу та високим ризиком ускладнень і прогресування до тяжкого перебігу грипу обрали б балоксавір.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих зауважень щодо рекомендованої альтернативи*

Прийнятність та здійсненність

Лікування балоксавіром нетяжкої інфекції вірусом грипу передбачає прийом однієї пероральної дози, що є перевагою з точки зору дотримання режиму лікування.

Балоксавір, ймовірно, не буде доступний для усіх осіб, які, маючи можливість вибору, вирішили б пройти лікування. Це підкреслює, що застосування балоксавіру в багатьох або, можливо, у більшості випадків має бути зарезервоване для осіб з високим ризиком госпіталізації.

Через вартість і доступність, бар'єри для доступу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Люди, які перебувають у соціально-економічно невигідному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і менший доступ до втручань. Якщо пацієнти, які перебувають у вигідному становищі в цих умовах, отримують втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я. Важливо, щоб країни інтегрували клінічний шлях лікування грипу в ті частини системи охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з нетяжким перебігом грипу (тобто первинна медична допомога, комунальні медичні заклади).

Рекомендації повинні стимулювати залучення усіх можливих механізмів для поліпшення глобального доступу до втручання. З метою сприяння доступу ВООЗ опублікувала Заяву про зацікавленість у попередній кваліфікації балоксавіру (буде зроблено). Окремі країни можуть формулювати свої настанови з урахуванням наявних ресурсів і відповідно визначати пріоритетність варіантів лікування.

Доступ до діагностики грипу

Через високу вартість противірусних препаратів, таких як балоксавір, та їх обмежену доступність, ГРН наголосила на важливості точної діагностики грипу на ранній стадії захворювання у пацієнтів з грипоподібними симптомами та ризиком розвитку тяжкої форми хвороби. Це включає забезпечення доступності результатів діагностики протягом 2 днів після появи симптомів. Оскільки ця рекомендація передбачає, в ідеалі, призначення балоксавіру упродовж 2 днів після появи симптомів, для її реалізації необхідно розширити доступ та забезпечити належне використання діагностичних тестів. Таким чином, для поліпшення доступу до ліків, особливо тих, що призначені для лікування на ранній стадії захворювання, необхідна доступність та використання відповідних діагностичних тестів на грип. Однак, системи охорони здоров'я повинні набути досвіду у виборі та впровадженні діагностичних тестів, вибираючи ті, що найбільш підходять для їхніх умов.

7.1.1.2 Обґрунтування

Умовна рекомендація щодо застосування балоксавіру для пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжкої форми захворювання ґрунтується на можливому зменшенні кількості госпіталізацій, ймовірному впливі на скорочення тривалості симптомів, низькій ймовірності побічних ефектів та практичних міркуваннях. Балоксавір призначається у вигляді одноразової пероральної дози. Це зручно для пацієнтів і підвищує привабливість цього втручання.

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування балоксавіру для лікування пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу захворювання, буде зниження кількості госпіталізацій до 15 на 1000. Очікуваний вплив балоксавіру на госпіталізацію становив 16 на 1000, що трохи перевищує поріг важливості ГРН, з нижньою межею 95% ДІ на 4 більше і верхньою межею на 20 менше.

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування балоксавіру у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу буде скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект балоксавіру на час до полегшення симптомів становить 1,02 дні, що трохи перевищує порогове значення ГРН, з нижньою межею 95% ДІ на 0,63 дні менше.

Оскільки базовий ризик смерті від грипу у цій популяції становить лише 2 на 1000, а наша мінімальна важлива різниця становить 3 на 1000, навіть якщо балоксавір запобігав би усім смертям, ефект не вважався б важливим.

ГРН підкреслила високу якість доказів того, що лікування балоксавіром нетяжкої інфекції вірусом грипу не збільшує кількість побічних ефектів, а також

помірну якість доказів того, що лікування балоксавіром має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти. Таким чином, ми маємо докази помірної впевненості щодо важливої користі та принаймні помірну впевненість щодо доказів незначного або взагалі відсутнього побічного впливу.

Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів з високим ризиком оберуть лікування балоксавіром. Рекомендація була умовною через залишкову невизначеність щодо низької якості доказів щодо зменшення кількості госпіталізацій. ГРН обговорила і була обізнана щодо можливості резистентності, але вважала, що подальша передача резистентного вірусу є малоймовірною, і це також сприяло тому, що балоксавір отримав умовну рекомендацію тільки для пацієнтів з високим ризиком прогресування до тяжкого перебігу захворювання.

7.1.1.2.1 Застосування

Хоча сама вагітність не є основним фактором ризику тяжкого перебігу грипу (див. прогноз) у випадках нетяжкого грипу, вагітним та жінкам у післяпологовому періоді з наявністю суттєвих факторів ризику слід розглянути призначення противірусних препаратів, що знижують ризик прогресування захворювання. Однак, балоксавір, препарат, який ВООЗ найчастіше рекомендує пацієнтам з високим ризиком госпіталізації при нетяжкому перебігу захворювання, не був формально досліджений під час вагітності, і відразу виникають побоювання щодо небажаних ефектів як для вагітних, так і для плода, хоча дослідження на тваринах не виявили негативного впливу балоксавіру марбоксилу на розвиток плода при концентраціях у плазмі крові, що в 5 разів перевищують максимальну дозу для людини [*25]*. ГРН дійшла висновку, що балоксавір не слід призначати вагітним або жінкам у післяпологовому періоді, доки не буде отримано більше даних щодо його безпеки. Відсутність інших ефективних альтернатив для цієї підгрупи населення є серйозною прогалиною в дослідженнях.

Діти були залучені до деяких із включених клінічних досліджень, і тим, хто мав значні фактори ризику, лікар міг розглянути призначення балоксавіру у випадку грипу. Водночас молодші діти та немовлята не брали участі у дослідженнях, що лягли в основу цієї рекомендації, а дані щодо пацієнтів віком ≤ 5 років є обмеженими *[28]*. ВООЗ буде стежити за даними, отриманими щодо цієї групи населення, і оновлюватиме цю рекомендацію, коли з’являться дані щодо ефективності та безпеки.

Інші групи пацієнтів із високим ризиком також не були залучені до деяких клінічних досліджень, але ГРН вважає, що профілі ефективності та безпеки будуть аналогічними для цих пацієнтів з високим ризиком; проте вони висловили застереження щодо застосування у пацієнтів з ослабленим імунітетом через ризик резистентності та тривалої реплікації вірусу.

Пацієнти з новими інфекціями грипу А, пов'язаними з високою смертністю серед людей, такими як віруси пташиного грипу A HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9), не були включені до клінічних досліджень, на основі яких було сформульовано цю рекомендацію. ГРН погодилася, що дані

будуть опосередковано застосовуватися і до цієї групи населення в разі якщо вони звернуться за медичною допомогою на ранній стадії з легкими симптомами.

7.1.1.3 Практична інформація

7.1.1.3.1 Спосіб застосування, дозування та тривалість

Балоксавір призначається перорально у вигляді **одноразової дози**, залежно від маси тіла, див. таблицю 7.1.

Таблиця 7.1 Дозування балоксавіру залежно від ваги

Маса тіла	**Доза балоксавіру**
< 20 кг	2 мг/кг (у вигляді суспензії)
Від 20 кг до 79 кг	40 мг (таблетка)
80 кг і більше	80 мг (таблетка)

Лікування слід розпочати якомога раніше, протягом 2 днів після появи симптомів.

Діти: Балоксавір марбоксил вивчався у клінічних дослідженнях у пацієнтів віком > 5 років, при цьому побічні ефекти були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих *[27]*. Однак, дані щодо пацієнтів віком ≤ 5 років *[28]*. Фармакокінетика балоксавіру у дітей віком до 1 року не встановлена *[25]*.

7.1.1.3.2 Інші міркування

Вагітність: Через відсутність даних щодо безпеки та ефективності лікування вагітних та жінок у післяпологовому періоді, балоксавір наразі не рекомендується застосовувати цим групам пацієнтів *[26]*.

Пацієнти з ослабленим імунітетом: Балоксавір може підвищувати ризик розвитку резистентності до антивірусних препаратів, тому його застосування у пацієнтів з ослабленим імунітетом необхідно проводити з обережністю.

Короткий опис характеристик препарату від виробника містить додаткову інформацію щодо досліджень на тваринах та фармакокінетику, побічні ефекти та взаємодію з іншими лікарськими засобами *[25]*.

7.1.1.4 Резюме

Докази щодо порівняння балоксавіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані у трьох РКД, в яких взяли участь 2776 пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання (дослідження надали пряме порівняння будь-яких результатів, що представляли інтерес). Два дослідження включали пацієнтів без супутніх захворювань, одне дослідження включало 39 % пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як астма, хронічні захворювання легень та серцево-судинні захворювання. Жодне з включених досліджень не включало дітей віком до 12 років або вагітних жінок. Характеристики досліджень, оцінки ризику

систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для балоксавіру, що використовуються тут, були опубліковані [*17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE показано відносний та абсолютний ефекти балоксавіру порівняно зі стандартним лікуванням щодо результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Команда, що проводила огляд, провела в межах дослідження аналіз підгруп для балоксавіру порівняно з плацебо за різними віковими групами (від 12 до 17 років проти від 18 до 65 років проти < 75 років проти 75+ років) для таких результатів: смертність, госпіталізація, побічні ефекти та серйозні побічні ефекти. Проведений в межах дослідження аналіз підгруп не виявив жодних побічних ефектів. Не було достатньо даних для проведення інших заздалегідь визначених аналізів підгруп. До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Частка вакцинованих осіб становила від 21,62 % до 30,5 %. Усі дослідження охоплювали різні типи вірусу грипу, такі як H1N1, H3N2 та тип B.

Таблиця 7.2 Резюме результатів порівняння балоксавіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на нетяжкий або підтверджений тяжкий грип та високим ризиком прогресування до тяжкого грипу

Результат Часовий проміжок	**Результати дослідження та вимірювання**	**Оцінки абсолютного ефекту**		**Впевненість у доказах**	**Резюме**
		Стандартне лікування / плацебо	**Балоксавір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,83 (ДІ 95% 0,14 - 4,.82) На основі даних 2144 учасників 2 досліджень	0,2 на 1000	0,17 на 1000	Висока	Балоксавір має невеликий або зовсім не має впливу на смертність
		Різниця: на 0,03 менше на 1000 (ДІ 95% 0,17 менше – 0,76 більше			
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,83 (ДІ 95% 0,14 - 4,82) На основі даних 2144 учасників 2 досліджень	2,0 на 1000	1,66 на 1000	Висока[1]	Балоксавір має невеликий або зовсім не має впливу на смертність
		Різниця: на 0,034 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,72 менше – 7,64 більше			
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 0,24 (ДІ 95% 0,05 - 1,19) На основі даних	3 на 1000	1 на 1000	Висока[2]	Балоксавір має невеликий або зовсім не має впливу на госпіталізацію
		Різниця: на 2 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше – 1 більше)			

	1461 учасника 2 досліджень				
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 0,24 (ДІ 95% 0,05 - 1,19) На основі даних 1461 учасника 2 досліджень	21 на 1000	5 на 100	Низька Через дуже серйозну неточність[3]	Балоксавір може знижувати ризик госпіталізації
		Різниця: на 16 менше на 1000 (ДІ 95% на 20 менше – 4 більше)			
Виникнення резистентності (%)	:9,97 (ДІ 95% 0,02 – 31,79) На основі даних 717 учасників 3 досліджень	0 на 1000	100 на 1000	Низька Через серйозну невідповідність, серйозну неточність[4]	Балоксавір може збільшувати появу резистентності
		Різниця: на 100 більше на 1000 (ДІ 95% 0 більше – на 318 більше)			
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 0,74 (ДІ 95% 0,57 - 0,95) На основі даних 2776 учасників 3 досліджень	122 на 1000	90 на 1000	Висока[5]	Балоксавір не збільшує побічні ефекти, пов'язані з лікуванням
		Різниця: на 32 менше на 1000 (ДІ 95% на 52 менше – на 6 менше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних 2776 учасників 3 досліджень	Різниця: на 1 більше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше – на 5 біше		Помірна Через серйозні неточності[6]	Балоксавір, ймовірно, має незначний або зовсім не має впливу на серйозні побічні ефекти
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 1855 учасників 3 досліджень	4,92 Середнє	3,90 Середнє	Помірна Через серйозні неточності[7]	Балоксавір, ймовірно, скорочує час до полегшення симптомів

1. *Неточність: серйозних немає. Широкі довірчі інтервали;*
2. *Неточність: серйозних немає. Через недотримання оптимального обсягу інформації;*
3. *Неточність: дуже серйозна;*
4. *Непослідовність: серйозна. Величина статистичної гетерогенності була високою; Неточність: серйозна;*
5. *Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;*
6. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
7. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.*

Балоксавір (пацієнти з низьким ризиком прогресування захворювання)

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на нетяжкий перебіг грипу або підтвердженим нетяжким грипом та низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу ми **рекомендуємо не призначати балоксавір** (умовна рекомендація, докази низької-помірної якості).

7.1.1.5 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу та низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу лікування балоксавіром, ймовірно, скорочує час до полегшення симптомів, але має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію або смертність через дуже низький абсолютний ризик тяжкого грипу. Балоксавір не збільшує кількість побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, і, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти.

У клінічних випробуваннях балоксавіру порівняно з плацебо балоксавір вводили учасникам протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкої інфекції вірусом грипу. Користь від призначення лікування балоксавіром пацієнтам із нетяжким перебігом грипу та низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу більше ніж через 2 дні після появи симптомів невідома.

Впевненість у доказах *Помірна*

Резюме доказів щодо лікування балоксавіром пацієнтів із нетяжким перебігом грипу та низьким ризиком прогресування до тяжкої форми грипу базувався на трьох РКД.

Впевненість у доказах була оцінена. як висока щодо госпіталізації та смертності, а також щодо побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Достовірність доказів була оцінена як помірна щодо часу до полегшення симптомів та щодо серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.

Впевненість у доказах була оцінена як низька щодо виникнення резистентності до балоксавіру.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з нетяжким перебігом грипу та низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу вирішать не застосовувати балоксавір.

Ресурси та інші міркування *Важливих зауважень із рекомендованою альтернативою немає*

Прийнятність та здійсненність

Лікування балоксавіром нетяжкого перебігу грипу передбачає прийом однієї пероральної дози, що є перевагою з точки зору дотримання режиму лікування.

Балоксавір навряд чи буде доступний для усіх осіб, які, маючи можливість вибору, вирішили б пройти лікування. Це підтверджує, що застосування

балоксавіру в багатьох або, можливо, в більшості випадків має бути обмежене особами з високим ризиком госпіталізації.

Через вартість і доступність бар'єри для доступу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Особи, які перебувають у соціально-економічно невигідному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і менший доступ до втручань. Якщо пацієнти, які перебувають у вигідному становищі в цих умовах, отримають втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я.

7.1.1.6 Обґрунтування

Оскільки базовий ризик смерті становив лише 2 на 1000, а наша мінімальна важлива різниця становить 3 на 1000, навіть якщо балоксавір запобігав би усім смертям, ефект не вважався б важливим. Таким чином, ми маємо високу впевненість у тому, що вплив на смертність є незначним або відсутнім. Те саме стосується госпіталізації пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання та низьким ризиком ускладнень.

Як і у випадку пацієнтів з високим ризиком, у пацієнтів з низьким ризиком балоксавір, ймовірно, має важливе значення для скорочення тривалості симптомів, низьку ймовірність побічних ефектів та практичні переваги завдяки одноразовому прийому. Однак, на відміну від пацієнтів з високим ризиком, у яких балоксавір може зменшити кількість госпіталізацій, у пацієнтів з низьким ризиком ми маємо високу впевненість у тому, що це не так. Саме ця різниця спонукала ГРН висловити рекомендацію на користь балоксавіру для пацієнтів з високим ризиком і проти нього для пацієнтів з низьким ризиком.

7.1.1.7 Резюме

Докази щодо балоксавіру в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням були отримані в результаті трьох РКД, в яких взяли участь 2776 пацієнтів з нетяжким перебігом грипу (дослідження надали пряме порівняння для будь-яких результатів, що представляють інтерес).

Два дослідження включали пацієнтів без супутніх захворювань, одне дослідження включало 39% пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як бронхіальна астма, хронічні захворювання легенів та серцево-судинні захворювання. Жодне з включених досліджень не включало дітей віком до 12 років або вагітних жінок. Характеристики досліджень, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для балоксавіру, що використовуються тут, були опубліковані [*17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE показано відносний та абсолютний ефекти балоксавіру порівняно зі стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Команда, що проводила огляд, провела в межах дослідження аналіз підгруп для балоксавіру порівняно з плацебо за різними віковими групами (від 12 до 17 років проти від 18 до 65 років проти < 75 років проти 75+ років) для таких результатів: смертність, госпіталізація, побічні ефекти та серйозні побічні ефекти. В межах дослідження аналіз підгруп не виявив жодних ефектів.

Не було достатньо даних для проведення інших заздалегідь визначених аналізів підгруп. До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Частка вакцинованих осіб становила від 21,62 % до 30,5 %. Усі дослідження охоплювали різні типи вірусу грипу, такі як H1N1, H3N2 та тип B.

Таблиця 7.3 Підсумок результатів порівняння балоксавіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на нетяжкий або підтверджений тяжкий грип та та низьким ризиком переходу до тяжкої форми грипу

Результат Часовий проміжок	**Результати дослідження та вимірювання**	**Оцінки абсолютного ефекту**		**Впевненість у доказах**	**Резюме**
		Стандартне лікування / плацебо	**Балоксавір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,83 (ДІ 95% 0,14 - 4,82) На основі даних 2144 учасників 2 досліджень	0,2 на 1000	0,17 на 1000	Висока	Балоксавір має незначний або зовсім не має впливу на смертність
		Різниця: на 0,03 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,17 менше – на 0,76 більше)			
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,83 (ДІ 95% 0,14 - 4,82) На основі даних 2144 учасників 2 досліджень	2,0 на 1000	1,66 на 1000	Висока[1]	Балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на смертність
		Різниця: на 0,34 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,72 менше – 7,.64 більше)			
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 0,24 (ДІ 95% 0,05 - 1,19) На основі даних 1461 учасника 2 досліджень	3 на 1000	1 на 1000	Висока[2]	Балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію
		Різниця: на 2 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше – на 1 більше)			
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 0,24 (ДІ 95% 0,05 - 1,19) На основі даних 1461 учасника 2 досліджень	21 на 1000	5 на 100	Низька Через дуже серйозну неточність[3]	Балоксавір може знижувати ризик госпіталізації
		Різниця: на 16 менше на 1000 (ДІ 95% на 20 менше – на 4 більше)			
Виникнення резистентності (%)	:9,97 (ДІ 95% 0,02 - 31,79) На основі даних 717 учасників 3 досліджень	0 на 1000	100 на 1000	Низька Через серйозну невідповідність, серйозну неточність[4]	Балоксавір може збільшувати появу резистентності
		Різниця: на 100 більше на 1000 (ДІ 95% на 0 більше – на 318 більше)			

Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 0,74 (ДІ 95% 0,57 - 0,95) На основі даних 2776 учасників 3 досліджень	122 на 1000	90 на 1000	Висока[5]	Балоксавір не збільшує побічні ефекти, пов'язані з лікуванням
		Різниця: на 32 менше на 1000 (ДІ 95% на 52 менше - 6 менше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних 2776 учасників 3 досліджень	Різниця: на 1 більше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше – на 5 більше)		Помірна Через серйозні неточності[6]	Балоксавір, ймовірно, має незначний або зовсім не має впливу на серйозні побічні ефекти
Час до появи симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 1855 учасників 3 досліджень	4,92 Середнє	3,90 Середнє	Помірна Через серйозні неточності[7]	Балоксавір, ймовірно, скорочує час до полегшення симптомів

1. *Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;*
2. *Неточність: несерйозна. Через недотримання оптимального обсягу інформації;*
3. *Неточність: дуже серйозна;*
4. *Непослідовність: серйозна. Величина статистичної гетерогенності була високою; Неточність: серйозна;*
5. *Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;*
6. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
7. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.*

7.1.2 Фавіпіравір

Рекомендація категорично проти

Пацієнтам із підозрою на нетяжкий перебіг грипу або з підтвердженим діагнозом **не слід призначати фавіпіравір** (сильна рекомендація, докази помірної якості).

7.1.2.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу лікування фавіпіравіром, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на час полегшення симптомів і має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Чи зменшує лікування фавіпіравіром кількість госпіталізацій пацієнтів з високим ризиком тяжкого перебігу грипу, залишається дуже невизначеним. Лікування фавіпіравіром має незначний або взагалі не має впливу на кількість госпіталізацій пацієнтів з низьким ризиком розвитку тяжкого грипу. Фавіпіравір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти і, можливо, не збільшує кількість важливих побічних ефектів. Даних про виникнення резистентності не було.

У клінічних випробуваннях фавіпіравір вводили учасникам протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкої інфекції вірусом грипу.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена, як висока щодо смертності. Впевненість доказів була оцінена, як висока щодо госпіталізації пацієнтів з низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу і як дуже низька для госпіталізації пацієнтів з високим ризиком прогресування до тяжкого грипу. Впевненість доказів була помірною для часу до полегшення симптомів, низькою для побічних ефектів і помірною для серйозних побічних ефектів. Даних для оцінки виникнення резистентності або серйозних побічних ефектів не було.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що майже усі добре поінформовані пацієнти з нетяжким перебігом грипозної інфекції вирішили б не застосовувати фавіпіравір.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Фавіпіравір — це пероральний препарат, який передбачає введення навантажувальної дози.

Фавіпіравір не є широко доступним.

7.1.2.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування фавіпіраміру для лікування нетяжкого перебігу грипу є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект лікування фавіпіраміром на час до полегшення симптомів становить 0,46 дня менше, з нижньою межею 95% ДІ 0,03 дня менше і верхньою межею 0,96 дня менше, а докази були оцінені як середньої впевненості. Не було виявлено впливу на госпіталізацію або смертність.

ГРН відзначила помірну якість доказів того, що лікування фавіпіраміром нетяжкого перебігу грипу, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти, а також низьку якість доказів того, що фавіпіравір може не збільшувати кількість важливих побічних ефектів. Даних про виникнення резистентності не було.

Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, майже всі повністю поінформовані пацієнти не вибрали б лікування фавіпіраміром. Була зроблена рішуча рекомендація проти застосування лікування фавіпіраміром на підставі доказів помірної впевненості, що фавіпіравір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на час полегшення симптомів, доказів високої впевненості, що фавіпіравір має незначний або взагалі не має впливу на

госпіталізацію пацієнтів з низьким ризиком, та доказів дуже низької впевненості щодо того, чи зменшує фавіпіравір госпіталізацію пацієнтів з високим ризиком. Таким чином, немає доказів, що підтверджують користь, і є значні докази, що вказують на незначну або відсутню користь.

7.1.2.3 Резюме

Докази щодо порівняння фавіпіравіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані в трьох РКД, в яких взяли участь 2517 пацієнтів з нетяжкими перебігом захворювання (дослідження надали пряме порівняння будь-яких результатів, що представляють інтерес). У двох дослідженнях брали участь пацієнти без супутніх захворювань; в одному дослідженні не повідомлялося про деталі супутніх захворювань. У всіх дослідженнях брали участь дорослі (віком від 18 років), і в жодному дослідженні не брали участь вагітні жінки.

До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Характеристики дослідження, ризик Оцінки систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами застосування фавіпіравіру, що використовуються тут, були опубліковані *[17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE показано відносний та абсолютний ефекти фавіпіравіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Команда, що проводила огляд, провела в межах дослідження аналіз підгруп для порівняння фавіпіравіру з плацебо або стандартним лікуванням за різними віковими групами (від 18 до 49 років проти 50+ років) щодо часу до полегшення симптомів.

Проведений аналіз в межах дослідження підгруп не виявив жодних ефектів.

Не було достатньо даних для проведення інших заздалегідь визначених аналізів підгруп.

Таблиця 7.4 Резюме результатів порівняння фавіпіравіру зі стандартним лікуванням у пацієнтів з підозрою на нетяжке інфікування вірусом грипу або з підтвердженим діагнозом грипу

Результат Часові рамки	Результати та вимірювані параметри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	**Фавіпіравір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,57 (ДІ 95% 0,04 - 9,15) На основі даних 1999 учасників 2 досліджень	0,2 на 1000	0,11 на 1000 Різниця: на 0,09 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,19 менше – на 1,63 більше)	Висока[1]	Фавіпіравір має незначний або взагалі не впливає на смертність
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,57 (ДІ 95% 0,04 - 9,15) На основі даних 1999 учасників 2 досліджень	2,0 на 1000	1,14 на 1000 Різниця: на 0,86 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,92 менше – на 1,63 більше)	Висока[2]	Фавіпіравір має незначний або взагалі не впливає на смертність
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 0,57 (ДІ 95% 0,04 - 9,15) На основі даних 1999 учасників 2 досліджень	3 на 1000	2 на 1000 Різниця: на 1 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - на 24 більше)	Висока[3]	Фавіпіравір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 0,57 (ДІ 95% 0,04 - 9,15) На основі даних 1999 учасників 2 досліджень	21 на 1000	12 на 1000 Різниця: на 9 менше на 1000 (ДІ 95% на 20 менше - на 171 більше)	Дуже низька Через серйозне відхилення, дуже серйозну неточність[4]	Чи зменшує фавіпіравір кількість госпіталізацій, залишається дуже невизначеним
Виникнення резистентності	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Чи збільшує фавіпіравір виникнення резистентності, невідомо
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 0,89 (ДІ 95% 0,66 - 1,2) На основі даних 1999 учасників 2 досліджень	122 на 1000	109 на 1000 Різниця: на 13 менше на 1000 (ДІ 95% на 41 менше - на 24 більше)	Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[5]	Фавіпіравір може не збільшувати важливих побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням
Серйозні побічні ефекти	Різниця ризиків (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних 2517 учасників 3 досліджень	Різниця : на 2 менше на 1000 (ДІ 95% на 7 менше – на 4 більше)		Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[6]	Фавіпіравір, ймовірно, має незначний або взагалі не впливає на серйозні побічні ефекти
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 1317 учасників 2 досліджень	4,92 Середнє	4,46 Середнє Різниця: MD 0,46 нижче (ДІ 95% на 0,96 нижче - на 0,03 вище)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[7]	Фавіпіравір, ймовірно, має незначний або взагалі не впливає на полегшення симптомів

1. Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: несерйозна. Через недостатній оптимальний розмір вибірки;

2. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
3. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: серйозна;*
4. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: дуже серйозна;*
5. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
6. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
7. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки.*

7.1.3. Ланінамівір

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на нетяжке інфікування вірусом грипу або з підтвердженим діагнозом **не рекомендується призначати ланінамівір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

7.1.3.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу лікування ланінамівіром може не мати істотного впливу на час полегшення симптомів і має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію або смертність через низький абсолютний ризик тяжкого перебігу грипу. Лікування ланінамівіром, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти і може не мати істотного впливу на час полегшення симптомів. Дуже непевно, чи ланінамівір збільшує виникнення резистентності або збільшує побічні ефекти.

У клінічному дослідженні ланінамівіру у порівнянні з плацебо ланінамівір призначали учасникам протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкого перебігу грипу.

Впевненість у доказах *Помірна*

Було виявлено лише одне РКД з 639 учасниками. Достовірність доказів була оцінена, як висока для госпіталізації пацієнтів з низьким ризиком та для смертності, і як помірна для серйозних побічних ефектів. Достовірність доказів

була низькою для госпіталізації пацієнтів з високим ризиком та для часу до полегшення симптомів.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН нетяжким перебігом грипозної інфекції вирішать не застосовувати ланінамівір.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Ланінамівір — це порошковий препарат для інгаляцій, який необхідно застосовувати за допомогою спеціального інгалятора в якості одноразової лікувальної дози. Маленькі діти та люди похилого віку можуть бути неспроможні правильно провести інгаляцію препарату. Пацієнти з хронічними захворюваннями легенів повинні уникати застосування ланінамівіру через підвищений ризик бронхоспазму. Ці застереження щодо застосування та обмежена доступність препарату в усьому світі також сприяють тому, що ГРН рекомендує його застосовувати з обережністю.

7.1.3.2 Обґрунтування

Ми маємо високу впевненість у тому, що препарат не впливає на смертність в усіх пацієнтів, а також високу впевненість у низькому ризику та низьку впевненість у високому ризику відсутності істотної різниці в госпіталізації. ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування ланінамівіру для лікування нетяжкого перебігу грипу є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект лікування ланінамівіром на час до полегшення симптомів становить 0,57 дня нижче з нижньою межею 95% ДІ 0,14 дня нижче і верхньою межею 1,01 дня нижче, і докази були оцінені, як низької впевненості.

ГРН підкреслила помірну якість доказів того, що лікування ланінамівіром нетяжкого перебігу грипу, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти. Існують докази дуже низької впевненості того, чи лікування ланінамівіром збільшує побічні ефекти або виникнення резистентності.

За відсутності переконливих доказів користі ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів відмовляться від лікування. Була надана умовна рекомендація проти застосування лікування ланінамівіром через низьку достовірність доказів того, що ланінамівір може не мати істотного впливу на час полегшення симптомів, та залишкову невизначеність щодо впливу госпіталізації пацієнтів з високим ризиком.

7.1.3.3 Резюме

Докази щодо порівняння ланінамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані в результаті 1 РКД, в якому взяли участь 639 пацієнтів

з нетяжким перебігом захворювання (дослідження надали пряме порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). До дослідження було включено пацієнтів віком від 18 до 64 років, при цьому не повідомлялося про деталі супутніх захворювань, частину вагітних, типи вірусів грипу або вакцинованих пацієнтів. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для ланінамівіру, що використовуються тут, були опубліковані [*17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти ланінамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі мережі метааналізів (NMA).

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегіть визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 роки, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливих результатів проти пацієнтів без такого ризику

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначених аналізів підгруп.

Таблиця 7.5 Резюме результатів порівняння ланінамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на нетяжке захворювання на грип або з підтвердженим діагнозом нетяжкої вірусної інфекції грипом

Результат Часові рамки	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	**Ланінамівір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,5 (ДІ 95% 0,01 - 24,96) На основі даних 639 учасників 1 дослідження	0,2 на 1000	0,1 на 1000 Різниця на 0,1 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,2 менше – на 4,79 більше)	Висока[1]	Ланінамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,5 (ДІ 95% 0,01 - 24,96) На основі даних 639 учасників 1 дослідження	2,0 на 1000	1,0 на 1000 Різниця: на 1,0 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,98 менше – на 47,92 більше)	Висока[2]	Ланінамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 1,1 (ДІ 95% 0,02 - 55,19) Спостереження Непрямі докази	3 на 1000	3 на 1000 Різниця: 0 меншег на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - 163 більше)	Висока[3]	Ланінамівір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 1,1 (ДІ 95% 0,02 - 55,19) Спостереження	21 на 1000	12 на 1000 Різниця: на 2 більше на 1000 (ДІ 95% на 21 менше - на 979 більше)	Низька Через серйозне відхилення,	Ланінамівір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію

	Непрямі докази		серйозну неточність[4]	
Виникнення резистентності	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)			Чи збільшує ланінамівір виникнення резистентності, невідомо
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням[5]	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)			Чи збільшує ланінамівір виникнення побічних ефектіві, пов'язаних з лікуванням, залишається дуже невизначеним
Серйозні побічні ефекти	Різниця ризиків (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних 634 учасників 1 дослідження	Різниця: на 4 менше на 1000 (ДІ 95% на 11 менше – на 3 більше)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[6]	Ланінамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не впливає на серйозні побічні ефекти
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 231 учасника 1 дослідження	4,92 Середнє / 4,35 Середнє Різниця: MD на 0,57 нижче (ДІ 95% на 1,01 нижче - на 0,14 нижче)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[7]	Ланінамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не впливає на полегшення симптомів

1. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: несерйозна. Через недостатній оптимальний розмір вибірки;*
2. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
3. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: серйозна;*
4. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Неточність: дуже серйозна;*
5. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
6. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
7. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки.*

7.1.4 Озельтамівір

Рекомендація категорично проти

Пацієнтам із підозрою або з підтвердженим діагнозом нетяжкого сезонного грипу **не слід призначати озельтамівір** (сильна рекомендація, докази помірної якості).

7.1.4.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу лікування озельтамівіром, ймовірно, не має істотного впливу на час полегшення симптомів і має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію або смертність у пацієнтів з високим або низьким ризиком прогресування до тяжкої форми захворювання через низький абсолютний ризик тяжкого перебігу грипу. Лікування озельтамівіром, ймовірно, збільшує кількість побічних ефектів, але, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням. Дуже невизначеним залишається питання, чи сприяє озельтамівір виникненню резистентності.

У клінічних випробуваннях озельтамівіру у порівнянні з плацебо озельтамівір призначали протягом 36–48 годин після появи симптомів за нетяжкого перебігу грипу.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена, як висока для госпіталізації та смертності, і помірна для часу до полегшення симптомів, побічних ефектів та серйозних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Впевненість у доказах була оцінена як дуже низька для виникнення резистентності.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що майже усі добре поінформовані пацієнти з нетяжким перебігом грипу вирішили б не застосовувати озельтамівір.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованої альтернативи*

Прийнятність та здійсненність

Раніше ВООЗ мала рекомендації щодо застосування озельтамівіру у пацієнтів з нетяжким перебігом грипу, які мають високий ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання *[16]*. У цих настановах рекомендації було оновлено на основі накопичених даних.

Зміна клінічної практики може виявитися складним завданням, оскільки озельтамівір є широко доступним і недорогим. Належне поширення інформації щодо цих оновлених рекомендацій серед медичної спільноти та політиків буде ключовим для забезпечення належного використання озельтамівіру в майбутньому (див. рекомендації щодо тяжкого перебігу захворювання та профілактики). ВООЗ повідомить про цю нову інформацію до Переліку основних лікарських засобів, щоб оновити його показання, як допоміжного лікарського засобу в цьому списку.

Коментар робочої групи: *необхідно зазначити, що відповідно до оновлених рекомендацій CDC (грудень 2025 року) клініцисти можуть розглянути можливість початку раннього (протягом двох днів від початку захворювання) емпіричного противірусного лікування амбулаторних пацієнтів без підвищеного ризику з підозрою на грип, на основі клінічного рішення, в тому числі без візиту до лікаря. Також слід враховувати SARS-CoV-2 та інші етіології гострих респіраторних захворювань (https://www.cdc.gov/flu/hcp/antivirals/summary-clinicians.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm).*

7.1.4.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування озельтамівіру при лікуванні нетяжкого перебігу грипу, є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Весь довірчий інтервал лежить нижче мінімально важливої різниці (MID) одного дня, що дає нам високу впевненість у тому, що озельтамівір не має істотного впливу на тривалість симптомів. Ми також впевнені у відсутності впливу на смертність чи госпіталізацію у пацієнтів як із високим, так і з низьким ризиком тяжкого перебігу захворювання.

Ми маємо докази помірної якості, що лікування озельтамівіром нетяжких інфекцій, спричинених вірусом грипу, ймовірно, збільшує кількість побічних ефектів. Отже, з високою впевненістю у відсутності важливої користі та помірною впевненістю у наявності побічних ефектів, рекомендація проти застосування озельтамівіру є чіткою.

7.1.4.3 Резюме

Докази щодо порівняння озельтамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані на основі 22 РКД, в яких взяли участь 14 718 пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання (дослідження надали пряме порівняння щодо будь-яких результатів, що представляли інтерес). Більшість досліджень включали менше ніж 20% пацієнтів із супутніми захворюваннями або не повідомляли деталі щодо супутніх патологій.

3 дослідження включали усіх або майже усіх пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як астма. Жодне з включених досліджень не включало немовлят (віком до 1 року) або вагітних жінок. Характеристики досліджень,

оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для озельтамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти озельтамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 роки, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Команда, що проводила огляд, провела в межах дослідження аналіз підгруп для озельтамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням за різними віковими групами (від 1 до 17 років проти 18+ років проти < 75 років проти 75+ років) щодо серйозних побічних ефектів. Аналіз підгруп в рамках дослідження не виявив жодних ефектів підгруп.

Не було достатньо даних для проведення інших заздалегідь визначених аналізів підгруп. До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Частка вакцинованих осіб коливалася від 0 % до 65,38 %. Усі дослідження охоплювали різні типи вірусу грипу, такі як H1N1, H3N2 та тип B, за винятком одного дослідження, до якого залучили пацієнтів, інфікованих вірусом H1N1.

Таблиця 7.6 Резюме результатів порівняння озельтамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на нетяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат **Часові рамки**	**Результати досліджень та виміри**	**Оцінки абсолютного ефекту**		**Впевненість у доказах**	**Резюме**
		Стандартне лікування / плацебо	**Озельтамівір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,84 (ДІ 95% 0,34 - 2,07) На основі даних 12008 учасників 17 досліджень	0,2 на 1000	0,17 на 1000	Висока	Озельтамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця на 0,03 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,13 менше - 0,21 більше)			
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,84 (ДІ 95% 0,34 - 2,07) На основі даних 12008 учасників 17 досліджень	2 на 1000	1,68 на 1000	Висока	Озельтамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,32 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,32 менше - 2,14 більше)			
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 0,8 (ДІ 95% 0,54 - 1,18) На основі даних 12589 учасників 20 досліджень	3 на 1000	2 на 1000	Висока	Озельтамівір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
		Різниця: на 1 менше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше - 1 більше)			
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 0,8	21 на 1000	17 на 1000	Висока	Озельтамівір має незначний або
		Різниця: на 4 менше на 1000			

	(ДІ 95% 0,54 - 1,18) На основі даних 12589 учасників 20 досліджень	(ДІ 95% на 10 менше - 4 більше)		взагалі не впливає на госпіталізацію
Виникнення резистентності (%)	: 0,42 (ДІ 95% 0,0 - 3,06) На основі даних 579 учасників 7 досліджень	0 на 1000 / 4 на 1000 Різниця: на 4 більше на 1000 (ДІ 95% від 0 менше до 31 більше)	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозна невідповідність, серйозна неточність[1]	Чи збільшує озельтамівір виникнення резистентності, невідомо
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 1,23 (ДІ 95% 1,1 - 1,39) На основі даних 6782 учасників 12 досліджень	122 на 1000 / 15 на 1000 Різниця: на 28 більше на 1000 (ДІ 95% на 12 більше - на 48 більше)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[2]	Озельтамівір, ймовірно, збільшує побічні ефекти, пов'язані з лікуванням
Серйозні побічні ефекти	Різниця ризику: 0,0 (ДІ 95% -0,03 - 0,02) На основі даних 14718 учасників 22 дослідженнях	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - на 2 більше)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[3]	Озельтамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 9078 учасників 22 дослідженнях	4,9 Середнє / 4,17 Середнє Різниця: MD 0,75 нижче (ДІ 95% на 0,93 нижче - на 0,57 нижче)	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[4]	Озельтамівір, ймовірно, не має важливий вплив на час полегшення симптомів

1. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Непослідовність: серйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
2. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: несерйозна. Через недостатній оптимальний розмір вибірки;*
3. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатність/відсутність сліпого методу оцінки результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки;*
4. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатність/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки.*

7.1.5 Перамівір

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою або з підтвердженим нетяжким інфікуванням вірусом грипу **не рекомендується застосовувати перамівір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

7.1.5.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода — *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу лікування перамівіром може не мати істотного впливу на час полегшення симптомів, а через низький абсолютний ризик тяжкого перебігу грипу має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Дуже сумнівно, що лікування перамівіром зменшує кількість госпіталізацій. Перамівір може не мати істотного впливу на час до полегшення симптомів і може не збільшувати кількість побічних ефектів або серйозних побічних ефектів. Дуже важко сказати, чи збільшує перамівір розвиток резистентності або кількість побічних ефектів.

У клінічних дослідженнях перамівір призначали протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкої інфекції вірусом грипу.

Впевненість у доказовості *Висока*

Ми маємо високу впевненість у відсутності впливу на смертність. Впевненість у доказах була низькою щодо часу до полегшення симптомів, побічних ефектів та серйозних побічних ефектів. Даних для оцінки госпіталізації не було. Впевненість у доказах була дуже низькою щодо виникнення резистентності.

Цінності та переваги *Істотних змін не очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН зробила висновок, що більшість добре поінформованих пацієнтів з нетяжким перебігом грипу вирішать не застосовувати перамівір.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Перамівір вводиться внутрішньовенно, тому потребує клінічних умов із доступом до внутрішньовенного введення і може бути недоцільним для багатьох пацієнтів. Перамівір має обмежену доступність у світі.

7.1.5.2 Обґрунтування

Маємо високий рівень достовірності доказів щодо відсутності впливу препарату на смертність та відсутність даних клінічних досліджень щодо госпіталізації. GDG зробила висновок, що пороговим значенням для застосування терапії перамівіром при нетяжкому перебігу грипу є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект лікування перамівіром на час до полегшення симптомів становить 0,95 дня зі зниженою межею 95% ДІ 0,62 дня та верхньою межею 1,28 дня, а докази були визнані низькопевними.

За відсутності переконливих доказів користі GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів відмовляться від прийому ліків. Була надана умовна рекомендація проти застосування перамівіру через низьку достовірність доказів того, що він може не мати суттєвого впливу на час до полегшення симптомів, а також через відсутність доказів щодо його впливу на госпіталізацію.

7.1.5.3 Резюме

Докази щодо порівняння перамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані з п'яти РКД, в яких взяли участь 1199 пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання (дослідження надали прямі порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). У трьох дослідженнях брали участь пацієнти без супутніх захворювань; у двох дослідженнях не наводилися деталі щодо супутніх захворювань. У жодному з включених досліджень не брали участь діти віком до 15 років або вагітні жінки. В усіх дослідженнях перамівір вводили внутрішньовенно. У дослідженнях не брали участь пацієнти із зоонозним грипом. В усіх дослідженнях брали участь пацієнти із змішаними типами вірусу грипу або не надавали інформацію щодо статусу вакцинації.

У трьох дослідженнях брали участь невакциновані пацієнти з грипом; у двох дослідженнях не наводилися деталі щодо вакцинації. Характеристики досліджень, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами застосування перамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці підсумків результатів GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти перамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 роки, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливих результатів проти пацієнтів без такого ризику

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначеного аналізу підгруп.

Таблиця 7.7 Результати порівняння перамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою або підтвердженим нетяжким перебігом грипу

Результат Часові рамки	**Результати досліджень та виміри**	**Оцінки абсолютного ефекту**		**Впевненість у доказах**	**Резюме**
		Стандартне лікування / плацебо	**Перамівір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,39 (ДІ 95% 0,04 - 4,04) На основі даних 82 учасників 1 дослідження	0,2 на 1000	0,08 на 1000	Висока[1]	Перамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,12 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,19 менше – 0,61 більше)			
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,39 (ДІ 95% 0,04 - 4,04) На основі даних 82 учасників 1	2,0 на 1000	0,78 на 1000	Висока[2]	Перамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 1,22 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,92 менше - 6,08 більше)			

	дослідження				
Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Чи підвищує перамівір частоту госпіталізацій – залишається невизначеним
Виникнення резистентності (%)	: 4,35 (ДІ 95% 0,07–12,66) На основі даних 46 учасників 1 дослідження	0 на 1000	44 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну неточність[3]	Чи збільшує перамівір виникнення резистентності, невідомо
		Різниця: на 44 більше на 1000 (ДІ 95% на 1 більше - на 127 більше)			
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 0,99 (ДІ 95% 0,74 - 1,32) Спостереження Непрямі докази	12 на 1000	121 на 1000	Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[4]	Перамівір може не збільшувати кількість побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням
		Різниця: на 1 менше на 1000 (ДІ 95% на 32 менше – на 39 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 1199 учасників 5 досліджень	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 7 менше - на 6 більше)		Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[5]	Перамівір може не збільшувати кількість серйозних побічних ефектів
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 1046 учасників 5 досліджень	4,92 Середнє	3,97 Середнє	Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[6]	Перамівір може не мати істотного впливу на скорочення часу до полегшення симптомів
		Різниця: MD на 0,95 нижче (CI 95% 1,28 нижче - 0,62 нижче)			

1. Неточність: несерйозна. Через недостатній оптимальний розмір вибірки;

2. Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;

3. Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного ризику селекційної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

5. Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

6. Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутнє засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного ризику систематичної похибки; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.

7.1.6 Уміфеновір

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою або підтвердженим випадком нетяжкого грипу **не слід призначати уміфеновір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

7.1.6.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з нетяжким перебігом грипу лікування уміфеновіром може скоротити час до полегшення симптомів і має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Чи зменшує лікування уміфеновіром кількість госпіталізацій пацієнтів з високим ризиком тяжкого перебігу грипу, залишається дуже невизначеним. Лікування уміфеновіром має незначний або взагалі не має впливу на кількість госпіталізацій пацієнтів з низьким ризиком прогресування до тяжкого перебігу грипу.

Чи збільшує уміфеновір кількість побічних ефектів, серйозних побічних ефектів або виникнення резистентності, залишається дуже невизначеним.

У клінічних дослідженнях уміфеновір призначали протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкого перебігу грипу.

Впевненість у доказовості *Помірна*

Достовірність доказів була оцінена, як висока щодо смертності. Достовірність доказів була оцінена, як висока щодо госпіталізації у пацієнтів із низьким ризиком прогресування до тяжкого грипу та як дуже низька щодо госпіталізації у пацієнтів із високим ризиком прогресування. Достовірність доказів була низькою щодо часу до полегшення симптомів та дуже низькою щодо небажаних явищ.

Даних для оцінки виникнення резистентності або серйозних побічних ефектів не було.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН зробила висновок, що більшість добре поінформованих пацієнтів з нетяжким перебігом грипу вирішать не застосовувати уміфеновір.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованої альтернативи*

Доступність та здійсненність

Уміфеновір – це препарат для. перорального застосування. Уміфеновір не є широко доступним. У клінічних дослідженнях використовувалася різна частота дозування.

7.1.6.2 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування уміфеновіру при лікуванні нетяжкого грипу є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект лікування уміфеновіром на час до полегшення симптомів становить скорочення на 1,1 дня з нижньою межею 95% ДІ скорочення на 0,63 дня і верхньою межею скорочення на 1,57 дня, а докази були визнані малопевними.

Група з розробки настанов наголосила, що через дуже низьку якість доказів залишається вкрай невизначеним, чи лікування уміфеновіром нетяжкого грипу підвищує ризик небажаних побічних ефектів. Даних про побічні ефекти або серйозні побічні ефекти не було.

Група з розробки настанов визначила, що оскільки наявні дані свідчать про малоймовірність зниження смертності чи госпіталізації, а докази щодо скорочення тривалості хвороби є низької якості, а також існує невизначеність щодо впливу на небажані побічні ефекти, більшість добре поінформованих пацієнтів не обрали б лікування уміфеновіром. Була надана умовна рекомендація проти застосування уміфеновіру через низьку достовірність доказів того, що він може скорочувати час до полегшення симптомів, а також через залишкову невизначеність щодо його впливу на потребу в госпіталізації у пацієнтів групи високого ризику.

7.1.6.3 Резюме

Докази щодо порівняння уміфеновіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані в результаті 1 РКД, в якому взяли участь 232 пацієнти з нетяжким перебігом захворювання (дослідження надали пряме порівняння будь-яких результатів, що представляли інтерес). У дослідженні повідомлялося про побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, або про час до полегшення симптомів. Даних про смертність, госпіталізацію або інші результати, що представляють інтерес, немає; результати були отримані на основі непрямих порівнянь. У дослідженнях не брали участь пацієнти із зоонозним грипом, а типи інфекцій, спричинених вірусом грипу, не повідомлялися. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для уміфеновіру, що використовуються тут, були опубліковані [*17]*.

Для пацієнтів з нетяжким грипом таблиця підсумків результатів GRADE показує відносний та абсолютний ефекти уміфеновіру в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливих результатів порівняно з тими, хто не має такого ризику

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначеного аналізу підгруп.

Таблиця 7.8 Резюме результатів порівняння уміфеновіру та стандартного лікування пацієнтів з підозрою або підтвердженим випадком нетяжкого грипу

Результат Часові рамки	**Результати досліджень та виміри**	**Оцінки абсолютного ефекту**		**Впевненість у доказах**	**Резюме**
		Стандартне лікування / плацебо	**Уміфеновір**		
Смертність (низький ризик)	Відносний ризик: 0,85 (ДІ 95% 0,02 - 47,31) Спостереження Непрямі докази	0 на 1000	0 на 1000	Висока[1]	Уміфеновір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,03 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,2 менше – на 9,26 більше)			
Смертність (високий ризик)	Відносний ризик: 0,85 (ДІ 95% 0,02 - 47,31) Спостереження Непрямі докази	2 на 1000	1,7 на 1000	Висока[2]	Уміфеновір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,3 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,96 менше - 92,62 більше)			
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 0,27 (ДІ 95% 0,01 - 6,72) Спостереження Непрямі докази	3 на 1000	1 на 1000	Висока[3]	Уміфеновір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
		Різниця: на 2 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - 17 більше)			
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 0,27 (ДІ 95% 0,01 - 6,72) Спостереження Непрямі докази	2 на 1000	6 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну неточність[4]	Чи зменшує уміфеновір частоту госпіталізацій – залишається дуже невизначеним
		Різниця: на 15 менше на 1000 (ДІ 95% на 21 менше – на 120 більше)			
Виникнення резистентності	Відсутність данихРКД (ДІ 95% не обчислюється)				Чи підвищує уміфеновір ризик виникнення резистентності – залишається вкрай невизначеним
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 0,57 (ДІ 95% 0,23–1,37) На основі даних 232 учасників 1 дослідження	122 на 1000	70 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну неточність[5]	Чи збільшує уміфеновір частоту побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, дуже непевно
		Різниця: на 52 менше на 1000 (ДІ 95% на 94 менше - на 45 більше)			
Серйозні побічні ефекти	ДаніРКДвідсутні (ДІ 95% не обчислюється)				Чи збільшує уміфеновір кількість серйозних побічних ефектів, залишається дуже

					невизначеним
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 210 учасників 1 дослідження	4,92 Середнє	3,82 Середнє	Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[6]	Уміфеновір може скоротити час до полегшення симптомів
		Різниця: MD 1,10 нижче (ДІ 95% 1,57 нижче - 0,63 нижче)			

1. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного відхилення у відборі; Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;*
2. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного відхилення у відборі; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
3. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного відхилення у відборі; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
4. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційного відхилення у відборі; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
5. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційної систематичної похибки виявлення; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
6. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатність/відсутність сліпого методу оцінки результатів, що призводить до потенційного відхиленя у виявленні; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.*

7.1.7 Занамівір

Рекомендація категорично проти

Пацієнтам із підозрою на нетяжке інфікування вірусом грипу або з підтвердженим діагнозом **не слід призначати занамівір** (сильна рекомендація, докази помірної якості).

7.1.7.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Істотна чиста користь від рекомендованої альтернативи*

У пацієнтів з нетяжкою інфекцією вірусом грипу лікування занамівіром може не мати істотного впливу на час полегшення симптомів і має незначний або взагалі не має впливу на смертність або госпіталізацію через низький абсолютний ризик тяжкого перебігу грипу. Занамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на побічні ефекти або серйозні побічні ефекти, або на виникнення резистентності.

У клінічних випробуваннях занамівір вводили учасникам протягом 2 днів після появи симптомів нетяжкої інфекції, спричиненої вірусом грипу.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена, як висока щодо смертності та госпіталізації. Впевненість у доказовості була помірною щодо часу до полегшення симптомів і низькою щодо побічних ефектів, серйозних побічних ефектів та виникнення резистентності.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що майже всі добре поінформовані пацієнти з нетяжким перебігом інфекції грипу вирішать не застосовувати занамівір.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованої альтернативи*

Прийнятність та здійсненність

Занамівір — це порошковий препарат для інгаляцій, який необхідно застосовувати за допомогою інгалятора. Маленькі діти та люди похилого віку можуть не мати можливості правильно застосовувати занамівір. Пацієнти з хронічними захворюваннями легенів повинні уникати інгаляційного застосування занамівіру через підвищений ризик бронхоспазму. Занамівір може бути недоступним у деяких країнах.

7.1.7.2 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування занамівіру при лікуванні нетяжкої інфекції, спричиненої вірусом грипу, є скорочення часу до полегшення симптомів на 1 день. Оцінений ефект лікування занамІвіром на час до полегшення симптомів становить скорочення на 0,68 дня з нижньою межею 95% ДІ скорочення на 0,43 дня і верхньою межею скорочення на 0,93 дня, а докази були оцінені як помірної впевненості.

Маючи докази середньої до високої впевненості щодо відсутності істотної користі щодо госпіталізації, смертності та полегшення симптомів у пацієнтів з високим і низьким ризиком тяжкого перебігу захворювання, ГРН була впевнена, що усі або майже усі повністю поінформовані пацієнти відмовляться від прийому ліків.

7.1.7.3 Резюме

Докази щодо порівняння занамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані з 19 РКД, в яких взяли участь 7735 пацієнтів з нетяжкими захворюваннями (дослідження надали пряме порівняння будь-яких результатів, що представляли інтерес). У більшості досліджень брали участь менше 20 % пацієнтів із супутніми захворюваннями або не повідомляли щодо деталей супутніх захворювань, у двох дослідженнях брали участь понад 80 % пацієнтів із супутніми захворюваннями. У жодному з включених досліджень не брали участь немовлята, діти віком до 5 років або вагітні жінки. Характеристики

досліджень, оцінки ризику відхилень та оцінки ефекту за результатами для занамівіру, що використовуються тут, були опубліковані [*17]*.

Для пацієнтів з нетяжким перебігом грипу в таблиці резюме результатів GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти занамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату порівняно з пацієнтами без такого ризику

Команда, що проводила огляд, провела внутрішньодослідницький аналіз підгруп щодо занамівіру в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням за різними типами вірусу грипу (тип А проти типу В) та діагнозом грипу (підтверджений грип проти підозри на грип) щодо часу до полегшення симптомів, високого ризику проти низького ризику будь-яких побічних ефектів та серйозних побічних ефектів. Внутрішньодослідницький аналіз підгруп не виявив жодних ефектів підгруп.

Не було достатньо даних для проведення інших заздалегідь визначених аналізів підгруп. До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Частка вакцинованих осіб становила від 0 % до 45,81 %. Усі дослідження охоплювали різні типи вірусу грипу, такі як H1N1, H3N2 та тип B.

Таблиця 7.9 Резюме результатів порівняння занамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на нетяжке захворювання на грип або з підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	Занамівір		
Смертність (низький ризик)[1]	Відносний ризик: 0,88 (ДІ 95% 0,34 - 2,28) На основі даних 7174 учасників 16 досліджень	0,2 на 1000	0,18 на 1000	Висока	Занамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,02 менше на 1000 (ДІ 95% на 0,13 менше – на 0,26 більше)			
Смертність (високий ризик)[2]	Відносний ризик: 0,88 (ДІ 95% 0,34 - 2,28) На основі даних 7174 учасників 16 досліджень	2,0 на 1000	1,76 на 1000	Висока	Занамівір має незначний або взагалі не впливає на смертність
		Різниця: на 0,24 менше на 1000 (ДІ 95% на 1,32 менше – на 2,56 більше)			
Госпіталізація (низький ризик)	Відносний ризик: 1,18 (ДІ 95% 0,81–1,72) На основі даних 1160 учасників 3	3 на 1000	4 на 1000	Висока[3]	Занамівір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
		Різниця: на 1 більше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше - 2 більше)			

	дослідженнях				
Госпіталізація (високий ризик)	Відносний ризик: 1,18 (ДІ 95% 0,81 - 1,72) На основі даних 1160 учасників 3 досліджень	21 на 1000	25 на 1000	Висока[4]	Занамівір має незначний або взагалі не впливає на госпіталізацію
		Різниця: на 4 більше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше - 15 більше)			
Виникнення резистентності (%)	: 0,0 (ДІ 95% 0,0 - 11,66) На основі даних 200 учасників 2 досліджень	0 на 1000	0 на 1000	Низька Через дуже серйозну неточність[5]	Занамівір може мати незначний вплив або не мати впливу взагалі щодо виникнення резистентності
		Різниця: на 0 більше на 1000 (ДІ 95% на 0 менше - на 117 більше)			
Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням	Відносний ризик: 1,05 (ДІ 95% 0,9 - 1,21) На основі даних 7257 учасників 17 досліджень	122 на 1000	128 на 1000	Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[6]	Занамівір не повинен посилювати побічні ефекти, пов'язані з лікуванням
		Різниця: на 6 більше на 1000 (ДІ 95% на 12 менше - на 26 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 7735 учасників у 19 дослідженнях	Різниця: на 2 більше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше - 6 більше)		Низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[7]	Занамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на серйозні побічні ефекти
Час до полегшення симптомів	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 6617 учасників 15 досліджень	4,9 Середнє	4,2 Середнє	Помірна Через серйозний ризик систематичної похибки[8]	Занамівір, ймовірно, не має важливий вплив на час полегшення симптомів

1. Невизначений;

2. Невизначений;

3. Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Неточність: несерйозна. Широкі довірчі інтервали;

5. Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;

6. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність сліпого методу оцінки результатів, що призводить до потенційної систематичної похибки виявлення; Непослідовність: несерйозна. Висока гетерогенність; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

7. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного відхилення у виявленні; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

8. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність сліпого методу оцінки результатів, що призводить до потенційного відхилення увиявленні.

7.2 Супутнє застосування антибіотиків пацієнтами з нетяжким підтвердженим симптоматичним грипом

7.2.1 Антибіотики

Рекомендація категорично проти

Пацієнтам із підозрою на нетяжке підтверджене інфікування вірусом грипу та низькою ймовірністю бактеріальної коінфекції ми **рекомендуємо не призначати антибіотики** (сильна рекомендація, докази низької якості).

7.2.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода

Антибіотики можуть бути використані при грипі для лікування супутньої бактеріальної інфекції або для потенційного протизапального ефекту, що виникає при застосуванні макролідних антибіотиків. Однак, систематичний огляд виявив дуже обмежені докази щодо впливу призначення антибіотиків на більшість результатів для пацієнтів з підозрою на нетяжкий або підтверджений грип та низькою ймовірністю бактеріальної інфекції.

Дуже важко сказати, чи впливають антибіотики на перебіг захворювання у пацієнтів з нетяжким грипом і низькою ймовірністю бактеріальної інфекції. Якщо такий вплив і є, то він дуже незначний, оскільки лише невелика частина пацієнтів з цієї групи переходить у важку стадію захворювання і помирає.

Інформація про побічні ефекти антибіотиків була обмеженою через невелику кількість пацієнтів у наявних прямих доказах. Однак існують непрямі дані щодо побічних ефектів антибіотиків з альтернативних джерел, включаючи велике обсерваційне дослідження, яке продемонструвало побічні ефекти від широкого застосування антибіотиків. Крім того, GDG вважає, що широке застосування антибіотиків при такій поширеній хворобі, як грип, ймовірно, призведе до появи бактерій, резистентних до антимікробних препаратів, що обмежить доступність майбутніх варіантів лікування антибіотиками бактеріальних інфекцій дихальних шляхів.

Щодо всіх інших результатів ми не маємо впевненості щодо впливу застосування антибіотиків у цій популяції.

Впевненість у доказах *Дуже низька*

Підсумок доказів щодо супутнього застосування антибіотиків для пацієнтів з нетяжкою інфекцією вірусом грипу та низькою ймовірністю бактеріальної інфекції базувався на невеликій кількості РКД.

В єдиному РКД із 107 пацієнтами, на основі якого було зроблено оцінку смертності, у жодній із груп не було зафіксовано смертей, що відповідає низькому базовому ризику смертності при нетяжкій пневмонії. З огляду на низький ризик смертності у цій групі, ми маємо високий рівень впевненості в тому, що супутнє застосування антибіотиків має незначний або взагалі не має впливу на смертність.

Ми маємо помірну впевненість у нашій оцінці побічних ефектів на основі непрямих даних щодо застосування антибіотиків при інших захворюваннях.

Для усіх інших результатів впевненість у доказах виявилася дуже низькою.

Цінності та переваги

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що майже усі добре поінформовані пацієнти з нетяжкою інфекцією вірусом грипу з низьким ризиком бактеріальної інфекції вирішили б не приймати супутні антибіотики.

Ресурси та інші міркування

Антибіотики є надзвичайно цінним клінічним ресурсом, і ГРН усвідомлювала ризик індукованої антибіотикорезистентності, спричиненої широким застосуванням антибіотиків. З огляду на високу глобальну поширеність грипу, було зазначено, що якщо антибіотики будуть рекомендовані для лікування грипу, це потенційно може призвести до дуже високого обсягу використання антибіотиків. ГРН відзначила важливість забезпечення того, щоб бактеріальні інфекції залишалися виліковними за допомогою антибіотиків, тому було висловлено рішучу перевагу уникненню супутнього застосування антибіотиків у пацієнтів з низькою ймовірністю супутньої бактеріальної інфекції.

7.2.1.2 Обґрунтування

ГРН вказала, що цільовою популяцією для цієї рекомендації є пацієнти з ризиком бактеріальної інфекції менше 20%. Існували лише невеликі, обмежені РКД щодо застосування антибіотиків для лікування цієї групи населення (клінічні експерти оцінювали, чи дійсно в дослідженнях брала участь цільова популяція).

Непрямі докази дають помірну впевненість у збільшенні побічних ефектів. Група експертів також надала великого значення ймовірності появи резистентних організмів при широкому застосуванні антибіотиків у такому поширеному захворюванні, як грип.

Для всіх інших результатів ми маємо лише докази з низьким рівнем впевненості. Загалом, ВООЗ не надає категоричних рекомендацій, коли докази критичних результатів мають лише низький рівень впевненості. Однак, згідно з рекомендаціями GRADE, коли докази низької якості вказують на користь, а докази помірної або високої якості вказують на шкоду, категоричні рекомендації можуть бути доречними. Це саме така ситуація.

Враховуючи значний ризик побічних ефектів антибіотиків та відсутність доказів, що свідчать про користь у будь-якому з результатів, що представляють інтерес, ГРН дійшла висновку, що більшість пацієнтів не вибрали б антибіотики при нетяжкому перебігу грипу з низькою ймовірністю бактеріальної інфекції.

7.2.1.3 Резюме

Докази щодо супутнього застосування антибіотиків у порівнянні з відмовою від антибіотиків були отримані на основі чотирьох РКД, в яких взяли участь 331 не госпіталізований пацієнт з підтвердженим симптоматичним грипом. В одному дослідженні брали участь діти віком від 6 місяців, а в трьох — особи віком від

18 років. У дослідженнях брали участь пацієнти з різними типами інфекцій, спричинених вірусом грипу, такими як H1N1, H3N2 та тип B.

Резюме характеристик дослідження, оцінок ризику відхилень та оцінок ефекту за результатами щодо антибіотиків у порівнянні з відсутністю антибіотиків доступне в онлайндодатку тут *[43]*.

Для пацієнтів з підтвердженим грипом без ускладнень таблиця «Резюме результатів» GRADE показує відносний та абсолютний ефект антибіотиків у порівнянні з відсутністю антибіотиків щодо результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі метааналізу або даних одного дослідження, залежно від результату. Жодне з досліджень не повідомляло про госпіталізацію або появу резистентності до антибіотиків.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Імовірність супутньої бактеріальної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку тяжкого перебігу захворювання на основі стану здоров'я порівняно з пацієнтами без ризику (вагітні/післяпологовий період, ожиріння, супутні хронічні респіраторні захворювання або імуносупресія)

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначених аналізів підгруп.

Непрямі дані дослідження щодо побічних ефектів

Докази побічних ефектів, пов'язаних з одночасним застосуванням антибіотиків, порівняно з відсутністю антибіотиків, були зібрані на основі непрямих даних одного РКД, в якому взяли участь 479 не госпіталізованих пацієнтів з інфекцією сечовивідних шляхів. До дослідження було включено пацієнтів віком від 18 до 80 років.

Таблиця 7.10 Резюме результатів порівняння антибіотиків та відсутності антибіотиків у пацієнтів з підозрою або підтвердженим нетяжким інфекційним захворюванням вірусним грипом та низькою ймовірністю бактеріальної коінфекції

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Немає антибіотика	Антибіотик		
Смертність	Відносний ризик (ДІ 95% не піддається розрахунку) На основі даних від 107 учасників 1 дослідження Спостереження протягом 5 днів	0,0	0	Низька Через серйозну неточність, серйозну непрямість[1]	Антибіотики можуть мати незначний або взагалі не мати впливу на смертність
		Різниця: на 0 менше			
Прогресування	Відносний ризик:	375 на 1000	236 на 1000	Дуже низька	Докази щодо

захворювання: повторна консультація	0,63 (ДІ 95% 0,24 - 1,71) На основі даних 37 учасників 1 дослідження Спостереження протягом 28 днів	Різниця: на 139 менше на 1000 (ДІ 95% на 285 менше - на 266 більше)		Через серйозну непрямість і надзвичайно серйозну неточність[2]	впливу антибіотиків на прогресування захворювання є дуже непевними: повторна консультація
Прогресування захворювання: розвиток пневмонії	Відносний ризик: 0,91 (ДІ 95% 0,06 – 14,19) На основі даних 141 учасника 1 дослідження Спостереження протягом 5 днів	15 на 1000	14 на 1000 Різниця: на 1 менше на 1000 (ДІ 95% на 14 менше - на 198 більше)	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність, серйозну непрямість[3]	Докази щодо впливу антибіотиків на прогресування захворювання є дуже непевними: розвиток пневмонії
Небажані явища (непрямі)[4]	Відношення шансів: 1,19 (ДІ 95% 1,09 - 1,3) На основі даних 3969 учасників 17 досліджень	242 на 1000	275 на 1000 Різниця: на 33 більше на 1000 (ДІ 95% 16 більше - 51 більше)	Помірна Через серйозну непрямість[5]	Антибіотики, ймовірно, збільшують кількість побічних ефектів
Побічні ефекти, пов'язані з досліджува ним препаратом[6]	Відносний ризик: 1,37 (ДІ 95% 0,39 - 4,83) На основі даних 107 учасників 1 дослідження Спостереження протягом 5 днів	71 на 1000	97 на 1000 Різниця: на 26 більше на 1000 (ДІ 95% на 43 менше – на 272 більше)	Низька Через серйозну непрямість, серйозну неточність[7]	Антибіотики можуть мати незначний або взагалі не мати впливу на побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним препаратом
Тривалість лихоманки, години[8]	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 161 учасника 2 досліджень	48,53 Середнє	44,56 Середнє Різниця: MD 1,99 менше (ДІ 95% на 3,95 менше - на 0,03 менше)	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність, серйозну непрямість[9]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість лихоманки є дуже непевними
Тривалість міалгії/артралгії , години	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних 15 учасників 1 дослідження Спостереження протягом 5 днів	34,2 Середнє	39 Середнє Різниця: MD 5,1 більше (ДІ 95% 19,5 менше - 29,7 більше)	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність, серйозну непрямість[10]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість міалгії/артралгії є дуже непевними
Тривалість ринореї, години[11]	Вимірюється за: шкалою: - чим нижче, тим краще На основі даних 13 учасників 1 дослідження	73,1 Середнє	59,6 Середнє Різниця: MD на 13,5 менше (ДІ 95% на 54,88 менше - 27,88 більше)	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[12]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість ринореї є дуже непевними
Тривалість кашлю, години [13]	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 159 учасників у 2 досліджень	134,07 Середнє	144,2 Середнє Різниця: MD 8,71 більше (ДІ 95% на 6,45 менше - на 23,86 більше)	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність, серйозну непрямість[14]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість кашлю є дуже непевними
Тривалість мокротиння, години[15]	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від	123,89 Середнє	130,94 Середнє Різниця: MD 8,47 більше (ДІ 95% на 2,96 більше - на 13,98	Дуже низька Через серйозний ризик	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість

	153 учасників у 2 дослідженнях	більше)		систематичн ої похибки, серйозну неточність, серйозну непрямість[16]	мокротиння є дуже непевними
Тривалість болю в горлі, години[17]	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 155 учасників у 2 дослідженнях	89,79 Середнє	96,26 Середнє	Дуже низька Через серйозний ризик систематичн ої похибки, серйозну неточність, серйозну непрямість[18]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість болю в горлі є дуже непевними
		Різниця: MD 7,7 більше (ДІ 95% на 0,4 більше - 15,01 більше)			
Тривалість загального нездужання, години[19]	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 156 учасників у 2 дослідженнях	67,32 Середнє	64,27 Середнє	Дуже низька Через серйозний ризик систематичн ої похибки, серйозну невідповідніс ть, серйозну неточність, серйозну непрямість[20]	Докази щодо впливу антибіотиків на тривалість загального нездужання є дуже непевними
		Різниця: MD 3,6 більше (ДІ 95% на 15,49 менше - 22,68 більше)			

1. *Опосередкованість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Дані лише з одного дослідження, мала кількість пацієнтів; Викривлення публікацій: несерйозне. Викривлення публікацій офіційно не оцінювалося;*
2. *Опосередкованість: серйозна. Відмінності між популяцією, що цікавить, та досліджуваною (педіатрична популяція, яка піддається ризику тяжкого перебігу захворювання); Неточність: надзвичайно серйозна. Менше 40 пацієнтів з підтвердженим грипом; Викривлення публікацій: несерйозне. Викривлення публікацій офіційно не оцінювалося;*
3. *Ризик відхилення: серйозна. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Непрямість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;*
4. *Відносні ефекти повідомляються на основі порівняння 3-денного та 7-денного застосування антибіотиків у пацієнтів з будь-якими показаннями на основі узагальнюючого огляду Curran et al. 2022. Абсолютні ефекти оцінюються на основі даних про 3- та 7-денне застосування антибіотиків з РКД Flack, 1988, проведеного серед пацієнтів з інфекцією сечовивідних шляхів у громаді. У Curran et al. 2020 не наведено даних для оцінки абсолютних ефектів, тому було обрано РКД з найбільшою вибіркою, в якому наведено корисні дані про побічні ефекти.*
5. *Опосередкованість: серйозна. Результати для n=17 РКД взяті з узагальнюючого огляду (систематичний огляд РКД з метааналізом окремих досліджень), в якому оцінюються шкода антибіотиків при поширених інфекціях. Відношення шансів відображає сукупні шанси пацієнта зазнати побічної реакції через 7 днів порівняно з 3 днями. Шкода була однаковою для різних умов та вікових груп.*
6. *Невизначено;*
7. *Опосередкованість серйозна. Відмінності між популяцією, що представляє інтерес, та досліджуваною популяцією (педіатрична популяція, що піддається ризику розвитку тяжкого захворювання).; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали. Невелика кількість пацієнтів.*

Дані лише з одного дослідження.; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;

8. *Невизначено;*
9. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Непрямість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Невелика кількість пацієнтів; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;*
10. *Опосередкованість серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: надзвичайно серйозна. Невелика кількість пацієнтів (< 20). Широкі довірчі інтервали; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;*
11. *Невизначено;*
12. *Неточність: надзвичайно серйозна. Невелика кількість пацієнтів (< 15). Широкі довірчі інтервали; Викривлення публікацій: несерйозне. Викривлення публікацій офіційно не оцінювалося.;*
13. *Невизначено;*
14. *Ризик відхилення: серйозна. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Непрямість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;*
15. *Невизначено;*
16. *Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Опосередкованість серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Невелика кількість пацієнтів; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася;*
17. *Невизначено;*
18. *Ризик відхилення серйозний. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Непрямість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Невелика кількість пацієнтів;*
19. *Невизначено;*
20. *Ризик відхилень: серйозний. Недостатнє формування послідовності/формування порівнянних груп та приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Непослідовність: серйозна. I-Squared = 60%; Непрямість: серйозна. РКД зосереджуються на імуномодулюючому ефекті антибіотиків; Неточність: серйозна. Невелика кількість пацієнтів, широкі довірчі інтервали; Упередженість публікацій: несерйозна. Упередженість публікацій офіційно не оцінювалася.*

Посилання [43-47]

8. Рекомендації для пацієнтів із тяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим)

8.1 Противірусні препарати для пацієнтів з тяжким симптоматичним грипом (підозрюваним або підтвердженим)

8.1.1 Озельтамівір

Умовна рекомендація для

Пацієнтам з підозрою або підтвердженим діагнозом на тяжке захворювання на грип **рекомендується призначати озельтамівір** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

- Лікування слід розпочати якомога раніше, протягом 2 днів від появи симптомів.
- Ця рекомендація стосується пацієнтів з новою інфекцією вірусом грипу А, пов'язаною з високою смертністю, або з невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання, навіть якщо вони не відповідають критеріям тяжкого грипу.

8.1.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу лікування озельтамівіром може скоротити тривалість госпіталізації. Чи лікування озельтамівіром пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу зменшує кількість госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) або смертність від сезонного грипу, залишається дуже невизначеним. Чи лікування озельтамівіром пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу зменшує смертність від нових вірусів грипу А, пов'язаних з високою смертністю серед інфікованих людей (зоонозні віруси грипу), залишається дуже невизначеним.

Впевненість у доказах *Низька*

Було виявлено лише одне РКД з результатом щодо смертності. Достовірність доказів була оцінена, як низька для тривалості госпіталізації та дуже низька для госпіталізації до ВІТ та смертності від сезонного грипу та нових зоонозних вірусів грипу А, пов'язаних з високою смертністю.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким грипозним вірусним інфекційним захворюванням обрали б озельтамівір.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованого альтернативного варіанту*

Прийнятність та здійсненність

Раніше ВООЗ мала рекомендації щодо застосування озельтамівіру у пацієнтів з тяжким перебігом грипозної інфекції, і це оновлення не змінює цю рекомендацію *[16],* оскільки накопичені дані продовжують свідчити про невизначеність щодо ефектів озельтамівіру.

Озельтамівір є широко доступним, переважно у вигляді генеричних препаратів, і має низьку ймовірність викликати побічні реакції. Озельтамівір включений до переліку основних лікарських засобів ВООЗ, як допоміжний лікарський засіб *[48]*. Озельтамівір є пероральним лікарським засобом і добре всмоктується при ентеральному введенні через орогастральний або назогастральний зонд.

Доступ до діагностики грипу

ГРН наголосила на важливості точної та ранньої діагностики грипу, оскільки ця рекомендація передбачає лікування протягом 2 днів після появи симптомів. Це вимагає поліпшення доступу та належного використання діагностичних тестів.

Системи охорони здоров'я повинні забезпечувати це з урахуванням конкретних умов.

8.1.1.2 Обґрунтування

Дані клінічних випробувань щодо застосування озельтамівіру у пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу є дуже обмеженими. ГРН дійшла висновку, що для тяжкої сезонної інфекції вірусом грипу пороговим значенням для застосування лікування озельтамівіром є зниження смертності на 3 випадки на 1000. Як для сезонного грипу, так і для зоонозного грипу (нові віруси грипу А, ов'язані з високою смертністю) дуже непевно, чи озельтамівір збільшує чи зменшує смертність або кількість госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії.

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування озельтамівіру при тяжкій інфекції вірусом грипу буде скорочення тривалості госпіталізації на 1 день для сезонного грипу, і дані з низьким рівнем достовірності свідчать про те, що озельтамівір скорочує тривалість госпіталізації.

Однак, у попередніх рекомендаціях ВООЗ *[16]* рекомендувалося застосовувати озельтамівір у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, і ГРН, після тривалих обговорень, не побачила необхідності змінювати напрямок рекомендацій без нових доказів протилежного. Таким чином, оскільки пацієнти з тяжким перебігом грипу мають значний ризик смерті, а ймовірність побічних ефектів мінімальна, навіть за дуже низької впевненості в доказах, ГРН вирішила, що більшість пацієнтів оберуть застосування препарату через можливість отримання користі. ГРН зазначила, що існує значний досвід застосування озельтамівіру у пацієнтів з тяжким перебігом грипу. ГРН також визнала, що

наразі проводяться дослідження противірусних препаратів при тяжкому перебігу грипу і що ця рекомендація повинна бути переглянута з появою нових даних.

8.1.1.2.1 Застосовність

Озельтамівір можна застосовувати вагітним та годуючим жінкам, а також дітям, включаючи новонароджених.

8.1.1.3 Практична інформація

8.1.1.3.1 Спосіб застосування, дозування та тривалість лікування грипу

Озельтамівір приймають **перорально** у дозі, що залежить від віку та маси тіла, як зазначено нижче. Він доступний у вигляді капсул по 30 мг, 45 мг і 75 мг, а також у вигляді порошку для розчинення в роті.

Таблиця 8.1 Дозування озельтамівіру для лікування

Вік	**Маса тіла**	**Доза та тривалість прийому озельтамівіру для лікування грипу**
Дорослі та особи віком від 13 років старше	> 40 кг	75 мг двічі на день 5 днів*
Діти від 1 року до 13 років	від 10 кг до 15 кг	30 мг двічі на день 5 днів*
	> 15 кг до 23 кг	45 мг двічі на день 5 днів*
	> 23 кг до 40 кг	60 мг двічі на день 5 днів*
	>40 кг	75 мг двічі на день 5 днів*
Діти до 1 року		3 мг/кг двічі на день 5 днів*

Лікування слід розпочинати якомога раніше, протягом 2 днів після появи симптомів.

* Більш тривале лікування озельтамівіром можна розглядати у випадках тяжкої інфекції вірусом грипу, включаючи зоонозний грип, а також у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Балоксавір може розглядатися як альтернатива озельтамівіру, якщо останній недоступний (непрямі дані щодо нетяжкого сезонного грипу, дуже низька впевненість).

8.1.1.3.2 Коригування дози при нирковій недостатності – лікування грипу

Рекомендується коригування дози для дорослих та осіб віком від 13 років із помірною або тяжкою нирковою недостатністю, як зазначено нижче:

Таблиця 8.2 Дозування озельтамівіру для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза озельтамівіру для лікування грипу
> 60	75 мг двічі на день
> 30 до 60	30 мг двічі на день
> 10 до 30	30 мг один раз на день
≤ 10	Не рекомендується. Даних немає
Пацієнти на гемодіалізі	30 мг після кожного сеансу гемодіалізу
Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі	30 мг одноразово

Немає достатніх клінічних даних щодо застосування препарату у дітей віком до 13 років з нирковою недостатністю, щоб можна було надати будь-які рекомендації щодо дозування.

8.1.1.3.3 Інші міркування

Вагі**тність:** Спостережні дослідження застосування озельтамівіру під час вагітності (більше 1000 випадків впливу препарату протягом першого триместру) свідчать про те, що він є безпечним під час вагітності і не спричиняє вад розвитку або токсичного впливу на плід/новонародженого. Вагітним жінкам можна призначати озельтамівір, якщо потенційна користь від застосування препарату перевищує потенційний ризик шкоди для жінки або її дитини *[34]*.

Лакт**ація:** Інформація обмежена. Виробник рекомендує застосовувати озельтамівір у випадках, коли є очевидні потенційні переваги для матерів, які годують груддю.

Введення: Озельтамівір можна вводити ентерально через орогастральну або назогастральну трубку інтубованим пацієнтам, він добре всмоктується, але протипоказаний пацієнтам з порушенням всмоктування, шлунковою атонією, кишковою непрохідністю або шлунковокишковою кровотечею.

Фармакокінетика: У резюме виробника щодо характеристик продукту містяться додаткові відомості про дослідження на тваринах, фармакокінетику та взаємодію з іншими лікарськими засобами *[34]*.

8.1.1.4 Резюме

Докази щодо порівняння озельтамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані в результаті 2 РКД, в яких взяли участь 104 пацієнти з тяжкими захворюваннями (дослідження надали пряме порівняння будь-яких результатів, що представляли інтерес). В одному дослідженні брали участь пацієнти дитячого віку (0–9 років), а в іншому — дорослі (18+ років). До досліджень не залучали пацієнтів із зоонозним грипом. Стан вакцинації проти

вірусу грипу не повідомлявся. До одного дослідження було залучено пацієнтів із змішаними типами інфекцій вірусу грипу, такими як H1N1, H3N2 та тип B. У одному дослідженні щодо типів вірусів грипу не повідомлялися. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для озельтамівіру, що використовуються тут, були опубліковані. *[18]*

Для пацієнтів з тяжким грипом таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти озельтамівіру в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначеного аналізу підгруп.

Таблиця 8.3 Резюме результатів порівняння озельтамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке інфікування вірусом грипу або підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	**Озельтамівір**		
Смертність (сезонний грип)	Відносний ризик: 0,53 (ДІ 95% 0,07–4,24) На основі даних 74 учасників 1 дослідження	30 на 1000	16 на 1000	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[1]	Чи знижує озельтамівір смертність, дуже невизначено
		Різниця: на 14 менше на 1000 (ДІ 95% на 28 менше – на 97 більше)			
Смертність (зоонозний грип)	Відносний ризик: 0,53 (ДІ 95% 0,07 - 4,24)	387 на 1000	205 на 1000	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[2]	Чи знижує озельтамівір смертність, дуже сумнівно
		Різниця: на 182 менше на 1000 (ДІ 95% на 360 менше - на 613 більше)			
Госпіталізація до ВІТ	Різниця в ризику: 0,02 (ДІ 95% -0,09 - 0,12)	Різниця: на 15,0 більше на 1000 (ДІ 95% 89,0 менше - 118,0 більше)		Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну неточність[3]	Чи зменшує озельтамівір кількість госпіталізацій до ВІТ, дуже непевно
Тривалість госпіталізації	Вимірюється за: шкалою: - нижче краще На основі даних від 104 учасників у 2 дослідженнях	5,00 Середнє	3,37 Середнє	Низька Через серйозну неточність, серйозний ризик	Озельтамівір може скоротити тривалість госпіталізації
		Різниця: MD на 1,63 нижче (ДІ 95% 2,81 нижче - 0,45 нижче)			

			систематичної похибки[4]	

1. Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали;

2. Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;

3. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційної систематичної похибки виявлення; Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів.

8.1.2 Перамівір

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип **не рекомендується призначати перамівір** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

8.1.2.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу, спричиненою сезонним грипом, лікування перамівіром може скоротити тривалість госпіталізації. Чи лікування перамівіром пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу, спричиненою сезонним грипом, зменшує кількість госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії або смертність, є дуже невизначеним. Чи лікування перамівіром пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу, спричиненою зоонозним грипом (нові віруси грипу А, пов'язані з високою смертністю), зменшує смертність, також є невідомо.

Впевненість у доказах *Низька*

Було виявлено лише одне РКД. Достовірність доказів була оцінена, як низька для тривалості госпіталізації та дуже низька для госпіталізації в ВІТ та смертності від сезонного грипу.

Впевненість у доказах була оцінена, як дуже низька щодо смертності від зоонозного грипу.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким захворюванням грипом вирішать не застосовувати перамівір.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Перамівір — це препарат для внутрішньовенного введення, який не є широко доступним і коштує дорожче, ніж пероральні противірусні засоби. Віруси грипу, резистентні до озельтамівіру, зазвичай резистентні і до перамівіру.

ГРН дійшла висновку, що перамівір може бути варіантом для пацієнтів із тяжкою інфекцією грипу, які мають протипоказання до перорального або ентерального противірусного лікування (наприклад, мальабсорбція, шлункова стаза, кишкова непрохідність, шлунковокишкова кровотеча).

Оптимальна тривалість лікування перамівіром пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу невідома.

8.1.2.2 Обґрунтування

Дані клінічних випробувань щодо застосування перамівіру у пацієнтів з тяжкою інфекцією грипу є дуже обмеженими. ГРН дійшла висновку, що для тяжкої інфекції вірусом грипу пороговим значенням для застосування лікування перамівіром є зниження смертності на 0,3 %. Як для тяжкого сезонного грипу, так і для зоонозного грипу (нові віруси грипу А, пов'язані з високою смертністю), ГРН зазначила, що докази щодо того, чи збільшує або зменшує перамівір смертність, є непевними.

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування терапії перамівіром при тяжкій інфекції вірусом грипу буде скорочення тривалості госпіталізації на 1 день у разі сезонного грипу. Оцінений ефект терапії перамівіром на тривалість госпіталізації становив 1,73 дні менше, з нижньою межею 95% ДІ 0,13 дні менше і верхньою межею 3,33 дні, що вважається низьким рівнем впевненості.

Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не вибрали б лікування перамівіром. Була надана умовна рекомендація проти застосування лікування перамівіром через можливість того, що перамівір може скоротити тривалість госпіталізації, та невизначеність щодо того, чи перамівір збільшує чи зменшує смертність. ГРН дійсно вважала, що перамівір може бути варіантом для пацієнтів із тяжким грипом, які мають протипоказання до перорального або ентерального антивірусного лікування (наприклад, мальабсорбція, шлункова стаза, кишкова непрохідність, шлунково-кишкова кровотеча).

8.1.2.3 Резюме

Докази щодо порівняння перамівіру з плацебо або стандартним лікуванням були отримані на основі 1 РКД, в якому взяли участь 114 пацієнтів з тяжкими захворюваннями (дослідження надали пряме порівняння для будь-яких результатів, що представляють інтерес). У дослідженні взяли участь пацієнти віком від 11 років, середній вік яких становив 42,58 року. У дослідженнях не брали участь пацієнтів із зоонозним грипом. Частка пацієнтів, які отримали

вакцину проти вірусу грипу, становила 4,96 %. До дослідження були включені пацієнти з різними типами інфекцій вірусу грипу, такими як H1N1, H3N2 та тип B. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для перамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[18]*.

Для пацієнтів з тяжким перебігом грипу в таблиці «Підсумок результатів» GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти перамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції
- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Таблиця 8.4 Резюме результатів порівняння перамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	**Перамівір**		
Смертність (сезонний грип)	Відносний ризик: 0,4 (ДІ 95% 0,03 - 4,72) На основі даних 114 учасників 1 дослідження	30 на 1000	12 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик відхилення, надзвичайно серйозна неточність[1]	Чи зменшує перамівір смертність, дуже невизначено
		Різниця: на 18 менше на 1000 (ДІ 95% на 29 менше - на 112 більше)			
Смертність (зоонозний грип)	Відносний ризик: 0,4 (ДІ 95% 0,03 – 4,72)	387 на 1000	155 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик відхилення, надзвичайно серйозна неточність[2]	Чи зменшує перамівір смертність, дуже невизначено
		Різниця: на 232 менше на 1000 (ДІ 95% на 375 менше - на 613 більше)			
Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії	Різниця ризиків: 0,03 (ДІ 95% - 0,1 - 0,04)	Різниця: на 29,0 менше на 1000 (ДІ 95% на 97,0 менше - на 40,0 більше)		Дуже низька Через серйозний ризик систематичної помилки, дуже серйозна неточність[3]	Чи зменшує перамівір кількість госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії, дуже невизначено
Тривалість госпіталізації	Вимірюється за: шкалою: - нижче, краще Непрямі докази Спостереження	5,00 Середнє	3,27 Середнє	Низька Через серйозну неточність, серйозний ризик відхилення[4]	Перамівір може скоротити тривалість госпіталізації
		Різниця: MD 1,73 нижча (ДІ 95% 3,33 нижча - 0,13 нижча)			

1. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
2. *Ризик відхилення серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
3. *Ризик відхилення серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
4. *Ризик відхилення: серйозний. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.*

8.1.3 Занамівір

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип ми **рекомендуємо не призначати занамівір** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

8.1.3.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з тяжкою інфекцією сезонного грипу, дуже непевно, чи лікування занамівіром скорочує тривалість госпіталізації, перебування в реанімаційному відділенні або смертність. Також дуже непевно, чи лікування занамівіром пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом зоонозного грипу, (нові віруси грипу А, пов'язані з високою смертністю), скорочує смертність.

Впевненість у доказах *Низька*

Впевненість у доказовості була оцінена, як низька для тривалості госпіталізації через сезонний грип і як дуже низька для перебування у ВІТ та смертності. Впевненість у доказовості була оцінена, як дуже низька щодо смертності через зоонозний грип нових вірусів грипу А, пов'язаних з високою смертністю. Прямих порівнянь занамівіру з плацебо не було. Непрямі порівняння надали докази щодо занамівіру у порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням.

Цінності та переваги *Істотної мінливості не очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким перебігом грипу вирішили б не застосовувати занамівір.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Занамівір для інгаляцій — це порошковий препарат для інгаляцій, який необхідно застосовувати за допомогою інгалятора. Маленькі діти та люди похилого віку можуть не бути здатними правильно вдихати занамівір у дихальні шляхи. Пацієнти з хронічними захворюваннями легень повинні уникати інгаляційного занамівіру через підвищений ризик бронхоспазму. Виробник рекомендує НЕ готувати занамівір у вигляді розчину для введення за допомогою небулайзера або апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ), а інгаляційний порошок застосовувати виключно за допомогою наданого пристрою. Це пов'язано з ризиком засмічення пристроїв для подачі кисню лактозою, що міститься у складі препарату *[49]*.

Внутрішньовенний занамівір доступний у невеликій кількості країн. Внутрішньовенний занамівір не слід вводити за допомогою небулайзера інтубованим пацієнтам.

8.1.3.2 Обґрунтування

Докази того, що занамівір знижує смертність, були визнані дуже малоймовірними.

Вплив лікування занамівіром на госпіталізацію до ВІТ та тривалість госпіталізації не вдалося оцінити.

Якщо висновки GDG щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не обрали б лікування занамівіром. Була надана умовна рекомендація проти застосування лікування занамівіром через невизначеність щодо того, чи занамівір збільшує чи зменшує смертність, а також через відсутність даних про те, чи занамівір зменшує кількість госпіталізацій до ВІТ або тривалість госпіталізації.

8.1.3.3 Підсумок

Прямих порівнянь занамівіру з плацебо не було. Непрямі порівняння надали докази щодо занамівіру в порівнянні з плацебо або стандартним лікуванням. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для занамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[18]*.

Для пацієнтів з тяжким перебігом грипу в таблиці «Підсумок результатів» GRADE наведено відносні та абсолютні ефекти занамівіру порівняно з плацебо або стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила чотири заздалегідь визначені аналізи підгруп:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу
- Підтверджена інфекція проти підозрюваної інфекції

- Вік: діти < 2 років, діти проти дорослих та підлітки проти літніх людей (≥ 65 років)
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату проти пацієнтів без такого ризику

Не було достатньо даних для проведення заздалегідь визначених аналізів підгруп.

Таблиця 8.5 Резюме результатів порівняння занамівіру та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування / плацебо	**Занамівір**		
Смертність (сезонний грип)	Відносний ризик: 0,58 (ДІ 95% 0,06 - 5,29)	30 на 1000	17 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, надзвичайно серйозну неточність[1]	Чи зменшує занамівір смертність, дуже непевно
		Різниця: на 13 менше на 1000 (ДІ 95% на 28 менше – на 129 більше)			
Смертність (зоонозний грип)	Відносний ризик: 0,58 (ДІ 95% 0,06 - 5,29)	387 на 1000	224 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, надзвичайно серйозну неточність[2]	Чи зменшує занамівір смертність, дуже невизначено
		Різниця: на 163 менше на 1000 (ДІ 95% на 364 менше - на 613 більше)			
Госпіталізація до ВІТ	Дані РКД відсутні (ДІ 95% не обчислюється)				Чи зменшує занамівір кількість госпіталізацій до ВІТ, залишається дуже невизначеним
Тривалість госпіталізації	Відсутність даних РКД				Чи зменшує занамівір тривалість госпіталізації, дуже сумнівно

1. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
2. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє приховування розподілу під час процесу рандомізації, що призводить до потенційної систематичної похибки відбору; Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
3. *Невизначено.*

8.2 Додаткова імуномодулююча терапія для пацієнтів з тяжким перебігом грипу (підтвердженим)

Додаткова імуномодулююча терапія проти відсутності імуномодулюючої терапії. Детальні відомості про систематичний огляд див. у *[19]*.

8.2.1 Кортикостероїди

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип **не рекомендується призначати кортикостероїди** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).
• Існує ймовірність значної користі від лікування кортикостероїдами, особливо у випадках, коли клінічний діагноз збігається з ГРДС.

8.2.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь і шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з тяжким перебігом грипозної інфекції невідомо, чи має застосування кортикостероїдів для допоміжної імуномодулюючої терапії будь-який вплив на тривалість госпіталізації, госпіталізацію до ВІТ, ШВЛ, внутрішньолікарняні інфекції або летальність.

Кортикостероїди, можливо, знижують смертність на пізній стадії ГРДС, відомого ускладнення важкої інфекції грипу, але у клінічних дослідженнях на пацієнтах з ГРДС, спричиненим вірусом грипу, прямих доказів цього виявлено не було.

Переглянуті докази продемонстрували дуже низьку впевненість щодо того, чи викликають кортикостероїди побічні ефекти. Однак, ГРН зазначила, що кортикостероїди пов'язані з побічними ефектами, включаючи надниркову недостатність, гіперглікемію, імуносупресію та аваскулярний некроз суглобів, які можуть виникати при застосуванні високих кумулятивних доз*[50]*.

Впевненість у доказах *Низька*

Не було проведено жодних РКД щодо застосування кортикостероїдів для допоміжної імуномодулюючої терапії тяжкої інфекції, спричиненої вірусом грипу. Підсумок доказів базувався на систематичному огляді спостережних досліджень у пацієнтів з тяжким грипом (прямі докази) та на метааналізі клінічних випробувань при ГРДС. Впевненість у доказах була оцінена, як дуже низька щодо тривалості госпіталізації, госпіталізації до ВІТ, ШВЛ, внутрішньолікарняних інфекцій та смертності на основі прямих доказів при тяжкому грипі. Впевненість у доказах була оцінена, як низька щодо смертності на основі непрямих доказів при ГРДС.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з тяжким вірусним

інфекційним захворюванням вирішать не застосовувати кортикостероїди для допоміжної імуномодулюючої терапії.

Ресурси та інші міркування *Важливих проблем із рекомендованою альтернативою немає*

Прийнятність та здійсненність

Кортикостероїди є широко доступними і застосовуються для допоміжної імуномодулюючої терапії пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Кортикостероїди випускаються у вигляді пероральних та внутрішньовенних форм лікарських засобів. Оптимальна доза, тривалість та час початку застосування кортикостероїдів для допоміжної імуномодулюючої терапії важкої інфекції вірусом грипу невідомі.

8.2.1.2 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що для тяжкої інфекції грипу пороговим значенням для застосування кортикостероїдів, як допоміжної імуномодулюючої терапії буде зниження смертності на 0,3 %, а пороговим значенням для застосування кортикостероїдів, як допоміжної імуномодулюючої терапії буде скорочення тривалості госпіталізації на 1 день.

На основі прямих даних, отриманих в результаті спостережних досліджень, дуже важко визначити, чи збільшують або зменшують кортикостероїди, як засіб лікування важкої форми грипу, тривалість перебування в лікарні, кількість випадків госпіталізації до ВІТ, кількість випадків ШВЛ, кількість випадків внутрішньолікарняних інфекцій та смертність. Однак, на основі непрямих даних, оцінка ефекту користі від можливого лікування кортикостероїдами пацієнтів з ГРДС становила 8%, з нижньою межею 2,2 і верхньою межею 12,5%.

ГРН зробила висновок, що більшість пацієнтів відмовляться від втручання, якщо існує висока невизначеність щодо будь-якої користі, як це було продемонстровано на прикладі кортикостероїдів, як допоміжної терапії. Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не вибрали б кортикостероїди, як допоміжну імуномодулюючу терапію при тяжкому перебігу грипозної інфекції. Була зроблена умовна рекомендація проти застосування кортикостероїдів через відсутність прямих даних клінічних випробувань та невизначеність щодо того, чи кортикостероїди збільшують або зменшують тривалість перебування в лікарні, кількість госпіталізацій до ВІТ, кількість випадків ШВЛ та кількість внутрішньолікарняних інфекцій. Вплив на смертність також залишається невизначеним через дуже низьку якість прямих доказів, незважаючи на можливу користь кортикостероїдів щодо смертності за даними непрямих досліджень щодо ГРДС. ГРН зазначила, що тривають клінічні випробування щодо важкої інфекції грипу з метою оцінки кортикостероїдів, як лікування і ці результати повинні бути враховані при подальшому оновленні цієї рекомендації.

Умовна рекомендація відображає дуже низьку впевненість у достовірності доказів та визнання того, що цінності та уподобання пацієнтів будуть різнитися,

і що деякі з них можуть вирішити пройти лікування, якщо залишається можливість отримання значної користі, як це може бути у випадку деяких пацієнтів з ARDS або тяжкою пневмонією.

8.2.1.3 Резюме

Систематичний огляд РКД (непрямі докази з COVID-19 та ARDS, не пов'язаного з COVID-19) *[51]*. Спеціально для цієї ГРН було замовлено оновлений систематичний огляд РКД *[19]*.

Систематичний огляд даних спостережень *[50]*.

Таблиця 8.6 Підсумок результатів порівняння системних кортикостероїдів та відсутності системних кортикостероїдів у пацієнтів з підозрою на тяжке інфікування вірусом грипу або підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Без системних кортикостероїдів	**Системні кортикостероїди**		
Смертність (спостереження, не скоригований d)[1] 30 днів	Відношення шансів: 4,79 (ДІ 95% 2,35 - 9,79) На основі даних від 1006 учасників 10 досліджень[2]	70 на 1000	209 на 1000	Дуже низька	Ми не впевнені, чи системні кортикостероїди збільшують або зменшують смертність
		Різниця: на 139 більше на 1000 (ДІ 95% на 90 більше - на 197 більше)			
Смертність (спостереження, (скоригований) 30 днів	Відношення шансів: 2,23 (ДІ 95% 1,54 - 3,24) На основі даних 1206 учасників 5 досліджень[4]	70 за 1000	144 за 1000	Дуже низька Через дуже серйозний ризик систематичної похибки показань та серйозна невідповідність (різні визначення смертності)[5]	Ми не впевнені, чи системні кортикостероїди збільшують або зменшують смертність
		Різниця: на 74 більше на 1000 (ДІ 95% на 34 більше - на 126 більше)			
Смертність (АРДС, РКД, непрямий)	Відносний ризик: 0,82 (ДІ 95% 0,72 - 0,95) На основі даних 2740 учасників 16 досліджень[6]	446 на 1000	366 на 1000	Низька Через серйозну непрямість[7]	Кортикостероїди можуть знижувати смертність
		Різниця: на 80 менше на 1000 (ДІ 95% 125 менше - 22 менше)			
Смертність (зоонозна) 30 днів	Відношення шансів: 2,23 (ДІ 95% 1,54 - 3,24) На основі даних 1206 учасників 5 досліджень[8]	386 на 1000	584 на 1000	Дуже низька Через дуже серйозний ризик систематичної похибки показань та серйозна невідповідність (різні визначення смертності)[9]	Ми не впевнені, чи системні кортикостероїди збільшують або зменшують смертність
		Різниця: на 198 більше на 1000 (ДІ 95% на 106 більше - на 285 більше)			
Механічна вентиляція (спостереження, найнижча оцінка)[10]	Відношення шансів: 1,78 (ДІ 95% 1,35–2,35) На основі даних 4364 учасників 4 досліджень	418 на 1000	561 на 1000	Дуже низька Через дуже серйозний ризик систематичної похибки, серйозна неточність[11]	Ми дуже не впевнені, чи є ефект систематичного застосування кортикостероїдів при ШВЛ
		Різниця: менше на 1000			
Госпіталізація до ВІТ (спостереження)	Відношення шансів: 5,13 (ДІ 95% 4,26 - 6,17) На основі даних 2141 учасника 1 дослідження	260 на 1000	643 на 1000	Дуже низька Через серйозну неточність, дуже серйозний ризик систематичної похибки[12]	Ми дуже не впевнені, чи є ефект систематичного застосування кортикостероїдів
		Різниця: на 383 більше на 1000 (ДІ 95% на 339 більше - на 424 більше)			

					при госпіталізації до ВІТ
Несприятливі події (інфекція, набута в лікарні)	Відношення шансів: 2,74 (ДІ 95% 1,51 - 4,95) На основі даних 6114 учасників 7 досліджень[13]	72 на 1000	175 на 1000	Дуже низька Через високий ризик індикаційної систематичної похибки та клінічної/статистичної гетерогенності[14]	Ми не впевнені, чи системні кортикостероїди збільшують або зменшують побічні ефекти (госпітальні інфекції)
		Різниця: на 103 більше на 1000 (ДІ 95% на 33 більше - на 205 більше)			
Механічна вентиляція легенів (спостереження, найвища оцінка)[15]	Відношення шансів: 11,29 (ДІ 95% 8,25 - 15,44) На основі даних 4364 учасників 4 досліджень	418 за 1000	890 за 1000	Дуже низька Через дуже серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність	Ми не маємо впевненості щодо впливу систематичного застосування кортикостероїдів на ШВЛ
		Різниця: менше на 1000			
Тривалість перебування в лікарні (АРДС, РКД, непрямий)	Вимірюється за: шкалою днів: - нижче краще На основі даних від 344 учасників у 4 дослідженнях[16]	26,4 Медіана	18,3 Медіана	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну непрямість[17]	Ми дуже не впевнені в впливі системних кортикостероїдів на тривалість перебування в лікарні
		Різниця: MD на 8,1 нижче (ДІ 95% на 12,98 нижче - на 3,12 нижче)			

1. *Невизначено;*
2. *Підтверджуючі посилання [52];*
3. *Ризик відхилення: дуже серйозний. Високий ризик систематичної похибки щодо показань; Непослідовність: серйозна. У деяких дослідженнях були представлені некориговані оцінки відношення шансів щодо смертності, а визначення смертності варіювалося в різних дослідженнях;*
4. *Систематичний огляд. Базовий рівень/компаратор Контрольна група, що використовувалася для втручання. Довідкові посилання [52];*
5. *Ризик відхилення: дуже серйозний. Несумісність: серйозна;*
6. *Систематичний огляд. Базовий рівень/компаратор Дослідження відсутні. Підтверджуючі посилання [51];*
7. *Непрямість: серйозна. Відмінності між популяцією, що цікавить, та досліджуваною; непрямі докази від COVID-19 та не-COVID-19 ARDS, застосовані до популяцій з грипом;*
8. *Систематичний огляд. Базовий рівень/компаратор Контрольна група, що використовувалася для втручання. Довідкові посилання [52];*
9. *Ризик відхилення:: дуже серйозний. Непослідовність: серйозна;*
10. *Невизначений;*
11. *Ризик систематичної похибки: дуже серйозний. Високий ризик систематичної похибки щодо показань; Неточність: серйозна. У всіх дослідженнях використовувалися некориговані відносні шанси;*
12. *Ризик систематичної похибки: дуже серйозний. Високий ризик систематичної похибки щодо показань; Неточність: серйозна. Дані лише з одного дослідження;*
13. *Систематичний огляд. Базовий рівень/компаратор Контрольна група, що використовувалася для втручання. Підтверджуючі посилання [52];*
14. *Ризик відхилення: дуже серйозний. Непослідовність: серйозна. (у деяких дослідженнях були представлені некориговані оцінки відношення шансів для внутрішньолікарняних інфекцій, а визначення внутрішньолікарняних інфекцій у різних дослідженнях відрізнялися);*
15. *Оцінки не можна було об'єднати, тому вони представлені у вигляді діапазонів витягнутих коефіцієнтів шансів;*

16. *Систематичний огляд. Базовий рівень/компаратор Контрольна група, що використовувалася для втручання. Довідкові посилання [51];*
17. *Ризик відхилення: серйозний. Опосередкованість: дуже серйозна.*

Посилання [52-54]

8.2.2 Макроліди

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип ми **рекомендуємо не призначати макроліди** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

- ГРН зазначає, що це рекомендація щодо застосування макролідних антибіотиків, як імуномодулюючої терапії при тяжкій інфекції вірусом грипу. Вона не стосується застосування макролідних антибіотиків, як терапії бактеріальної коінфекції у разі підозри на тяжкий грип або у випадку підтвердженого тяжкого грипу.

8.2.2.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з тяжкою інфекцією грипу дуже непевно, чи лікування макролідними антибіотиками збільшує або зменшує тривалість госпіталізації, смертність або побічні ефекти.

Лікування макролідами, включаючи азитроміцин, пов'язують із подовженням реполяризації серця та інтервалу QT, що створює ризик розвитку серцевої аритмії та *піруетної тахікардії [55]*.

ГРН зазначила, що ВООЗ надала рекомендації щодо раціонального використання антибактеріальних лікарських засобів та обмеження їх застосування до випадків, коли вони можуть мати клінічну користь. Важливо, що ВООЗ класифікувала макролідні антибіотики азитроміцин та еритроміцин, як антибіотики, що потребують пильного спостереження. Антибіотики категорії «Watch» — це антибіотики широкого спектру дії, які, як правило, мають вищу вартість і рекомендуються лише як першочерговий вибір для пацієнтів із більш тяжкими клінічними проявами або для інфекцій, збудники яких, ймовірно, є резистентними [*56]*.

Впевненість у доказах *Дуже низька*

Впевненість у доказах, заснована на одному невеликому дослідженні з 50 учасниками, була оцінена, як дуже низька щодо тривалості госпіталізації, смертності та побічних ефектів.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей*

не очікується

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким вірусним грипом вирішать не застосовувати макролідні антибіотики, як допоміжну імуномодулюючу терапію.

Рекомендація проти застосування відображає високу цінність уникнення лікування, коли існує висока невизначеність щодо будь-якої користі. Умовна рекомендація відображає дуже низьку впевненість у доказах та визнання того, що цінності та уподобання пацієнтів будуть різнитися, і що деякі з них можуть вирішити пройти лікування, коли залишається можливість отримання значної користі.

Ресурси та інші міркування *Важливі негативні аспекти*

Прийнятність та здійсненність

Макролідні антибіотики для перорального застосування широко доступні в усьому світі. Макролідні антибіотики для внутрішньовенного застосування можуть бути не так широко доступні.

UHY зазначила, що ВООЗ надала рекомендації щодо раціонального використання антибіотиків та обмеження їх застосування до випадків, коли вони можуть мати клінічну користь.

8.2.2.2 Обґрунтування

UHY зробила висновок, що для важкої інфекції вірусом грипу мінімально важливою різницею або порогом для зниження смертності при додатковій терапії буде зниження смертності на 0,3% та скорочення тривалості госпіталізації на 1 день.

ГРН зробила висновок, що більшість пацієнтів відмовляться від втручання, якщо існує висока невизначеність щодо будь-якої користі, як це було продемонстровано на прикладі макролідних антибіотиків, як допоміжної терапії. Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не вибрали б макроліди для допоміжної терапії при тяжкій інфекції вірусом грипу. Була зроблена умовна рекомендація проти використання макролідів через невизначеність щодо того, чи макроліди можуть збільшити або зменшити тривалість перебування в лікарні, кількість госпіталізацій до ВІТ або смертність.

Умовна рекомендація відображає дуже низьку впевненість у достовірності доказів та визнання того, що цінності та уподобання пацієнтів будуть різнитися, і що деякі з них можуть вирішити пройти лікування, якщо залишається можливість отримати значну користь.

8.2.2.3 Резюме

Для цієї ГРН було спеціально замовлено систематичний огляд РКД *[19]*.

Таблиця 8.7 Резюме результатів порівняння макролідів та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат Часовий проміжок	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування	**Макроліди**		
Смертність	Відносний ризик (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 50 учасників 1 дослідження	30 на 1000	на 1000	Дуже низька	Було занадто мало тих, хто пережив смертність, щоб визначити, чи макроліди мали значення
		Різниця: менше на 1000			
Смертність (зоонозна)	Відносний ризик (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 50 учасників 1 дослідження	387 на 1000	на 1000	Дуже низька	Кількість випадків смертності була занадто малою, щоб визначити, чи мали макроліди вплив на результат
		Різниця: менше на 1000			
Побічні ефекти	Відносний ризик: 1,13 (ДІ 95% 0,52 - 2,44) На основі даних 50 учасників 1 дослідження	320 на 1000	362 на 1000	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[1]	Ми не впевнені, чи макроліди збільшують чи зменшують побічні ефекти
		Різниця: на 42 більше на 1000 (ДІ 95% на 154 менше - на 461 більше)			
Тривалість перебування в лікарні	Вимірюється за: шкалою днів: - високий краще На основі даних від 50 учасників 1 дослідження	4,8 Медіана	4,5 Медіана	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[2]	Ми не впевнені, чи макроліди збільшують чи зменшують тривалість перебування в лікарні
		Різниця: MD 0,3 нижче (ДІ 95% на 1,4 нижче – на 0,8 вище)			

1. Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів, дані лише з одного дослідження;

2. Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів, дані лише з одного дослідження.

Посилання [57]

8.2.3 Інгібітори mTOR

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом **не рекомендується призначати інгібітори mTOR** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

8.2.3.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу, спричиненою сезонним грипом, дуже непевно, чи лікування інгібіторами mTOR (mammalian target of rapamycin) знижує смертність або побічні ефекти, включаючи пневмонію, пов'язану з ШВЛ.

Впевненість у доказах *Дуже низька*

Впевненість доказів, заснована на одному невеликому дослідженні з 38 пацієнтами, була оцінена як дуже низька для смертності та побічних ефектів, таких як пневмонія, пов'язана з ШВЛ. Даних щодо інших результатів немає.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким перебігом грипозної інфекції вирішили б не застосовувати інгібітор mTOR для допоміжної імуномодулюючої терапії.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Інгібітори mTOR — це пероральні препарати, що застосовуються для лікування раку, аутоімунних захворювань та для запобігання відторгненню трансплантатів нирок, і можуть бути недоступними в багатьох юрисдикціях або лікарнях.

8.2.3.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що для тяжкої інфекції вірусом грипу MID або порогове значення для зниження смертності при додатковій терапії становитиме зниження смертності на 0,3% та скорочення тривалості госпіталізації на 1 день.

ГРН зробила висновок, що більшість пацієнтів відмовляться від втручання, якщо існує висока невизначеність щодо будь-якої користі, як це було продемонстровано на прикладі інгібіторів mTOR, як допоміжної терапії.

Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не обрали б інгібітори mTOR для допоміжної імуномодулюючої терапії тяжкої інфекції вірусом грипу. Була зроблена умовна рекомендація проти використання інгібіторів mTOR через дуже низьку впевненість у доказовій базі щодо того, що інгібітори mTOR збільшують або зменшують смертність або побічні ефекти, такі як пневмонія, пов'язана з ШВЛ.

8.2.3.3 Підсумок

Для цієї ГРН було спеціально замовлено систематичний огляд РКД *[19]*.

Таблиця 8.8 Резюме результатів порівняння інгібіторів mTOR та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне лікування	mTOR інгібітори		
Смертність	Відносний ризик:			Дуже низька	Ми не впевнені, чи

	0,38 (ДІ 95% 0,12–1,2) На основі даних 38 учасників 1 дослідження	421 на 1000	160 на 1000 Різниця: на 261 менше на 1000 (ДІ 95% на 370 менше – на 84 більше)	Через надзвичайно серйозну неточність[1]	інгібітори mTOR збільшують чи зменшують смертність
Небажані явища (вентилятор-асоційована пневмонія)	Відносний ризик: 0,5 (ДІ 95% 0,15 - 1,71) На основі даних 38 учасників 1 дослідження	316 на 1000	158 на 1000 Різниця: на 158 менше на 1000 (ДІ 95% на 269 менше – на 224 більше)	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[2]	Ми не впевнені, чи інгібітори mTOR збільшують або зменшують побічні ефекти (вентилятор-асоційована пневмонія)

1. *Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів, дані лише з одного дослідження;*
2. *Неточність: надзвичайно серйозна. Невелика кількість пацієнтів, широкі довірчі інтервали, дані лише з одного дослідження.*

Посилання [58]

8.2.4 НПЗЗ

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом **не рекомендується призначати НПЗЗ** (умовна рекомендація, докази дуже низької якості).

- ГРН зазначила, що НПЗЗ можуть застосовуватися для симптоматичного лікування (тобто для зниження температури, знеболювання) у пацієнтів з інфекцією вірусом грипу, хоча слід дотримуватися обережності у пацієнтів з тяжким перебігом грипу, оскільки інші ускладнення можуть унеможливити їх застосування.

8.2.4.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

У пацієнтів з тяжкою інфекцією грипу дуже непевно, чи лікування НПЗЗ скорочує тривалість госпіталізації, перебування в реанімаційному відділенні або смертність. Не було прямих доказів впливу НПЗЗ на побічні ефекти.

Впевненість у доказах *Дуже низька*

Достовірність доказів, заснованих на одному дослідженні з 120 учасниками, була оцінена,як дуже низька щодо тривалості госпіталізації, госпіталізації до ВІТ та смертності.

Цінності та уподобання *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким вірусним

грипом вирішать не застосовувати НПЗЗ для допоміжної імуномодулюючої терапії.

Рекомендація проти застосування відображає високу цінність уникнення лікування, коли існує висока невизначеність або відсутність будь-якої користі. Умовна рекомендація відображає дуже низьку впевненість у доказах та визнання того, що цінності та переваги будуть відрізнятися серед пацієнтів, і що деякі можуть вирішити пройти лікування, якщо залишається можливість отримання значної користі.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованої альтернативи*

Прийнятність та здійсненність

НПЗЗ широко доступні та використовуються у всьому світі для зниження температури та протизапальної дії. НПЗЗ доступні для перорального та внутрішньовенного введення.

8.2.4.2 Обґрунтування

GDG дійшла висновку, що для тяжкої інфекції вірусом грипу мінімально важливою різницею або порогом для зниження смертності при додатковій терапії буде зниження смертності на 0,3% та скорочення тривалості госпіталізації на 1 день.

Оцінений ефект НПЗЗ для допоміжної симптоматичної терапії на смертність та тривалість перебування в лікарні для пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу був визнаний дуже низьким.

GDG зробила висновок, що більшість пацієнтів відмовляться від втручання, якщо існує висока невизначеність щодо будь-якої користі, як це було продемонстровано на прикладі НПЗЗ як допоміжної терапії. Якщо висновки GDG щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не вибрали б НПЗЗ для допоміжної терапії при тяжкій інфекції вірусом грипу. Була надана умовна рекомендація проти застосування НПЗЗ через невизначеність щодо того, чи НПЗЗ можуть збільшити або зменшити тривалість перебування в лікарні, кількість госпіталізацій до ВІТ або смертність.

Умовна рекомендація відображає дуже низьку впевненість у доказах та визнання того, що цінності та уподобання пацієнтів будуть різнитися, і що деякі з них можуть вирішити пройти лікування, якщо залишається можливість отримання значної користі.

8.2.4.3 Резюме

Для цієї ГРН було спеціально замовлено систематичний огляд РКД *[19]*.

Таблиця 8.9 Підсумок результатів порівняння НПЗЗ та стандартного лікування у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат	Результати досліджень	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Стандартне	НПЗЗ		

	та виміри	лікування			
Смертність	Відносний ризик: 0,44 (ДІ 95% 0,19–0,99) На основі даних 120 учасників 1 дослідження	30 на 1000	13 на 1000	Дуже низька Через дуже серйозну неточність, серйозний ризик систематичної похибки[1]	Ми не впевнені, чи НПЗЗ збільшують чи зменшують смертність
		Різниця: на 17 менше на 1000 (ДІ 95% 24 менше - 0 менше)			
Смертність (зоонозна)	Відносний ризик: 0,44 (ДІ 95% 0,19 - 0,99) На основі даних 120 учасників 1 дослідження	387 на 1000	170 на 1000	Дуже низька Через дуже серйозну неточність, серйозний ризик систематичної похибки[2]	Ми не впевнені, чи НПЗЗ збільшують чи зменшують смертність
		Різниця: на 217 менше на 1000 (ДІ 95% на 313 менше - на 4 менше)			
Госпіталізація до ВІТ	Відносний ризик: 0,92 (ДІ 95% 0,46 - 1,86) На основі даних 120 учасників 1 дослідження	217 на 1000	200 на 1000	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки, дуже серйозну неточність[3]	Ми не впевнені, чи НПЗЗ збільшують чи зменшують кількість госпіталізацій до ВІТ
		Різниця: на 17 менше на 1000 (ДІ 95% на 117 менше – на 187 більше)			
Тривалість перебування в лікарні	Вимірюється за: шкалою днів: - високий краще На основі даних 120 учасників 1 дослідження	9,5 Середнє	9 Середнє	Дуже низька Через серйозний ризик систематичної похибки. Через дуже серйозну неточність[4]	Ми не впевнені, чи НПЗЗ збільшують чи зменшують тривалість перебування в лікарні
		Різниця: MD 0,2 нижче (ДІ 95% на 1,5 нижче – на 1,1 вище)			

1. *Ризик відхилення: серйозний. через те, що дані випробувань не опубліковані і недоступні в публічному репозиторії, такому як clinicaltrials.gov; Неточність: дуже серйозна. Невелика кількість пацієнтів, дані тільки з одного дослідження, широкі довірчі інтервали;*
2. *Ризик відхилення: серйозний. через те, що дані випробувань не опубліковані і недоступні в публічному репозиторії, такому як clinicaltrials.gov; Неточність: дуже серйозна. Невелика кількість пацієнтів, дані тільки з одного дослідження, широкі довірчі інтервали, дані тільки з одного дослідження, дані тільки з одного дослідження, дані тільки з одного дослідження;*
3. *Ризик відхилення: серйозний. Неточність: дуже серйозна;*
4. *Ризик відхилення: серйозний. Неточність: дуже серйозна.*

Посилання [59]

8.2.5 Пасивна імунотерапія

Умовна рекомендація проти

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом тяжкого захворювання на грип ми **рекомендуємо не застосовувати пасивну імунотерапію** (умовна рекомендація, докази дуже низької та середньої якості).

8.2.5.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода

У пацієнтів із тяжкою інфекцією вірусом грипу пасивна імунотерапія, як допоміжна імуномодулююча терапія, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на тривалість госпіталізації, серйозні побічні ефекти та смертність. Чи зменшує пасивна імунотерапія кількість госпіталізацій до ВІТ дуже непевна.

Впевненість у доказах

Підсумок доказів базується на п'яти дослідженнях із 619 пацієнтами щодо смертності та трьох дослідженнях із 259 пацієнтами щодо тривалості перебування в лікарні. Впевненість доказів була оцінена, як помірна для серйозних побічних ефектів, низька для тривалості перебування в лікарні та дуже низька для госпіталізації до ВІТ. Впевненість доказів була оцінена, як низька для смертності від сезонного грипу та дуже низька для смертності від зоонозного грипу.

Цінності та переваги

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким грипом, спричиненим сезонним або зоонозним грипом, вирішили б не застосовувати пасивну імунотерапію, як допоміжну імуномодулюючу терапію.

Ресурси та інші міркування

Прийнятність та здійсненність

Пасивна імунотерапія проводиться шляхом внутрішньовенного введення. Пасивна імунотерапія не є стандартизованим продуктом і може відрізнятися в різних юрисдикціях, а також може бути недоступною в усіх лікарнях. Застосування пасивної імунотерапії може відволікти ресурси від використання інших корисних методів лікування.

8.2.5.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що для тяжкої інфекції грипу пороговим значенням для застосування пасивної імунотерапії, як допоміжної імуномодулюючої терапії буде зниження смертності на 0,3%.

ГРН зробила висновок, що для тяжкої інфекції вірусом грипу пороговим значенням для застосування пасивної імунотерапії як допоміжної імуномодулюючої терапії буде скорочення тривалості госпіталізації на 1 день. Для сезонного грипу оцінений ефект пасивної імунотерапії, як допоміжної імуномодулюючої терапії на тривалість перебування в лікарні становив скорочення на 2,2 дні, а докази були визнані маловірогідними.

Якщо висновки ГРН щодо цінностей і переваг пацієнтів є точними, більшість повністю поінформованих пацієнтів не вибрали б пасивну імунотерапію як допоміжну імуномодулюючу терапію при тяжкому перебігу грипозної інфекції. Була надана умовна рекомендація проти застосування пасивної імунотерапії через низьку впевненість у тому, що пасивна імунотерапія може впливати на скорочення терміну госпіталізації і, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на смертність при сезонному грипі, але її вплив на

госпіталізацію до ВІТ та смертність при новому грипі типу А є невизначеним. Високе використання ресурсів для невизначеної або будь-якої можливої користі призвело до цієї умовної рекомендації проти.

8.2.5.3 Резюме

Для цієї ГРН було спеціально замовлено систематичний огляд РКД *[19]*.

Таблиця 8.10 Підсумок результатів порівняння пасивної імунотерапії та відсутності пасивної імунотерапії у пацієнтів з підозрою на тяжке захворювання на грип або підтвердженим діагнозом

Результат Часовий проміжок	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Відсутність пасивної імунотерапії	**Пасивна імунотерапія**		
Смертність	Відносний ризик: 0,91 (ДІ 95% 0,48 - 1,72) На основі даних 619 учасників 5 досліджень	30 на 1000	27 на 1000	Низька Через дуже серйозну неточність[1]	Пасивна імунотерапія може мати незначну або відсутню різницю у смертності
		Різниця: на 3 менше на 1000 (ДІ 95% на 16 менше - 22 більше)			
Смертність (зоонозна)	Відносний ризик: 0,91 (ДІ 95% 0,48–1,72) На основі даних 619 учасників 5 досліджень	30 на 1000	27 на 1000	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[2]	Пасивна імунотерапія та смертність невизначена
		Різниця: на 27 менше на 1000 (ДІ 95% на 156 менше - 216 більше)			
Госпіталізація до ВІТ	Відносний ризик: 3,77 (ДІ 95% 0,2 - 70,4) На основі даних 78 учасників 1 дослідження	0 на 1000	59 на 1000	Дуже низька Через надзвичайно серйозну неточність[3]	Ми не впевнені, чи пасивна імунотерапія збільшує або зменшує кількість госпіталізацій до ВІТ
		Різниця: на 59 більше на 1000 (ДІ 95% на 30 менше - на 140 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Відносний ризик: 0,82 (ДІ 95% 0,55–1,23) На основі даних 604 учасників 4 досліджень	23 на 1000	191 на 1000	Помірна Через серйозну неточність[4]	Пасивна імунотерапія ймовірно має незначну або відсутню різницю щодо серйозних побічних ефектів
		Різниця: на 42 менше на 1000 (ДІ 95% на 105 менше - на 54 більше)			
Тривалість перебування в лікарні	Вимірюється за: шкалою днів: - - високий краще На основі даних 259 учасників 3 досліджень	5,5 Медіана	3,3 Медіана	Низька Через дуже серйозну неточність[5]	Пасивна імунотерапія може скоротити тривалість перебування в лікарні
		Різниця: MD на 2,2 нижче (ДІ 95% на 6,2 нижче - на 1,9 вище)			

1. *Непослідовність: відсутня серйозна. Точкові оцінки сильно розходяться; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
2. *Несумісність: серйозної немає. Точкові оцінки сильно розходяться; Неточність: дуже серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів;*
3. *Неточність: надзвичайно серйозна. Широкі довірчі інтервали, мала кількість пацієнтів, дані лише з одного дослідження;*
4. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
5. *Неточність: серйозна. Невелика кількість пацієнтів.*

Посилання [60-64]

9. Противірусні препарати для профілактики грипу серед осіб, які контактували з вірусом грипу, але не заразилися

9.1 Особи, які контактували з вірусами сезонного грипу

9.1.1 Балоксавір у осіб, які контактували з сезонним грипом

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом і які мали контакт із **сезонними вірусами грипу** протягом останніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати балоксавір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, незалежно від ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 48 годин, лікування балоксавіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5 % і має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Наявні дані не містять інформації про те, чи призводить балоксавір до зменшення кількості госпіталізацій. Балоксавір, ймовірно, не збільшує кількість побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена як помірна щодо профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу, смертності та серйозних побічних ефектів.

Цінності та переваги *Без істотних відмінностей очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з надзвичайно високим ризиком, які були піддані впливу вірусу сезонного грипу протягом попередніх 48 годин, вибрали б застосування балоксавіру.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть важливим абсолютне зниження (з 8 % до 3 %) ймовірності розвитку

симптоматичного грипу на 5 %. Це незважаючи на те, що будь-яке зниження ймовірності розвитку тяжкого грипу буде дуже незначним.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні проблеми не досліджувалися*

Балоксавір для профілактики інфекції вірусом грипу є одноразовою пероральною дозою, що забезпечує перевагу в дотриманні режиму лікування порівняно з антивірусними препаратами з більш тривалим терміном застосування. Балоксавір має обмежену доступність у всьому світі.

Балоксавір навряд чи буде доступний для всіх осіб, які, маючи можливість вибору, вирішили б приймати цей препарат. Це підкреслює, що застосування балоксавіру в багатьох або, можливо, в більшості випадків має бути обмежене особами, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом після контакту з інфікованою особою.

Доступ до лікування

Через вартість і доступність, бар'єри для доступу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Особи, які перебувають у соціально-економічно неблагополучному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і до втручань. Якщо пацієнти, які перебувають у сприятливому становищі, отримують втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я. Важливо, щоб країни інтегрували клінічний шлях профілактики грипу в ті частини системи охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з надзвичайно високим ризиком (тобто первинна медична допомога, будинки для літніх людей).

Рекомендації повинні стимулювати залучення всіх можливих механізмів для поліпшення глобального доступу до втручання. Окремі країни можуть сформулювати свої керівні принципи з урахуванням наявних ресурсів і відповідно визначити пріоритетність терапевтичних варіантів.

9.1.1.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування балоксавіру з метою профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у осіб, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання, буде абсолютне зниження на 5 %. Тобто типові пацієнти, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть ефект понад 5 % важливим, а ефект менше 5 % – неважливим. І це незважаючи на те, що таке 5-відсоткове зниження призведе лише до надзвичайно незначного зменшення частоти тяжких інфекцій.

Абсолютна оцінка ефекту становила 44 на 1000 (4,4%) з 95% ДІ від 1,6% до 6,0%. Таким чином, точкова оцінка знаходиться на межі значущості, а ДІ включає як значущі, так і незначущі ефекти. Існують докази помірної впевненості, що балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти.

ГРН також врахувала той факт, що балоксавір не є широко доступним. Ці міркування, а також дуже низьке зниження частоти тяжких інфекцій, є причинами для умовної рекомендації.

9.1.1.2.1 Застосовність

Вагітні та жінки після пологів, які піддаються зараженню вірусом сезонного грипу, можуть розглянути можливість застосування ліків, що знижують ризик прогресування захворювання, якщо вони мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкої форми хвороби. Однак балоксавір не був офіційно протестований під час вагітності, і відразу виникають побоювання щодо небажаних ефектів як для вагітної, так і для плода. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що балоксавір не слід призначати вагітним або жінкам після пологів, доки не буде отримано більше даних щодо його безпеки. У цьому випадку для цієї підгрупи населення доступні інші альтернативи, такі як інгібітори нейрамінідази.

Підлітки брали участь у деяких випробуваннях; профілактичне застосування балоксавіру можна розглядати для цієї групи населення. Зауважте, що діти молодшого віку та немовлята не брали участі у випробуваннях балоксавіру. У цьому випадку для цієї підгрупи населення доступні інші альтернативи, такі як інгібітори нейрамінідази для дітей молодшого віку з надзвичайно високим ризиком прогресування захворювання.

9.1.1.3 Практична інформація

9.1.1.3.1 Шлях введення, дозування та тривалість

Балоксавір призначається перорально у вигляді **одноразової дози,** залежно від маси тіла, див. таблицю 9.1.

Таблиця 9.1 Дозування балоксавіру залежно від маси тіла

Маса тіла	**Доза балоксавіру**
< 20 кг	2 мг/кг (у вигляді суспензії)
Від 20 кг до 79 кг	40 мг (таблетка)
80 кг і більше	80 мг (таблетка)

Профілактику слід розпочинати якомога раніше, протягом 2 днів від появи симптомів.

Діти: Балоксавір марбоксил був досліджений у клінічних випробуваннях лікування пацієнтів > 5 років з побічними ефектами, подібними до тих, що спостерігаються у дорослих *[27]*. Однак дані щодо пацієнтів віком ≤ 5 років є обмеженими *[28]*. Фармакокінетика балоксавіру у педіатричних пацієнтів віком до 1 року не встановлена *[25]*.

9.1.1.3.2 Інші міркування

Вагітність: через відсутність даних щодо безпеки та ефективності лікування вагітних та жінок у післяпологовому періоді, балоксавір на даний момент не рекомендується застосовувати вагітним *[26]*.

Пацієнти з ослабленим імунітетом: Балоксавір може збільшити ризик розвитку резистентності до антивірусних препаратів, тому його застосування у пацієнтів з ослабленим імунітетом необхідно бути обережними.

9.1.1.4 Резюме

НМА для балоксавіру базується на одному РКД, в якому взяли участь 749 осіб, що зазнали впливу сезонного грипу. У ході дослідження оцінювали противірусні препарати для профілактики після контакту з сезонним або пандемічним грипом. Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для балоксавіру, що використовуються тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти балоксавіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Експозиція джерелу інфекції: експозиція джерелу людського походження проти експозиції джерелу тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);
    - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
    - o Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Таблиця 9.2 Резюме результатів порівняння балоксавіру з плацебо у безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу захворювання та піддаються впливу сезонних вірусів грипу

Результат часові рамки	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Плацебо	**Балоксавір**		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,23 - 0,79) На основі даних 749 учасників 1 дослідження	78 на 1000	34 на 1000	Помірна через серйозну неточність[1]	Балоксавір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 44 менше на 1000 (ДІ 95% на 60 менше - на 16 менше)			
Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик нижчий за мінімальну важливу різницю
Смертність	Різниця в ризику (ДІ 95 % не обчислюється) На основі даних від 749 учасників 1 дослідження	Різниця: на 0,0 менше (ДІ 95% на 5,0 менше – 5,0 більше)		Помірна через серйозну неточність[2]	Балоксавір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на ризик смертності
Побічні ефекти, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,17 (ДІ 95% 0,4 - 3,45) На основі даних 749 учасників 1 дослідження	36 на 1000	42 на 1000	Низька через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[3]	Балоксавір може мати незначний або взагалі не мати впливу на частоту побічних ефектів, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 6 більше на 1000 (ДІ 95% на 22 менше - на 88 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 749 учасників 1 дослідження	Різниця: на 3,0 менше (ДІ 95% на 10,0 менше - 5,0 більше)		Помірна через серйозний ризик систематичної похибки[4]	Балоксавір, ймовірно, не збільшує ризик серйозних побічних ефектів.

1. Неточність: серйозна;

2. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

3. Ризик систематичної похибки: серйозний. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик систематичної похибки: серйозний.

Посилання [66]

Балоксавір у осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, але піддаються впливу сезонного грипу

Умовна рекомендація проти

Для осіб без симптомів, які НЕ мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом останніх 2 днів, ми **рекомендуємо не застосовувати балоксавір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

9.1.1.5 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для осіб без симптомів, незалежно від ризику тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип, які були піддані впливу сезонних вірусів грипу протягом попередніх 48 годин, лікування балоксавіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5 % і має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Наявні дані не містять інформації про те, чи призводить балоксавір до зменшення кількості госпіталізацій. Балоксавір, ймовірно, не збільшує кількість побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена, як помірна щодо профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу, смертності та серйозних побічних ефектів.

Цінності та переваги *Без істотних відмінностей очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які були піддані впливу вірусу сезонного грипу протягом попередніх 48 годин і не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання, вирішать не застосовувати балоксавір.

Оскільки будь-яке подальше зменшення випадків тяжкого грипу буде надзвичайно незначним, група експертів вважає, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, розглядали б 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) захворюваності на грип не є істотним.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Лікування балоксавіром для профілактики інфекції вірусом грипу передбачає прийом однієї пероральної дози, що забезпечує перевагу в дотриманні режиму лікування порівняно з антивірусними препаратами з більш тривалим терміном лікування. Балоксавір має обмежену доступність у всьому світі.

Балоксавір навряд чи буде доступний для всіх осіб, які, маючи можливість вибору, вирішили б приймати цей препарат. Це підкреслює, що застосування балоксавіру повинно, в **багатьох** або, можливо, більшості умов, повинно бути зарезервовано для осіб з **надзвичайно високим ризиком тяжкого перебігу хвороби** у разі зараження грипом після контакту з інфікованими.

Якщо переваги отримають особи, які не належать до групи надзвичайно високого ризику, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я.

9.1.1.6 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування балоксавіру для профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику, буде абсолютне зниження на 5 %. Однак група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть абсолютне зниження на 5 % (з 8 % до 3 %) захворюваності на грип неважливим, оскільки будь-яке подальше зниження частоти тяжких випадків грипу буде надзвичайно незначним. Відповідно до цього висновку, ми маємо докази помірної впевненості в тому, що балоксавір не знижує ризик смерті до рівня, який типові пацієнти вважали б важливим. Це є причиною рекомендації проти застосування цього препарату в цій групі пацієнтів.

Однак ГРН усвідомлювала, що пацієнти, які не належать до групи надзвичайно високого ризику, навряд чи матимуть ускладнення від грипу. Саме тому було запропоновано не застосовувати цей препарат у цій групі пацієнтів.

Однак, з огляду на те, що ми маємо докази помірної впевненості в тому, що балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти, деякі пацієнти можуть вважати надзвичайно незначне зменшення тяжких випадків грипу важливим. Саме тому була надана умовна рекомендація.

9.1.1.7 Резюме

НМА для балоксавіру базувалася на одному РКД, в якому взяли участь 749 учасників, що зазнали впливу сезонного грипу. У дослідженні оцінювали противірусні препарати для застосування після контакту з вірусом.

Профілактика сезонного або пандемічного грипу. Характеристики дослідження, оцінки ризику відхилень та оцінки ефекту за результатами застосування балоксавіру, що використовуються тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносний та абсолютний ефекти балоксавіру порівняно з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);

- Вплив джерела інфекції: вплив джерела людського походження проти джерела тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
  - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
  - o Ожиріння (ІМТ > 40);
  - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
  - o Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Таблиця 9.3 Резюме результатів порівняння балоксавіру та плацебо у безсимптомних осіб, які НЕ мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання та піддаються впливу сезонних вірусів грипу

Результат	Результати досліджень та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Плацебо	**Балоксавір**		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,23 - 0,79) На основі даних 749 учасників 1 дослідження	78 на 1000	34 на 1000	Помірна через серйозну неточність[1]	Балоксавір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 44 менше на 1000 (ДІ 95% на 60 менше - на 16 менше)			
Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик нижчий за мінімальну важливу різницю
Смертність	Різниця в ризику (ДІ 95 % не обчислюється) На основі даних 749 учасників в 1 дослідженні	Різниця: на 0,0 менше (ДІ 95% на 5,0 менше – 5,0 більше)		Помірна через серйозну неточність[2]	Балоксавір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на ризик смертності
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,17 (ДІ 95% 0,4 - 3,45) На основі даних 749 учасників 1 дослідження	36 на 1000	42 на 1000	Низька через серйозний ризик відхилень, серйозна неточність[3]	Балоксавір може мати незначний або взагалі не мати різниці у частоті побічних ефектів, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 6 більше на 1000 (ДІ 95% на 22 менше - на 88 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 749 учасників 1 дослідження	Різниця: на 3,0 менше (ДІ 95% на 10,0 менше - на 5,0 більше)		Помірна через серйозний ризик систематичної похибки[4]	Балоксавір, ймовірно, не збільшує ризик серйозних побічних ефектів

1. Неточність: серйозна;

2. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

3. Ризик систематичної похибки: серйозний. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик систематичної похибки: серйозний.

Посилання [66]

9.1.2 Ланінамівір у осіб, які зазнали впливу сезонного грипу

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати ланінамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.2.1 Докази для прийняття рішення

Переваги та недоліки *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, незалежно від ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 48 годин, лікування ланінамівіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5 %. Однак ступінь зниження ризику розвитку тяжкого захворювання при застосуванні ланінамівіру є дуже незначним, оскільки ланінамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на смертність. Наявні докази не містять інформації про те, чи призводить ланінамівір до зменшення кількості госпіталізацій.

Ланінамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на ризик серйозних побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказовості була оцінена як помірна щодо профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу. Впевненість у доказовості того, що ланінамівір не запобігав смертності, була оцінена як помірна. Не було даних щодо того, чи запобігав ланінамівір госпіталізації.

Впевненість у доказовості щодо тяжких побічних ефектів була оцінена як низька.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з надзвичайно

високим ризиком, які були піддані впливу сезонних вірусів грипу протягом попередніх 48 годин, вибрали б ланінамівір.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів з високим ризиком тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип вважатимуть важливим абсолютне зниження (з 8% до 3 %) ймовірності розвитку симптоматичного грипу на 5 %. Це так, незважаючи на ймовірне дуже незначне зниження частоти тяжкого перебігу грипу.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Ланінамівір вводиться шляхом інгаляції протягом 2 днів.

Доступ до лікування

Ланінамівір не є широко доступним. Через високу вартість і обмежену доступність, бар'єри для доступу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Особи, які перебувають у соціально-економічно неблагополучному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і до втручань.

Якщо пацієнти, які перебувають у сприятливому становищі, отримують втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я. Важливо, щоб країни інтегрували клінічний шлях профілактики грипу в ті частини системи охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з надзвичайно високим ризиком (тобто первинна медична допомога, будинки для літніх людей).

Рекомендації повинні стимулювати залучення всіх можливих механізмів для поліпшення глобального доступу до втручання. Окремі країни можуть формулювати свої керівні принципи з урахуванням наявних ресурсів і відповідно визначати пріоритетність терапевтичних відповідно до своїх потреб.

9.1.2.2 Обґрунтування

GDG зробила висновок, що пороговим значенням для застосування ланінамівіру з метою профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у осіб, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання, буде абсолютне зниження на 5 %.

Тобто типові пацієнти, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання уразі зараження грипом, вважатимуть ефект понад 5 % важливим, а ефект менше 5 % —неважливим. І це незважаючи на те, що це 5% зниження призведе лише до надзвичайно невеликого зниження частоти тяжких інфекцій.

Абсолютна оцінка ефекту становила 44 на 1000 (4,4%) з 95% ДІ між 2,9% і 5,5%. Таким чином, точкова оцінка знаходиться на межі важливості, а 95% ДІ включає як важливі, так і неважливі ефекти. Існують докази помірної впевненості, що ланінамівір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти.

ГРН також врахувала, що ланінамівір не є широко доступним і застосовується шляхом інгаляції. Ці міркування, а також дуже низький рівень зниження тяжких інфекцій, є причинами для умовної рекомендації.

9.1.2.3 Практична інформація

Ланінамівір має обмежену географічну доступність. Клініцисти повинні перевірити у своєму національному регуляторному органі затверджені вікові групи пацієнтів та рекомендовану дозу лікування.

9.1.2.3.1 Шлях введення, дозування та тривалість

Ланінамівір вводиться у вигляді сухого порошку для інгаляцій у вигляді **одноразової дози**, залежно від маси тіла, як зазначено нижче.

Таблиця 9.4 Дозування ланінамівіру для постконтактної профілактики сезонного грипу

Вік	**Доза ланінамівіру для профілактики сезонного грипу після контакту з хворим**
Дорослі	20 мг один раз на день протягом 2 днів
Діти віком до 10 років	20 мг одноразово
Діти від 10 до 18 років	20 мг один раз на день протягом 2 днів

Лікування слід розпочинати якомога раніше, протягом 2 днів від появи симптомів.

9.1.2.3.2 Інші міркування

Вагітність: Немає достатніх даних щодо застосування препарату під час вагітності, щоб оцінити ризик його застосування.

Лактація: Немає достатніх даних щодо застосування препарату під час вагітності, щоб провести оцінку ризиків його застосування.

Доступна заявка на отримання фармацевтичної ліцензії від Агентства з фармацевтичних препаратів та медичних виробів Японії містить додаткові відомості про дослідження на тваринах та фармакокінетику, побічні ефекти та взаємодію з іншими лікарськими засобами *[31]*.

9.1.2.4 Резюме

НМА для ланінамівіру базувалася на трьох РКД, в яких взяли участь 2593 учасників, які були інфіковані сезонним грипом (дослідження надали прямі порівняння будь-яких результатів, що представляють інтерес). Усі випробування оцінювали противірусні препарати для профілактики після контакту з сезонним або пандемічним грипом.

Характеристики дослідження, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для ланінамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[65, 67]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця резюме результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти ланінамівіру в

порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Експозиція джерелу інфекції: експозиція джерелу людського походження проти експозиції джерелу тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);
    - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
    - o Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Таблиця 9.5 Резюме результатів порівняння ланінамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу захворювання та піддаються впливу сезонних вірусів грипу

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	**Ланінамівір**		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,3 - 0,63) На основі даних 2593 учасників 3 досліджень	78 на 1000	34 на 1000	Помірна через серйозну неточність[1]	Ланінамівір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 44 менше на 1000 (ДІ 95% на 55 менше - на 29 менше)			
Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Ланінамівір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик є нижчим за мінімальну істотну різницю
Смертність	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95 % -0,01 – 0,01 На основі даних 341 учасника в 1 дослідженні	Різниця: на 0,0 менше на 1000 (ДІ 95% на 11,0 менше – 11,0 більше)		Помірна через серйозну неточність[2]	Ланінамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на смертність
		36 на 1000	50 на 1000	Помірна	Ланінамівір, ймовірно,

Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,4 (ДІ 95% 0,84 - 2,35) На основі даних 2806 учасників 3 досліджень	Різниця: на 14 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - 49 більше)	через серйозну неточність[3]	збільшує частоту побічних ефектів, пов'язаних з ліками
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 341 учасника 1 дослідження	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 11 менше - на 11 більше)	Низька через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[4]	Ланінамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на ризик серйозних побічних ефектів

1. Неточність: серйозна;

2. Неточність: серйозна;

3. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення учасників та персоналу, що призводить до потенційного відхилення щодо виконання, недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного відхилення щодо виявлення; неточність: серйозна.

Посилання [68-70]

Ланінамівір у осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, що піддаються сезонному грипу

Умовна рекомендація проти

Для осіб без симптомів, які НЕ мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом останніх 2 днів, ми **рекомендуємо не застосовувати ланінамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.2.5 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, які не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 48 годин, лікування ланінамівіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5 %. Немає доказів того, що ланінамівір знижує смертність. Немає даних щодо профілактики госпіталізації при застосуванні ланінамівіру. Ланінамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на серйозні побічні ефекти.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена як помірна для профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу та для профілактики смертності, і як низька для серйозних побічних ефектів.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які були піддані впливу сезонного вірусу грипу протягом попередніх 48 годин і не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання, вирішать не застосовувати ланінамівір.

Оскільки будь-яке подальше зниження частоти випадків тяжкого перебігу грипу буде надзвичайно незначним, група експертів дійшла висновку, що більшість пацієнтів, які не належать до групи надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) частоти випадків грипу неважливим.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Ланінамівір вводиться шляхом інгаляції щодня протягом 2 днів. Ланінамівір не є широко доступним.

9.1.2.6 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування ланінамівіру з метою профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у пацієнтів **з надзвичайно високим ризиком** буде абсолютне зниження на 5 %. Однак група експертів вважає, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику розвитку важкої форми захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) захворюваності на грип неважливим, оскільки будь-яке подальше зниження частоти випадків важкого перебігу грипу буде надзвичайно незначним. Відповідно до цього висновку, ми маємо докази помірної впевненості, що ланінамівір не знижує ризик смерті до рівня, який типові пацієнти вважали б важливим. Це є причиною рекомендації не застосовувати цей препарат у цій групі пацієнтів. Однак, особливо з огляду на те, що ми маємо докази з помірною впевненістю, що ланінамівір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти, можуть бути деякі пацієнти, які вважають надзвичайно невелике зниження тяжких випадків грипу важливим. Це є причиною для умовної рекомендації.

9.1.2.7 Резюме

NMA для ланінамівіру базувалася на трьох РКД, в яких взяли участь 2593 учасників, які були піддані сезонному грипу (дослідження надали прямі порівняння для будь-яких результатів, що представляють інтерес). Усі випробування оцінювали антивірусні препарати для профілактики після контакту з сезонним або пандемічним грипом.

Характеристики дослідження, оцінки ризику відхилень та оцінки ефекту за результатами щодо ланінаміру, що використовуються тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти ланінамівіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Експозиція джерелу інфекції: експозиція джерелу людського походження проти експозиції джерелу тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);
    - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
    - o Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Таблиця 9.6 Резюме результатів порівняння ланінамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які НЕ мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання та піддаються впливу сезонних вірусів

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	Ланінамівір		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,3 - 0,63) На основі даних 2593 учасників 3 досліджень	78 на 1000	34 на 1000	Помірна через серйозну неточність[1]	Ланінамівір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 44 менше на 1000 (ДІ 95% на 55 менше - на 29 менше)			

Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)			Ланінамівір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик є нижчим за мінімальну істотну різницю
Смертність	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95 % -0,01 – 0,01 На основі даних 341 учасника в 1 дослідженні	Різниця: на 0,0 менше на 1000 (ДІ 95% на 11,0 менше – 11,0 більше)	Помірна через серйозну неточність[2]	Ланінамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на смертність
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,4 (ДІ 95% 0,84 - 2,35) На основі даних 2806 учасників 3 досліджень	36 на 1000 / 50 на 1000 Різниця: на 14 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - 49 більше)	Помірна через серйозну неточність[3]	Ланінамівір, ймовірно, збільшує частоту побічних ефектів, пов'язаних з ліками
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 341 учасника 1 дослідження	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 11 менше - на 11 більше)	Низька через серйозний ризик систематичної похибки, серйозну неточність[4]	Ланінамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на ризик серйозних побічних ефектів

1. Неточність: серйозна;

2. Неточність: серйозна;

3. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

4. Ризик відхилення: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення учасників та персоналу, що призводить до потенційного відхилення щодо виконання, недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційного відхилення щодо виявлення; неточність: серйозна.

Посилання [68-70]

9.1.3 Озельтамівір у осіб, які зазнали впливу сезонного грипу

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які мають **надзвичайно високий ризик** тяжкого перебігу захворювання у разі захворіння на грип і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати озельтамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них (див. розділи *5.1* та *5.2*) або молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.3.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для осіб без симптомів, незалежно від ризику тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип, та осіб, які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** в попередні 48 годин, лікування озельтамівіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5%. Однак ступінь зниження ризику розвитку тяжкого захворювання при застосуванні озельтамівіру дуже незначний; дані не свідчать про очевидне зниження рівня госпіталізації або смертності. Озельтамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на ризик розвитку побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Висока*

Впевненість у доказах була оцінена як висока щодо профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу, профілактики госпіталізації та смертності. Впевненість була оцінена як помірна для серйозних побічних ефектів.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з надзвичайно високим ризиком, які були піддані впливу сезонних вірусів грипу протягом попередніх 48 годин, вибрали б застосування озельтамівіру.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих проблем із рекомендованою альтернативою*

Прийнятність та здійсненність

Звичайний курс озельтамівіру для профілактики сезонного грипу у дорослих та підлітків становить 75 мг перорально один раз на день протягом 10 днів, і в багатьох клінічних випробуваннях, оцінених для цієї рекомендації, саме така доза була призначена. Такий тривалий курс може бути складним для деяких пацієнтів.

Доступ до лікування

Озельтамівір є широко доступним, переважно у вигляді генеричних препаратів, і має низьку ймовірність викликати побічні реакції. Проте доступність та інші перешкоди для доступу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Особи, які перебувають у соціально-економічно неблагополучному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і до втручань. Якщо пацієнти, які перебувають у сприятливому становищі, отримують втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я. Важливо, щоб країни

інтегрували клінічний шлях надання медичної допомоги в ті частини системи охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з надзвичайно високим ризиком (тобто первинна медична допомога, будинки для літніх людей).

Рекомендації повинні стимулювати залучення всіх можливих механізмів для поліпшення глобального доступу до втручання. Окремі країни можуть формулювати свої настанови з урахуванням наявних ресурсів і відповідно встановлювати пріоритети лікування відповідно до цього.

9.1.3.2 Обґрунтування

Експертна група вважає, що більшість пацієнтів з надзвичайно високим ризиком розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом вважатимуть важливим абсолютне зниження (з 8% до 3%) ймовірності розвитку симптоматичного грипу на 5%. Це справедливо незважаючи на ймовірне дуже незначне зменшення випадків тяжкого перебігу грипу.

ГРН зробила висновок, що типовий пацієнт, **який має надзвичайно високий ризик** тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип, вважатиме ефект понад 5% важливим, а менше 5% неважливим.

Абсолютна оцінка ефекту становила 47 на 1000 (4,7%) з 95% ДІ між 3% і 5,8%. Таким чином, точкова оцінка знаходиться на межі значущості, а ДІ включає як важливі, так і неважливі ефекти. Це, разом з відсутністю доведеного впливу на смертність або госпіталізацію, а також тим фактом, що озельтамівір є широко доступним, переважно у вигляді генеричних препаратів, і має низьку ймовірність викликати побічні реакції, є причиною для умовної рекомендації.

9.1.3.2.1 Застосовність

Застосування у **осіб з надзвичайно високим ризиком,** які піддаються сезонному грипу, можна розглядати при плануванні медичних послуг в умовах, де особи з високим ризиком можуть отримати вразливі, такі як будинки для літніх людей або служби первинної медичної допомоги, що доглядають за пацієнтами віком понад 85 років та/або особами з множинними хронічними захворюваннями.

9.1.3.3 Практична інформація

9.1.3.3.1 Шлях, дозування та тривалість – профілактика після контакту з сезонним грипом

Озельтамівір призначається перорально у дозі, що залежить від віку та маси тіла, як зазначено нижче. Він випускається у вигляді капсул по 30 мг, 45 мг та 75 мг, а також у вигляді порошку для розчинення у роті.

Таблиця 9.7 Дозування озельтамівіру для профілактики після контакту з хворим на сезонний грип

Вік	**Маса тіла**	**Доза озельтамівіру для профілактики після контакту з хворим на сезонний грип**
Дорослі та особи віком від 13 років	> 40 кг	75 мг один раз на день протягом 10 днів
Діти від 1 року до 13 років	10 кг до 15 кг	30 мг один раз на день протягом 10 днів
	> 15 кг до 23 кг	45 мг один раз на день протягом 10 днів
	> 23 кг до 40 кг	60 мг один раз на день протягом 10 днів
	> 40 кг	75 мг один раз на день протягом 10 днів
Діти віком до 1 року		3 мг/кг один раз на день протягом 10 днів

Профілактику слід розпочати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту.

9.1.3.3.2 Коригування дози – профілактика після контакту з сезонним грипом

Корекція дози рекомендується для дорослих та осіб віком від 13 років, які мають помірну або тяжку ниркову недостатність, як зазначено нижче:

Таблиця 9.8 Дозування озельтамівіру для профілактики після контакту з сезонним грипом у пацієнтів з нирковою недостатністю

Кліренс креатиніну (мл/хв)	**Доза озельтамівіру для профілактики після контакту з сезонним грипом**
> 60	75 мг один раз на добу
> 30 до 60	30 мг один раз на день
> 10 до 30	30 мг кожні два дні
≤ 10	Не рекомендується. Даних немає
Пацієнти на гемодіалізі	30 мг після кожного другого сеансу гемодіалізу
Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі	30 мг один раз на тиждень

Немає достатніх клінічних даних щодо пацієнтів віком до 13 років з нирковою недостатністю, щоб можна було надати будь-які рекомендації щодо дозування.

9.1.3.3.3 Інші міркування

Вагітність: Спостережні дослідження застосування озельтамівіру під час вагітності (більше 1000 випадків впливу препарату протягом першого триместру) свідчать про його безпеку під час вагітності, відсутність вад розвитку

та токсичності для плода/новонародженого. Вагітним жінкам можна призначати озельтамівір, якщо потенційна користь від застосування препарату перевищує потенційний ризик шкоди для жінки або її дитини *[34]*.

Лактація**:** Інформація обмежена. Виробник рекомендує озельтамівір можна розглядати, якщо є очевидні потенційні переваги для матерів, які годують груддю.

Озельтамівір можна вводити ентерально через орогастральну або назогастральну трубку інтубованим пацієнтам, він добре всмоктується, але протипоказаний пацієнтам із мальабсорбцією, шлунковою стазою, кишковою непрохідністю або шлунково-кишковою кровотечею.

У резюме характеристик продукту виробника містяться додаткові відомості про дослідження на тваринах та фармакокінетика, побічні ефекти та взаємодія з іншими лікарськими засобами *[37]*.

9.1.3.4 Резюме

НМА для озельтамівіру базувалася на шести РКД, в яких взяли участь 3856 осіб, що зазнали впливу сезонного грипу (дослідження надали прямі порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). Два РКД оцінювали противірусні препарати для постконтактної профілактики сезонного або пандемічного грипу (наприклад, тісний контакт з пацієнтами з лабораторно підтвердженим грипом або грипоподібним захворюванням), чотири оцінювали противірусну профілактику для популяцій з нечітким визначенням статусу експозиції або доконтактну профілактику грипу. Характеристики досліджень, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для озельтамівіру, що використовується тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносний та абсолютний ефекти озельтамівіру порівняно з плацебо щодо результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Експозиція джерелу інфекції: експозиція джерелу людського походження проти експозиції джерелу тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);

- Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
- Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Усі дослідження стосувалися сезонного грипу. До досліджень не залучали дітей і не повідомляли про їхній статус експозиції, контакт із джерелом інфекції або статус вакцинації. До досліджень не залучали пацієнтів із тяжкими або критичними захворюваннями.

Таблиця 9.9 Підсумок результатів порівняння озельтамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу захворювання та піддаються впливу вірусів сезонного грипу

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	Озелтамивір		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,4 (ДІ 95% 0,26 - 0,62) На основі даних 3742 учасників 5 досліджень	78 на 1000	31 на 1000	Висока	Озельтамівір зменшує кількість лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 47 менше на 1000 (ДІ 95% на 58 менше - на 30 менше)			
Госпіталізація	Відносний ризик: 1,11 (ДІ 95% 0,66 - 1,86) На основі даних 3434 учасників 4 досліджень	3 на 1000	3 на 1000	Висока[1]	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик госпіталізації
		Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше - 3 більше)			
Смертність	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95 % 0,0 – 0,0 На основі даних 3515 учасників 5 досліджень	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 2 менше – 2 більше)		Висока	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на смертність
Побічні ефекти, пов'язані з ліками	Дані РКД відсутні (ДІ 95% не обчислюється)				Чи збільшує озельтамівір побічні ефекти, пов'язані з ліками, є дуже невизначеним
Серйозні побічні ефекти[2]	Різниця в ризику0,0 (ДІ 95% 0,0 - 0,0) На основі даних 3742 учасників 5 досліджень	Різниця: на 3,0 більше (ДІ 95% на 2,0 менше – 7,0 більше)		Помірна через серйозну неточність[3]	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик побічних ефектів, пов'язаних з ліками

1. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;

2. Невизначено;

3. Неточність: серйозна.

Посилання [71-75]

Озельтамівір у осіб з надзвичайно високим ризиком тяжкого перебігу захворювання, які піддаються сезонному грипу

Умовна рекомендація проти

Для безсимптомних осіб, які НЕ мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо не застосовувати озельтамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Профілактика після контакту з вірусом не замінює вакцинацію.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком відносяться пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.3.5 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, незалежно від ризику тяжкого перебігу захворювання, якщо вони захворіли на грип, та тих, хто був підданий впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 48 годин, озельтамівір, ймовірно, зменшує ризик розвитку лабораторно підтвердженого грипу приблизно на 5 %. Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик госпіталізації або смертності і, ймовірно, має незначне або взагалі не має збільшення серйозних побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість доказів була оцінена як висока для профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу, профілактики госпіталізації та смертності. Впевненість була оцінена як помірна для серйозних побічних ефектів.

Цінності та уподобання *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які не належать до групи надзвичайно високого ризику захворювання на грип і були піддані впливу сезонного вірусу грипу протягом останніх 48 годин, вирішать не застосовувати озельтамівір.

Оскільки будь-яке подальше зменшення випадків тяжкого перебігу грипу буде надзвичайно незначним, група експертів вважає, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть 5 % абсолютне зменшення (з 8 % до 3 %) випадків грипу неважливим.

Ресурси та інші міркування *Немає важливих питань щодо рекомендованої альтернативи*

Звичайний курс озельтамівіру для профілактики грипу становить 75 мг, що приймається перорально один раз на день протягом 10 днів, і в багатьох клінічних випробуваннях, оцінених для цієї рекомендації, саме така доза була призначена пацієнтам.

Озельтамівір широко доступний, переважно у вигляді генеричних препаратів, і має низьку ймовірність викликати побічні реакції.

9.1.3.6 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування озельтамівіру для профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у пацієнтів з надзвичайно високим ризиком буде абсолютне зниження на 5 %. Навпаки, група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть абсолютне зниження на 5 % (з 8 % до 3%) захворюваності на грип неважливим, оскільки будь-яке подальше зниження частоти випадків тяжкого грипу буде надзвичайно незначним.

Враховуючи, що озельтамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти, а також те, що можуть бути відмінності в цінностях і перевагах, і деякі пацієнти можуть цінувати навіть надзвичайно невелике зниження ризику розвитку тяжкого грипу. Це є причиною умовної рекомендації.

9.1.3.7 Резюме

НМА для озельтамівіру базувалася на шести РКД, в яких взяли участь 3856 осіб, що зазнали впливу сезонного грипу (дослідження надали прямі порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). Два РКД оцінювали противірусні препарати для постконтактної профілактики сезонного або пандемічного грипу (наприклад, тісний контакт з пацієнтами з лабораторно підтвердженим грипом або грипоподібним захворюванням), чотири оцінювали противірусну профілактику для популяцій з нечітким визначенням статусу експозиції або доконтактну профілактику грипу. Характеристики дослідження, оцінки ризику відхилення та оцінки ефекту за результатами для озельтамівіру, що використовується тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносний та абсолютний ефекти озельтамівіру порівняно з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;

- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Контакт із джерелом інфекції: контакт із джерелом людського походження проти джерела тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
  - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
  - o Ожиріння (ІМТ > 40);
  - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
  - o Пацієнти з імуносупресією.

Не було достатньо даних для проведення будь-якого з попередньо визначених аналізів підгруп.

Усі дослідження стосувалися сезонного грипу. До досліджень не залучали дітей і не повідомляли про їхній статус експозиції, контакт із джерелом інфекції або статус вакцинації. До досліджень не залучали пацієнтів із тяжкими або критичними захворюваннями.

Таблиця 9.10 Резюме результатів порівняння озельтамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які НЕ мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання та піддалися сезонним вірусам грипу

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказіах	Резюме
		Плацебо	Озельтамівір		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,4 (ДІ 95% 0,26 - 0,62) На основі даних 3742 учасників 5 досліджень	78 на 1000	31 на 1000	Висока	Озельтамівір зменшує кількість лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу
		Різниця: на 47 менше на 1000 (ДІ 95% на 58 менше - на 30 менше)			
Госпіталізація	Відносний ризик: 1,11 (ДІ 95% 0,66 - 1,86) На основі даних 3434 учасників 4 досліджень	3 на 1000	3 на 1000	Висока[1]	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик госпіталізації
		Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше - 3 більше)			
Смертність	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95 % 0,0 – 0,0 На основі даних 3515 учасників 5 досліджень	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 2 менше – 2 більше)		Висока	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу смертність
Побічні ефекти, пов'язані з ліками	Дані РКД відсутні (ДІ 95% не обчислюється)				Чи збільшує озельтамівір побічні ефекти, пов'язані з ліками, є дуже невизначеним
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику0,0 (ДІ 95% 0,0 -0,0)	Різниця: на 3,0 більше (ДІ 95% на 2,0 менше - 7,0 більше)		Помірна через серйозну неточність	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик побічних

	На основі даних 3742 учасників 5 досліджень			ефектів, пов'язаних з ліками

1. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.

Посилання [71-75]

9.1.4 Занамівір для осіб, які зазнали впливу сезонного грипу

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати занамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.4.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом попередніх 48 годин, занамівір, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу приблизно на 5 %. Однак ступінь зниження ризику розвитку тяжкого захворювання при застосуванні занамівіру є дуже незначним, оскільки не було виявлено очевидного зниження смертності. На основі наявних даних немає інформації про те, чи призводить занамівір до зменшення кількості госпіталізацій.

Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена як помірна для профілактики лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу. Впевненість у доказовості того, що занамівір не запобігав смертності, була оцінена як висока; у наявних даних не було інформації про те, чи запобігав занамівір госпіталізації.

Докази були оцінені як високі для серйозних побічних ефектів.

Цінності та уподобання *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (*розділ 11.2*), GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з надзвичайно високим ризиком, які були піддані зараженню вірусом сезонного грипу протягом попередніх 48 годин, вибрали б занамівір.

ГРН дійшла висновку, що більшість пацієнтів, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть важливим 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) ймовірності розвитку симптоматичного грипу. Це незважаючи на те, що будь-яке зниження ймовірності розвитку тяжкого грипу буде дуже незначним.

Ресурси та інші міркування *Важливих проблем із рекомендованою альтернативою немає*

Занамівір вводиться шляхом інгаляції. Доза становить 10 мг на добу протягом 10 днів. Ця доза використовувалася в більшості клінічних випробувань, присвячених дослідженню занамівіру для профілактики грипу.

Занамівір доступний не у всіх юрисдикціях. Доступність та інші перешкоди для доступу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу можуть виявитися значними. Особи, які перебувають у соціально-економічно неблагополучному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести та лікування, а отже, і до втручань. Якщо пацієнти, які перебувають у сприятливому становищі, отримують втручання, це може посилити нерівність у сфері охорони здоров'я. Важливо, щоб країни інтегрували клінічний шлях надання медичної допомоги в ті частини системи охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з надзвичайно високим ризиком (тобто первинна медична допомога, догляд за хворими).

9.1.4.2 Обґрунтування

ГРН зробила висновок, що пороговим значенням для застосування занамівіру з метою профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у пацієнтів з надзвичайно високим ризиком розвитку тяжкої форми захворювання є абсолютне зниження на 5 %. Тобто типові пацієнти, які мають надзвичайно високий ризик розвитку тяжкої форми захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть ефект понад 5 % важливим, а ефект менше 5 % — неважливим. І це незважаючи на те, що таке 5% зниження призведе лише до надзвичайно незначного зменшення частоти тяжких інфекцій. Абсолютна оцінка ефекту становила 51 на 1000 (5,1%) з 95% ДІ між 3,9% і 5,8%. Таким чином, 95% ДІ включає як важливі, так і неважливі ефекти. Існують докази високої впевненості в тому, що занамівір має незначний або взагалі не має впливу на серйозні побічні ефекти.

ГРН також врахувала, що занамівір не є широко доступним і застосовується інгаляційно. Ці міркування, а також надзвичайно низький рівень зниження тяжкості інфекції, є причинами для умовної рекомендації.

9.1.4.3 Практична інформація

9.1.4.3.1 Спосіб застосування, дозування та тривалість

Занамівір застосовується у вигляді сухого порошку для інгаляцій. Доза для дорослих та дітей старше 5 років становить 10 мг один раз на день (тобто дві інгаляції по 5 мг) протягом 10 днів.

Профілактику слід розпочинати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту.

9.1.4.3.2 Інші міркування

Вагі**тність:** Спостережні дослідження застосування занамівіру під час вагітності (на основі менше ніж 300 відомих випадків) свідчать про його безпеку під час вагітності. Системна експозиція занамівіру після введення шляхом інгаляції є низькою. Однак немає інформації про плацентарний перенос занамівіру у людей. Вагітним жінкам можна і слід пропонувати занамівір, коли потенційні переваги застосування препарату переважають потенційний ризик шкоди для жінки або її дитини.

Лактація: Системна експозиція занамівіру після введення інгаляційним шляхом є низькою; проте немає інформації про секрецію занамівіру в молоці людини. Не можна виключити ризик для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/відмову від терапії занамівіром, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

9.1.4.4 Резюме

НМА для занамівіру була сформована на основі десяти РКД, в яких взяли участь 8156 осіб, що зазнали впливу сезонного грипу (дослідження надали прямі порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). П'ять РКД оцінювали противірусні препарати для постконтактної профілактики сезонного або пандемічного грипу, а п'ять оцінювали противірусну профілактику для популяцій з нечіткими визначеннями статусу експозиції або доконтактну профілактику грипу. Характеристики досліджень, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для занамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, у таблиці підсумків результатів GRADE показано відносний та абсолютний ефекти занамівіру порівняно з плацебо/стандартним лікуванням щодо результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі NMA.

Аналіз підгруп

GDG запросив шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 роки) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);

- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Контакт із джерелом інфекції: контакт із джерелом людського походження проти джерела тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);
    - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
    - o Пацієнти з імуносупресією.

Було проведено два аналізи підгруп в рамках дослідження (за віком та статусом вакцинації) для оцінки впливу занамівіру на результат лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу. Не було виявлено статистично значущих ефектів підгруп між різними віковими групами та статусом вакцинації проти грипу на результат лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу взаємодія p > 0,10). Усі дослідження включали сезонний грип. У дослідженнях не повідомлялося про статус експозиції або експозицію до джерела інфекції. У дослідженнях не брали участь пацієнти з тяжкими або критичними захворюваннями.

Таблиця 9.11 Резюме результатів порівняння занамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип і які піддаються впливу сезонних вірусів грипу

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Плацебо	**Занамівір**		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,35 (ДІ 95% 0,25 - 0,5) На основі даних 8104 учасникіів 9 досліджень	78 на 1000	27 на 1000	Помірна через серйозні неточності[1]	Занамівір, ймовірно, зменшує кількість лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу
		Різниця: на 51 менше на 1000 (ДІ 95% на 58 менше - на 39 менше)			
Госпіталізація	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик нижчий за мінімальну важливу різницю
Смертність[2]	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95 % 0,0 - 0,0 На основі даних 4767 учасників 6 досліджень	Різниця: на 1 більше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше – 2 більше)		Висока	Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик смертності

Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,07 (ДІ 95% 0,83 - 1,38) На основі даних 6814 учасників 8 досліджень	36 на 1000	39 на 1000	Помірна через серйозні неточності[3]	Занамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу щодо ризику небажаних явищ, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 3 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - на 14 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику0,0 (ДІ 95% 0,0 - 0,0) На основі даних від 6709 учасників 8 досліджень	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше – 4 більше)		Висока	Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик серйозних побічних ефектів

1. Неточність: серйозна. ДІ перевищує поріг;

2. Невизначено;

3. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.

Посилання [76-84]

Занамівір для осіб, які не мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання, але піддаються впливу сезонного грипу

Умовна рекомендація проти

Для осіб без симптомів, які НЕ мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом і які були піддані впливу **сезонних вірусів грипу** протягом останніх 2 днів, ми **рекомендуємо не застосовувати занамівір** (умовна рекомендація, докази помірної якості).

- Антивірусна профілактика після контакту не замінює вакцинацію проти грипу.
- До пацієнтів з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти віком понад 85 років з факторами ризику тяжкого перебігу захворювання або без них, а також молодші пацієнти з множинними факторами ризику.

9.1.4.5 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Для безсимптомних осіб, незалежно від ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом, та осіб, які контактували з **вірусами сезонного грипу** протягом останніх 48 годин, лікування занамівіром, ймовірно, знижує ризик розвитку лабораторно підтвердженого грипу приблизно на 5 %. Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на смертність, але даних щодо запобігання госпіталізації не було. Занамівір має незначне або взагалі не має збільшення серйозних побічних ефектів.

Впевненість у доказах *Помірна*

Впевненість у доказах була оцінена як помірна щодо запобігання занамівіром лабораторно підтвердженому симптоматичному грипу. Впевненість

у доказах щодо запобігання смертності була оцінена як висока. У доступних доказах не було даних про те, чи запобігав занамівір госпіталізації.

Докази були оцінені як високої якості щодо серйозних побічних ефектів.

Цінності та переваги *Без істотних відмінностей очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з низьким ризиком, які були піддані впливу вірусу сезонного грипу протягом попередніх 48 годин, вирішили б не застосовувати занамівір.

Оскільки будь-яке подальше зниження частоти випадків тяжкого перебігу грипу буде надзвичайно незначним, група експертів дійшла висновку, що більшість пацієнтів, які не належать до групи надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) частоти випадків грипу неважливим.

Ресурси та інші міркування *Важливих питань щодо рекомендованої альтернативи немає*

Занамівір вводиться інгаляційно. Доза становить 10 мг на добу протягом 10 днів. Ця доза використовувалася в більшості клінічних випробувань занамівіру для профілактики грипу.

Занамівір доступний не у всіх юрисдикціях.

9.1.4.6 Обґрунтування

ГРН дійшла висновку, що пороговим значенням для застосування занамівіру з метою профілактики лабораторно підтвердженої симптоматичної інфекції грипу у пацієнтів з надзвичайно високим ризиком буде абсолютне зниження на 5 %. Навпаки, група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які не мають надзвичайно високого ризику розвитку тяжкого захворювання у разі зараження грипом, вважатимуть 5% абсолютне зниження (з 8% до 3%) захворюваності на грип неважливим, оскільки будь-яке подальше зниження частоти випадків тяжкого грипу буде надзвичайно незначним. Відповідно до цього висновку, ми маємо високу впевненість у тому, що занамівір не знижує ризик смерті до рівня, який типові пацієнти вважали б важливим. Це є причиною для рекомендації не застосовувати занамівір у цій групі пацієнтів.

Однак, враховуючи те, що ми маємо докази з помірною впевненістю, що занамівір має незначний або взагалі не має впливу на побічні ефекти, а також те, що можуть існувати відмінності в цінностях і перевагах, деякі пацієнти можуть вважати надзвичайно невелике зниження тяжких випадків грипу важливим. Це є причиною для умовної рекомендації.

9.1.4.7 Резюме

НМА для занамівіру була сформована на основі десяти РКД, в яких взяли участь 8156 осіб, що зазнали впливу сезонного грипу (дослідження надали прямі

порівняння для будь-яких результатів, що представляли інтерес). П'ять РКД оцінювали противірусні препарати для постконтактної профілактики сезонного або пандемічного грипу, а п'ять оцінювали противірусну профілактику для популяцій з нечіткими визначеннями статусу експозиції або доконтактну профілактику грипу. Характеристики досліджень, оцінки ризику систематичної похибки та оцінки ефекту за результатами для занамівіру, що використовуються тут, були опубліковані *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу сезонного грипу, у таблиці підсумків результатів GRADE показано відносний та абсолютний ефекти занамівіру порівняно з плацебо/стандартним лікуванням для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Аналіз підгруп

ГРН запросила шість заздалегідь визначених аналізів підгруп:

- Тип вірусу грипу: пандемічний грип проти сезонного грипу проти зоонозного грипу;
- Вік: маленькі діти (< 2 років) проти дітей (2-12 років) проти літніх людей (≥ 65 років);
- Статус експозиції: незахищена експозиція проти захищеної експозиції (носіння масок проти відсутності масок);
- Експозиція джерелу інфекції: експозиція джерелу людського походження проти експозиції джерелу тваринного походження;
- Статус вакцинації: вакциновані проти невакцинованих;
- Пацієнти з підвищеним ризиком тяжкого перебігу захворювання проти пацієнтів без такого ризику
    - o Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів;
    - o Ожиріння (ІМТ > 40);
    - o Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання;
    - o Пацієнти з імуносупресією.

Було проведено два аналізи підгруп в рамках дослідження (за віком та статусом вакцинації) для оцінки впливу занамівіру на результат лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу. Не було виявлено статистично значущих ефектів підгруп між різними віковими групами та статусом вакцинації проти грипу на результат лабораторно підтвердженого симптоматичного грипу (взаємодія $p > 0,10$). Усі дослідження включали сезонний грип. У дослідженнях не повідомлялося про статус експозиції або експозицію до джерела інфекції. У дослідженнях не брали участь пацієнти з тяжкими або критичними захворюваннями.

Таблиця 9.12 Резюме результатів порівняння занамівіру з плацебо/стандартним лікуванням у безсимптомних осіб, які НЕ мають надзвичайно високого ризику тяжкого перебігу захворювання у разі захворювання на грип і які піддаються впливу сезонних вірусів грипу

Результат	Результати дослідження та виміри	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у доказах	Резюме
		Плацебо/ стандартне лікування	**Занамівір**		
Лабораторно підтверджений симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,35 (ДІ 95% 0,25 – 0,5) На основі даних 8104 учасників 9 досліджень	78 на 1000	27 на 1000	Помірна через серйозну неточність[1]	Занамівір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 51 менше на 1000 (ДІ 95% на 58 менше - на 39 менше)			
Госпіталізація (немає даних РКД)	Немає даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)				Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на госпіталізацію, оскільки базовий ризик нижчий за мінімальну важливу різницю
Смертність[2]	Різниця в ризику: 0,0 (ДІ 95 % 0,0 -0,0) На основі даних 4767 учасників 6 досліджень	Різниця: на 1 більше на 1000 (ДІ 95% на 1 менше – 2 більше)		Висока	Занамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу на ризик смертності
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,07 (ДІ 95% 0,83 - 1,38) На основі даних 6814 учасників 8 досліджень	36 на 1000	39 на 1000	Помірна через серйозну неточність[3]	Занамівір може мати незначний або взагалі не мати впливу на ризик побічних ефектів, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 3 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - на 14 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику 0,0 (ДІ 95% 0,0 - 0,0) На основі даних від 6708 учасників 8 досліджень	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - на 4 більше)		Висока	Занамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик серйозних побічних ефектів

1. *Неточність: серйозна. ДІ перетинає поріг;*
2. *Невизначений;*
3. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервал.*

Посилання [76-84]

9.2 Особа, яка зазнала впливу зоонозного вірусу грипу, пов'язаного з високою смертністю або невідомим ризиком тяжкого перебігу захворювання

9.2.1 Балоксавір

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які були піддані впливу **зоонозних вірусів грипу, пов'язаних з високою смертністю серед людей або з невідомим ризиком викликати тяжке захворювання** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати балоксавір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

- Зоонозні віруси грипу А, які асоціюються з високою смертністю серед людей при зараженні, включають віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9).
- Ймовірно, що будь-який новий вірус грипу А буде супроводжуватися невизначеністю щодо потенційних клінічних наслідків або вірулентності.
- Ймовірно, що антивірусні препарати мають різну чутливість до нових вірусів грипу А, тому необхідність проведення досліджень *in vitro* та клінічних досліджень залишається актуальною.

9.2.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Через невелику кількість випадків та епізодичний, непередбачуваний характер захворювання, клінічних випробувань профілактики зоонозного грипу балоксавіром після контакту з хворим не проводилося. Існують дані клінічних випробувань профілактики сезонного грипу балоксавіром після контакту з хворим, які демонструють ефективність препарату, якщо його прийом розпочато протягом 48 годин після контакту. Отже, балоксавір може зменшити симптоматичний лабораторно підтверджений грип, але дуже сумнівно, чи зменшує балоксавір кількість госпіталізацій та смертей.

Через епізодичний та непередбачуваний характер цих інфекцій, прямі дані РКД відсутні, і ми дуже не впевнені щодо впливу як на передачу, так і на важливих для пацієнтів результатів.

Впевненість у доказах *Низька*

Через невелику кількість випадків та епізодичний непередбачуваний характер захворювання, клінічних досліджень профілактики зоонозного грипу А балоксавіром після контакту з хворим не проводилося. Є дані клінічних досліджень профілактики сезонного грипу балоксавіром після контакту з хворим, які демонструють ефективність препарату, якщо його прийом розпочато протягом 48 годин після контакту.

Тому докази були оцінені як низька впевненість у тому, що балоксавір запобігає симптоматичному лабораторно підтвердженому грипу, і дуже низька впевненість у тому, що він запобігає госпіталізації та смерті. Абсолютне зниження ризику госпіталізації на 15 на 1000 та смертності на 3 на 1000 було змодельовано з використанням припущень про високу частоту тяжких зоонозних інфекцій у інфікованих осіб, що призвело до значного впливу на результати, що представляють інтерес, тобто госпіталізацію та смертність. Однак припущення в моделі базуються на доказах з дуже низьким рівнем достовірності.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які були піддані впливу зоонозного вірусу грипу протягом останніх 48 годин, вибрали б застосування балоксавіру.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які зазнали впливу зоонозного грипу і можуть мати високий ризик смерті, вважатимуть потенційне зниження ризику смертності важливим, навіть якщо користь є невизначеною через відсутність доказів у цій області.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Реалістичність та прийнятність

Балоксавір для профілактики інфекції вірусом грипу є одноразовою пероральною дозою, що забезпечує перевагу в дотриманні режиму лікування порівняно з антивірусними препаратами, які приймають протягом більш тривалого періоду.

Балоксавір має обмежену доступність у всьому світі.

Впровадження цієї рекомендації залежатиме від клініцистів та закладів охорони здоров'я, включаючи заклади гігієни праці, які можуть надавати допомогу особам, що піддаються ризику зараження (тобто ферми та ринки, де утримують домашню птицю або диких птахів), які мають чіткі протоколи використання для забезпечення раннього доступу до цього лікарського засобу.

9.2.1.2 Обґрунтування

ГРН усвідомлювала потенційно високу смертність від зоонозних інфекцій вірусом грипу А (тобто вірусом HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9)) і те, що добре поінформовані пацієнти віддаватимуть перевагу лікуванню для профілактики інфекції в цій ситуації, навіть якщо докази ефективності лікування відсутні.

Нові віруси грипу також створюють невизначеність щодо ефективності противірусних препаратів, що також було враховано GDG. Через епізодичний та непередбачуваний характер цих інфекцій дані РКД є обмеженими.

З огляду на потенційно високу смертність від цих інфекцій, докази ефективності антивірусної профілактики проти сезонних вірусів грипу та те, що, ймовірно, балоксавір має незначний або взагалі не має впливу на ризик побічних ефектів, ГРН рекомендує застосовувати балоксавір, незважаючи на низьку достовірність доказів щодо зоонозного грипу А. Умовна рекомендація базується на дуже низькій достовірності наявних доказів.

9.2.1.2.1 Застосовність

Вагітні та жінки в післяпологовому періоді, які зазнали впливу зоонозного вірусу грипу А, можуть розглянути можливість застосування ліків, що знижують ризик прогресування захворювання. Однак балоксавір не був офіційно протестований під час вагітності, і відразу виникають побоювання щодо небажаних ефектів як у вагітних, так і у плодів. Таким чином, GDG дійшла висновку, що балоксавір не слід призначати вагітним або жінкам після пологів, доки не буде отримано більше доказів щодо його безпеки. У цьому випадку для цієї підгрупи населення доступні інші альтернативи, такі як НІА.

Підлітки брали участь у деяких випробуваннях, тому ті, хто зазнав впливу зоонозного вірусу грипу А, можуть розглянути можливість профілактичного лікування балоксавіром. Зверніть увагу, що діти молодшого віку та немовлята не брали участі у випробуваннях балоксавіру. У цьому випадку для цієї підгрупи населення доступні інші альтернативи, такі як НІЗ.

9.2.1.3 Практична інформація

9.2.1.3.1 Шлях, дозування та тривалість

Балоксавір застосовують перорально у вигляді **одноразової дози**, залежно від маси тіла, див. таблицю 9.13. Це доза застосовується для лікування сезонного грипу; конкретних даних щодо дозування для лікування зоонозного грипу немає.

Таблиця 9.13 Дозування балоксавіру для профілактики зоонозного грипу до контакту з вірусом

Маса тіла	**Доза балоксавіру**
< 20 кг	2 мг/кг (у вигляді суспензії)
Від 20 кг до 79 кг	40 мг (таблетка)
80 кг і більше	80 мг (таблетка)

Профілактику слід розпочати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту.

Діти: Балоксавір марбоксил вивчався в клінічних випробуваннях у пацієнтів віком > 5 років, при цьому побічні ефекти були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих *[27]*. Однак є мало даних щодо пацієнтів віком ≤ 5 років *[28]*. Фармакокінетика балоксавіру у педіатричних пацієнтів віком до 1 року не встановлена *[25]*.

9.2.1.3.2 Інші міркування

Вагітність: через відсутність даних щодо безпеки та ефективності лікування вагітних та післяпологового періоду, балоксавір на даний момент не рекомендується застосовувати вагітним жінкам *[26]*.

Пацієнти з ослабленим імунітетом: Балоксавір може збільшити ризик розвитку резистентності до антивірусних резистентності, тому його застосування у пацієнтів з ослабленим імунітетом є обережним.

9.2.1.4 Резюме

Не було виявлено жодних РКД щодо антивірусної профілактики після контакту осіб, які мали контакт із симптоматичними особами або інфікованими тваринами з новими вірусами грипу А (зоонозний грип). У NMA було розглянуто непрямі докази з досліджень антивірусної профілактики після контакту з сезонним грипом. Експертна група дійшла висновку, що при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з зоонозним грипом побічні ефекти є подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з сезонним грипом. Систематичний огляд, який було використано в даному випадку, опубліковано *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу зоонозного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти балоксавіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Таблиця 9.14 Резюме результатів лікування балоксавіром порівняно з плацебо у безсимптомних осіб, які зазнали впливу вірусів зоонозного грипу, пов'язаних з високою смертністю у людей або з невідомим ризиком спричинення тяжкого захворювання

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	**Балоксавір**		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,23 - 0,79) На основі даних 749 учасників 1 дослідження	30 на 1000	13 на 1000	Низька через дуже серйозну неточність[1]	Балоксавір, ймовірно, зменшує лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 17 менше на 1000 (ДІ 95% на 23 менше - на 6 менше)			
Госпіталізація (модель)	(ДІ 95% не обчислюється)	24 на 1000	10 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість, серйозну неточність[2]	Чи балоксавір зменшує госпіталізацію, непевно
		Різниця: на 14 менше на 1000 (ДІ 95% 18 менше - на 5 менше)			
Смертність (модель)	(ДІ 95 % не обчислюється)	5 на 1000	2 на 1000	Дуже низька через серйозну неточність, дуже серйозну непрямість[3]	Чи знижує балоксавір смертність, дуже непевно
		Різниця: на 3 менше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше – на 1 менше)			
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,17 (ДІ 95% 0,4 - 3,45)	36 на 1000	42 на 1000	Низький через серйозний ризик відхилень,	Балоксавір може мати незначний або взагалі не мати різниці у
		Різниця: на 6 більше на 1000 (ДІ 95% на 22 менше - на 88 більше)			

	На основі даних 749 учасників 1 дослідження		серйозну неточність[4]	частоті побічних ефектів, пов'язаних з ліками
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 749 учасників 1 дослідження	Різниця: на 3,0 менше (ДІ 95% на 10,0 менше - на 5,0 більше)	Помірний через серйозний ризик систематичної похибки[5]	Балоксавір, ймовірно, не збільшує ризик серйозних побічних ефектів

1. *Непрямість: дуже серйозна;*
2. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
3. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
4. *Ризик відхилення серйозний. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
5. *Ризик відхилення: серйозний.*

Посилання. [66]

9.2.2 Ланінамівір

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які були піддані впливу **зоонозних вірусів грипу, пов'язаних з високою смертністю серед людей або з невідомим ризиком викликати тяжке захворювання** протягом попередніх 2 днів, **ми рекомендуємо призначати ланінамівір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

- Вірусів пташиного грипу А, які асоціюються з високою смертністю серед людей при зараженні, належать віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9).
- Імовірно, що будь-який новий вірус грипу буде супроводжуватися невизначеністю щодо потенційних клінічних наслідків або вірулентності.
- Ймовірно, що чутливість антивірусних препаратів до нових вірусів грипу різна, тому необхідними залишатимуться дослідження *in vitro* та клінічні дослідження.

9.2.2.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Незначна чиста користь або невелика різниця між альтернативами*

Через невелику кількість випадків та епізодичний, непередбачуваний характер захворювання, клінічних випробувань щодо профілактики зоонозного грипу А ланінамівіром після контакту з хворим не проводилося. Існують дані клінічних випробувань профілактики сезонного грипу ланінамівіром після контакту з хворим, які демонструють ефективність препарату, якщо його прийом розпочато протягом 48 годин після контакту. Отже, ланінамівір може зменшити симптоматичний лабораторно підтверджений грип, але дуже сумнівно, чи зменшує ланінамівір кількість госпіталізацій та смертей.

Через епізодичний та непередбачуваний характер цих інфекцій, прямі дані РКД відсутні, і ми дуже не впевнені щодо впливу як на передачу, так і на важливі для пацієнтів результати.

Впевненість у доказах *Низька*

Через невелику кількість випадків та епізодичний непередбачуваний характер захворювання, клінічних досліджень профілактики зоонозного грипу ланінамівіром після контакту з інфікованою особою немає. Існують дані клінічних випробувань профілактики ланінамівіром після контакту з сезонним грипом, які демонструють ефективність при початку застосування протягом 48 годин після контакту.

Тому було оцінено докази низької впевненості в тому, що ланінамівір запобігає симптоматичному лабораторно підтвердженому грипу, та дуже низької впевненості в тому, що він запобігає госпіталізації та смерті. Абсолютне зниження ризику госпіталізації на 15 на 1000 та смертності на 3 на 1000 було змодельовано з використанням припущень про високу частоту тяжких зоонозних інфекцій у інфікованих осіб, що призвело до значного впливу на результати, що представляють інтерес, тобто госпіталізацію та смертність. Однак припущення в моделі базуються на доказах з дуже низьким рівнем достовірності.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які були інфіковані зоонозним вірусом грипу А протягом останніх 48 годин, вибрали б ланінамівір.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які зазнали впливу зоонозного грипу А, пов'язаного з високою смертністю, вважатимуть потенційне зниження ризику смертності важливим, навіть якщо користь є невизначеною через відсутність доказів у цій області.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Звичайний курс лікування ланінамівіром передбачає щоденне вдихання препарату протягом 2 днів. Ланінамівір не є широко доступним.

Реалізація цієї рекомендації залежатиме від клініцистів та медичних закладів, які можуть надавати допомогу особам, що піддаються ризику зараження (тобто ферми та ринки, де утримують домашню птицю або диких птахів), які мають чіткі протоколи використання для забезпечення раннього доступу до цього лікарського засобу.

9.2.2.2 Обґрунтування

ГРН усвідомлювала потенційно високу смертність від зоонозних інфекцій вірусом грипу А (тобто вірусом HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9)) та того, що добре поінформовані пацієнти в такому випадку віддадуть перевагу лікуванню для запобігання інфекції, навіть якщо докази ефективності такого лікування відсутні.

Нові віруси грипу також створюють невизначеність щодо ефективності противірусних препаратів, і це також було враховано ГРН. Через епізодичний і непередбачуваний характер цих інфекцій дані РКД є обмеженими. З огляду на потенційно високу смертність від таких інфекцій, докази ефективності антивірусної профілактики проти сезонних вірусів грипу та ймовірну незначну або відсутню дію на ризик побічних ефектів, пов'язаних із ланінамівіром, ГРН рекомендує застосовувати ланінамівір, незважаючи на низьку впевненість у доказах щодо зоонозного грипу. Умовна рекомендація базується на наявних доказах з дуже низьким рівнем впевненості.

9.2.2.3 Практична інформація

Ланінамівір має обмежену географічну доступність. Клініцисти повинні перевірити у своєму національному регуляторному органі затверджені вікові групи пацієнтів та рекомендовану дозу лікування.

9.2.2.3.1 Шлях введення, дозування та тривалість

Ланінамівір вводиться у вигляді сухого порошку для інгаляцій у вигляді **одноразової дози**, залежно від маси тіла, див. таблиці 9.15.

Таблиця 9.15 Дозування ланінамівіру для постконтактної профілактики зоонозного грипу

Вікова група	**Доза ланінамівіру для профілактики після контакту**
Дорослі	20 мг один раз на день протягом 2 днів
Діти віком до 10 років	20 мг одноразово
Діти від 10 до 18 років	20 мг один раз на день протягом 2 днів

Профілактику слід розпочати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту.

9.2.2.3.2 Інші міркування

Вагітність: Немає достатніх даних щодо застосування препарату під час вагітності, щоб оцінити ризик його застосування.

Лактація: Немає достатніх даних щодо застосування препарату під час вагітності, щоб провести оцінку ризиків його застосування.

Доступна заявка на отримання фармацевтичної ліцензії від Агентства з фармацевтичних препаратів та медичних виробів Японії містить додаткові

відомості про дослідження на тваринах та фармакокінетику, побічні ефекти та взаємодію з іншими лікарськими засобами *[31]*.

9.2.2.4 Резюме

Не було виявлено жодних РКД щодо антивірусної профілактики після контакту осіб, які мали контакт із симптоматичними особами або інфікованими тваринами з новими вірусами грипу А (зоонозний грип). У рамках NMA було розглянуто непрямі дані з досліджень антивірусної профілактики після контакту з сезонним грипом. Експертна група дійшла висновку, що при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з зоонозним грипом побічні ефекти є подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з сезонним грипом. Систематичний огляд, який було використано в даному випадку, опубліковано *[65]*.

Для учасників, які були піддані впливу зоонозного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти ланінамівіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, отриманими на основі даних мережі метааналізів (NMA).

Таблиця 9.16 Резюме результатів лікування ланінамівіром порівняно з плацебо у безсимптомних осіб, які зазнали впливу зоонозних вірусів грипу, повязанихз високою смертністю людей або з невідомим ризиком виникнення тяжкого захворювання

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	**Ланінамівір**		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,43 (ДІ 95% 0,3 - 0,63) На основі даних 2593 учасників 3 досліджень	30 на 1000	13 на 1000	Низька через дуже серйозну неточність[1]	Ланінамівір може зменшити лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 17 менше на 1000 (ДІ 95% на 21 менше - на 11 менше)			
Госпіталізація (модель)	(ДІ 95% не обчислюється)	24 на 1000	10 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість, серйозну неточність[2]	Чи ланінамівір зменшує госпіталізацію, залишається дуже невизначеним
		Різниця: на 14 менше на 1000 (ДІ 95% 17 менше - на 9 менше)			
Смертність (модель)	(ДІ 95 % не обчислюється)	5 на 1000	2 на 1000	Дуже низька через серйозну неточність, дуже серйозну непрямість[3]	Чи знижує ланінамівір смертність, дуже непевно
		Різниця: на 3 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - на 2 менше)			
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відносний ризик: 1,4 (ДІ 95% 0,84 - 2,35) На основі даних 2806 учасників у 3 дослідженнях	36 на 1000	50 на 1000	Помірна через серйозну неточність[4]	Ланінамівір, ймовірно, збільшує частоту побічних ефектів, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 14 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - 49 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику (ДІ 95% не обчислюється) На основі даних від 341 учасника з 1 дослідження	Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 11 менше - на 11 більше)		Низька через серйозний ризик відхилення, серйозну неточність[5]	Ланінамівір може мати незначний вплив або взагалі не впливати на

				ризик серйозних побічних ефектів

1. *Непрямість: дуже серйозна;*
2. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
3. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
4. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
5. *Ризик систематичної похибки: серйозний. Недостатнє/відсутність засліплення учасників та персоналу, що призводить до потенційної систематичної похибки щодо виконання, недостатнє/відсутність засліплення оцінювачів результатів, що призводить до потенційної систематичної похибки щодо виявлення; Неточність: серйозна.*

Посилання [68-70]

9.2.3 Озельтамівір

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які були піддані впливу **зоонозних вірусів грипу, пов'язаних з високою смертністю серед людей або з невідомим ризиком викликати тяжке захворювання** протягом попередніх 2 днів, ми **пропонуємо призначати озельтамівір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

- Віруси пташиного грипу А, які асоціюються з високою смертністю серед людей при зараженні, включають віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9).
- Імовірно, що будь-який новий вірус грипу буде супроводжуватися невизначеністю щодо потенційних клінічних наслідків або вірулентності.
- Ймовірно, що антивірусні препарати мають різну чутливість до нових вірусів грипу А, тому необхідними залишатимуться дослідження in vitro та клінічні дослідження.

9.2.3.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Віруси зоонозного грипу А, які викликають захворювання у людей, мають гетерогенний, широкий спектр клінічних проявів. Однак є декілька вірусів, які асоціюються з високою смертністю серед людей, що заразилися ними, наприклад віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6); HPAI та LPAI A(H7N9), а в майбутньому може з'явитися новий зоонозний вірус грипу, який також може викликати тяжке захворювання у людей.

Озельтамівір може зменшити лабораторно підтверджену симптоматичну інфекцію вірусом грипу. Невідомо, чи озельтамівір зменшує кількість госпіталізацій та смертність.

Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на тяжкі побічні ефекти.

Впевненість у доказовості *Дуже низька*

Через невелику кількість випадків та епізодичний, непередбачуваний характер хвороби, клінічних випробувань профілактики зоонозного грипу озельтамівіром після контакту з хворим не проводилося. Існують дані клінічних випробувань профілактики сезонного грипу озельтамівіром після контакту з хворим сезонного грипу, які демонструють ефективність, коли озельтамівір починають застосовувати протягом 48 годин після експозиції.

Тому докази були оцінені як низька впевненість у тому, що озельтамівір запобігатиме симптоматичному лабораторно підтвердженому грипу, і дуже низька впевненість у тому, що він запобігатиме госпіталізації та смерті. Абсолютне зниження ризику госпіталізації на 15 на 1000 та смертності на 3 на 1000 було змодельовано з використанням припущень про високу частоту тяжких зоонозних інфекцій у інфікованих осіб, що призводить до значного впливу на результати, що представляють інтерес, тобто госпіталізацію та смертність. Однак припущення в моделі базуються на доказах з дуже низькою вірогідністю.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів, які були інфіковані зоонозним вірусом грипу А, пов'язаним з високою смертністю серед людей протягом попередніх 48 годин, вибрали б озельтамівір.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які зазнали впливу зоонозного вірусу грипу А, що пов'язаний з високою смертністю серед людей, вважатимуть потенційне зниження ризику смертності важливим, навіть якщо користь від цього є дуже невизначеною.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Озельтамівір є широко доступним, переважно у вигляді генеричних препаратів, і має низьку ймовірність викликати побічні реакції. Озельтамівір затверджений для лікування інфекції вірусом грипу в різних вікових групах, а також у вагітних та жінок після пологів.

Відносно тривалий курс профілактики у безсимптомних осіб може ускладнити його завершення для деяких пацієнтів.

Реалізація цієї рекомендації буде залежати від лікарів та закладів охорони здоров'я, таких як служби гігієни праці, які можуть надавати допомогу особам, що піддаються ризику зараження (тобто працівникам птахоферм та ринків диких птахів), які мають чіткі протоколи для забезпечення раннього доступу до цього лікарського засобу.

9.2.3.2 Обґрунтування

GDG усвідомлювала можливість високої смертності при деяких інфекціях зоонозними вірусами грипу (тобто вірусами HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9)) і тому зробила висновок, що добре поінформовані пацієнти віддадуть перевагу лікуванню для запобігання інфекції, навіть якщо докази ефективності лікування є непрямими і мають дуже низьку впевненість.

Нові віруси грипу також створюють невизначеність щодо ефективності противірусних препаратів, що також було враховано GDG. Через епізодичний та непередбачуваний характер цих інфекцій дані РКД є обмеженими.

З огляду на потенційно високу смертність від таких інфекцій, докази ефективності антивірусної профілактики проти сезонних вірусів грипу та ймовірну незначну або відсутню дію на ризик побічних ефектів, пов'язаних з озельтамівіром, GDG рекомендує застосовувати озельтамівір, незважаючи на низьку достовірність доказів щодо профілактики зоонозного грипу. Умовна рекомендація базується на наявних доказах з дуже низькою достовірністю.

9.2.3.3 Практична інформація

9.2.3.3.1 Спосіб застосування, дозування та тривалість – профілактика після контакту із зоонозним грипом, пов'язаним із високою смертністю серед людей

Озельтамівір приймають перорально в дозі, що залежить від віку та маси тіла, як зазначено нижче. Він випускається у вигляді капсул по 30 мг, 45 мг і 75 мг, а також у вигляді порошку для розчинення в ротовій порожнині.

Для профілактики після контакту з новими вірусами грипу А, пов'язаними з високою смертністю серед інфікованих людей, відповідна доза та тривалість лікування є невизначеними. Профілактична доза для сезонного грипу становить 75 мг один раз на день, але для профілактики після контакту з новими вірусами грипу А рекомендується приймати ліки (75 мг двічі на день) протягом 10-14 днів. Обґрунтуванням для цього, за відсутності досліджень ефективності профілактики нових вірусів грипу А на людях, є дані досліджень на тваринах *[85]* та мета зменшити ймовірність виникнення резистентності під час прийому хіміопрофілактики один раз на день.

Таблиця 9.17 Дозування озельтамівіру для профілактики зоонозного грипу після контакту з хворим

Вік	**Маса тіла**	**Доза озельтамівіру для постконтактної профілактики нового вірусу грипу А**
Дорослі та особи віком від 13 років	> 40 кг	75 мг двічі на день протягом 10–14 днів
Діти від 1 року до 13 років	10–15 кг	30 мг двічі на день протягом 10–14 днів
	> 15 кг до 23 кг	45 мг двічі на день протягом 10–14 днів

	> від 23 кг до 40 кг	60 мг двічі на день протягом 10–14 днів
	> 40 кг	75 мг двічі на день протягом 10–14 днів
Діти віком до 1 року		3 мг/кг двічі на день протягом 10–14 днів

Профілактику слід розпочинати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту.

9.2.3.3.2 Коригування дози – профілактика грипу після контакту

Корекція дози рекомендується для дорослих та осіб віком від 13 років, які мають помірну або тяжку ниркову недостатність, див. таблицю 9.18.

Таблиця 9.18 Дозування озельтамівіру для постконтактної профілактики зоонозного грипу у пацієнтів з нирковою недостатністю

Кліренс креатиніну (мл/хв)	**Доза озельтамівіру для постконтактної профілактики нового вірусу грипу А**
> 60	75 мг двічі на день
> 30 до 60	30 мг двічі на день
> 10 до 30	30 мг один раз на день
≤ 10	Не рекомендується. Даних немає
Пацієнти на гемодіалізі	30 мг після кожного сеансу гемодіалізу
Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі	30 мг одноразово

Немає достатніх клінічних даних щодо застосування препарату у дітей віком до 13 років з нирковою недостатністю, щоб можна було надати рекомендації щодо дозування.

9.2.3.3.3 Інші міркування

Вагітність: Спостережні дослідження застосування озельтамівіру під час вагітності (понад 1000 випадків застосування у першому триместрі) свідчать про безпеку його застосування під час вагітності, не викликає вад розвитку та не має токсичного впливу на плід/новонародженого. Вагітним жінкам можна призначати озельтамівір, якщо потенційна користь від застосування препарату перевищує потенційний ризик шкоди для жінки або її дитини *[34]*.

Лактація**:** Інформація обмежена. Виробник рекомендує озельтамівіру можна розглядати, якщо є очевидні потенційні переваги для матерів, які годують груддю.

Озельтамівір можна вводити ентерально через орогастральну або назогастральну трубку інтубованим пацієнтам, він добре всмоктується, але протипоказаний пацієнтам із мальабсорбцією, шлунковою стазою, кишковою непрохідністю або шлунково-кишковою кровотечею.

У характеристиці продукту, наданій виробником, містяться додаткові відомості про дослідженнях на тваринах та фармакокінетиці, побічних ефектах та взаємодії з іншими лікарськими засобами *[34]*.

9.2.3.4 Резюме

Не було виявлено жодних РКД щодо антивірусної постконтактної профілактики осіб, які контактували з симптоматичними особами або інфікованими тваринами з новими вірусами грипу А (зоонозний грип). У NMA було розглянуто непрямі дані з досліджень антивірусної профілактики після контакту з сезонним грипом. NMA робить висновок, що при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з зоонозним грипом побічні ефекти є подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з сезонним грипом. Систематичний огляд, який було використано в даному дослідженні, опубліковано [*65]*.

Для учасників, які зазнали впливу зоонозного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти озельтамівіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Таблиця 9.19 Резюме результатів порівняння озельтамівіру з плацебо у безсимптомних осіб, які зазнали впливу зоонозних вірусів грипу, пов'язаних з високою смертністю серед людей або з невідомим ризиком викликати тяжке захворювання

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо	Озельтамівір		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик 0,4 (ДІ 95% 0,26 - 0,62) На основі даних 3742 учасників 5 досліджень	30 на 1000	12 на 1000	Низька через дуже серйозну непрямість[1]	Озельтамівір може зменшити лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця 18 менше на 1000 (ДІ 95% 22 менше - 11 менше)			
Госпіталізація (модель)	(ДІ 95% не обчислюється)	24 на 1000	9 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість, серйозну неточність[2]	Чи озельтамівір зменшує кількість госпіталізацій, дуже невизначено
		Різниця: на 15 менше на 1000 (ДІ 95% 18 менше – на 9 більше)			
Смертність (модель)	(ДІ 95% не обчислюється)	5 на 1000	2 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість,	Чи зменшує озельтамівір смертність, дуже непевно
		Різниця: на 3 менше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше - на 2 більше)			

			серйозну неточність[3]	
Несприятливі події, пов'язані з ліками	Відсутність даних РКД (ДІ 95% не обчислюється)			Чи збільшує озельтамівір кількість побічних ефектів, пов'язаних з ліками, залишається дуже невизначеним
Серйозні побічні ефекти[4]	Різниця в ризику: 0,0 (ДІ 95% 0,0 - 0,0) На основі даних 3742 учасників 5 досліджень	Різниця: на 3,0 більше (ДІ 95% 2,0 менше - 7,0 більше)	Помірна через серйозну неточність[5]	Озельтамівір має незначний або взагалі не має впливу на ризик серйозних побічних ефектів

1. *Непрямість: дуже серйозна;*
2. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали;*
3. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
4. *Невизначена;*
5. *Неточність: серйозна.*

Посилання [71-75]

9.2.4 Занамівір

Умовна рекомендація для

Для безсимптомних осіб, які були піддані впливу **зоонозних вірусів грипу, пов'язаних з високою смертністю серед людей або з невідомим ризиком викликати тяжке захворювання** протягом попередніх 2 днів, ми **рекомендуємо призначати занамівір** (умовна рекомендація, докази низької якості).

- До вірусів пташиного грипу А, які асоціюються з високою смертністю серед людей, що заразилися ними, належать віруси HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9).
- Ймовірно, що будь-який новий вірус грипу А буде супроводжуватися невизначеністю щодо потенційних клінічних наслідків або вірулентності.
- Ймовірно, що антивірусні препарати мають різну чутливість до нових вірусів грипу А, тому необхідність проведення досліджень in vitro та клінічних досліджень залишається актуальною.

9.2.4.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Через невелику кількість випадків та епізодичний, непередбачуваний характер захворювання, клінічних випробувань профілактики зоонозного грипу

за допомогою занамівіру після контакту з хворим не проводилося. Існують дані клінічних випробувань профілактики сезонного грипу за допомогою занамівіру після контакту з хворим, які демонструють ефективність занамівіру, якщо його застосування розпочато протягом 48 годин після контакту. Отже, занамівір може зменшити симптоматичний лабораторно підтверджений грип, але дуже сумнівно, чи зменшує занамівір госпіталізацію та смертність.

Через епізодичний і непередбачуваний характер цих інфекцій, прямі дані РКД відсутні, і ми дуже не впевнені щодо впливу як на передачу, так і на важливі для пацієнтів результати.

Впевненість у доказах *Низька*

Через невелику кількість випадків та епізодичний непередбачуваний характер захворювання, клінічних досліджень щодо профілактики зоонозного грипу за допомогою занамівіру після контакту з інфікованою особою клінічні дослідження не проводилися.

Існують дані клінічних випробувань профілактики сезонного грипу за допомогою занамівіру після контакту, які демонструють ефективність препарату, якщо його прийом розпочато протягом 48 годин після контакту. Тому було оцінено докази низької впевненості в тому, що занамівір запобігає симптоматичному лабораторно підтвердженому грипу, та дуже низької впевненості в тому, що він запобігає госпіталізації та смерті.

Абсолютне зниження ризику госпіталізації на 15 на 1000 та смертності на 3 на 1000 було змодельовано з використанням припущень про високу частоту тяжких зоонозних інфекцій у інфікованих осіб, що призвело до значного впливу на результати, що представляють інтерес, тобто госпіталізацію та смертність. Однак припущення в моделі базуються на доказах з дуже низькою впевненістю.

Цінності та переваги *Відсутність істотної мінливості очікується*

Застосовуючи узгоджені значення та переваги (див. розділ *11.2*), ГРН дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів з високим ризиком, які були піддані зараженню зоонозним вірусом грипу протягом попередніх 48 годин, вибрали б занамівір.

Група експертів вважала, що більшість пацієнтів, які зазнали впливу зоонозного грипу А, що пов'язаний з високою смертністю, вважатимуть потенційне зниження ризику смертності важливим, навіть якщо користь є невизначеною через відсутність доказів у цій галузі.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання, що не досліджувалися*

Прийнятність та здійсненність

Занамівір вводиться шляхом інгаляції. Цей спосіб введення використовувався в більшості клінічних випробувань, присвячених дослідженню занамівіру для профілактики сезонного грипу.

Занамівір доступний не у всіх юрисдикціях.

9.2.4.2 Обґрунтування

ГРН усвідомлювала потенційну високу смертність від певних зоонозних інфекцій вірусом грипу (тобто вірусом HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) та HPAI і LPAI A(H7N9)) і тому зробила висновок, що добре поінформовані пацієнти віддадуть перевагу лікуванню для запобігання інфекції, навіть якщо докази ефективності такого лікування є непрямими і мають дуже низький рівень достовірності.

Нові віруси грипу також створюють невизначеність щодо ефективності противірусних препаратів, що також було враховано GDG. Через епізодичний та непередбачуваний характер цих інфекцій дані РКД є обмеженими. З огляду на потенційно високу смертність від таких інфекцій, докази ефективності антивірусної профілактики проти сезонних вірусів грипу та ймовірну незначну або відсутню дію на ризик побічних ефектів, пов'язаних із занамівіром, ГРН рекомендує застосовувати занамівір, незважаючи на низьку достовірність доказів щодо зоонозного грипу. Умовна рекомендація базується на наявних доказах з дуже низькою достовірністю.

ГРН також зазначила, що занамівір не є загальнодоступним і застосовується шляхом інгаляції.

9.2.4.3 Практична інформація

9.2.4.3.1 Шляхи введення, дозування та тривалість

Занамівір застосовується у вигляді сухого порошку для інгаляцій. Доза для дорослих та дітей старше 5 років становить 10 мг один раз на день (тобто дві інгаляції по 5 мг) протягом 10 днів.

Профілактику слід розпочинати якомога раніше, не пізніше ніж через 2 дні після контакту з вірусом.

9.2.4.3.2 Інші міркування

Вагітність: Спостережні дослідження застосування занамівіру під час вагітності (від менше ніж 300 відомих результатів) свідчать про те, що препарат є безпечним під час вагітності. Системна експозиція занамівіру після введення інгаляційним шляхом є низькою. Однак інформації про плацентарний перенос занамівіру у людей немає. Вагітним жінкам можна і слід пропонувати занамівір, якщо потенційні переваги застосування препарату переважають потенційний ризик шкоди для жінки або її дитини.

Лактація: Системна експозиція занамівіру після введення інгаляційним шляхом є низькою; однак, немає інформації про секрецію занамівіру в молока людини. Не можна виключити ризик для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/відмову від терапії занамівіром, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

9.2.4.4 Резюме

Не було виявлено жодних РКД щодо антивірусної профілактики після контакту осіб, які мали контакт із симптоматичними особами або інфікованими тваринами з новими вірусами грипу А (зоонозний грип). У NMA було розглянуто непрямі докази з досліджень антивірусної профілактики після контакту з сезонним грипом. NMA робить висновок, що при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з зоонозним грипом побічні ефекти є подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні антивірусних препаратів для профілактики після контакту з сезонним грипом. Систематичний огляд, який було використано в даному випадку, опубліковано *[65]*.

Для учасників, які зазнали впливу зоонозного грипу, таблиця підсумків результатів GRADE показує відносні та абсолютні ефекти занамівіру в порівнянні з плацебо для результатів, що представляють інтерес, з оцінками впевненості, наданими NMA.

Таблиця 9.20 Підсумок результатів для занамівіру порівняно з плацебо/стандартним лікуванням у безсимптомних осіб, які зазнали впливу вірусів зоонозного грипу, пов'язаних з високою смертністю у людей або з невідомим ризиком спричинення тяжкого захворювання

Результат	Результати дослідження та вимірювання	Оцінки абсолютного ефекту		Впевненість у достовірності доказів	Резюме
		Плацебо/ стандартне лікування	**Занамівір**		
Лабораторно підтверджено симптоматичний грип	Відносний ризик: 0,35 (ДІ 95% 0,25 - 0,5) На основі даних 8104 учасників 9 досліджень	30 на 1000	11 на 1000	Низька через дуже серйозну непрямість[1]	Занамівір може зменшити лабораторно підтверджений симптоматичний грип
		Різниця: на 19 менше на 1000 (ДІ 95% на 22 менше - на 15 менше)			
Госпіталізація (модель)	(ДІ 95% не обчислюється)	24 на 1000	9 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість, серйозну неточність[2]	Чи зменшує занамівір кількість госпіталізацій до лікарні є дуже невизначено
		Різниця: на 15 менше на 1000 (ДІ 95% на 18 менше - на 12 менше)			
Смертність (модель)[3]	(ДІ 95% не обчислюється)	5 на 1000	2 на 1000	Дуже низька через дуже серйозну непрямість, серйозну неточність[4]	Чи знижує занамівір смертність, є дуже невизначено
		Різниця: на 3 менше на 1000 (ДІ 95% на 4 менше - на 2 менше)			
Несприятливі події, пов’язані з ліками	Відносний ризик: 1,07 (ДІ 95% 0,83 - 1,38) На основі даних з 6814 учасників у 8 дослідженнях	36 на 1000	39 на 1000	Помірна через серйозну неточність[5]	Занамівір, ймовірно, має незначний або взагалі не має впливу щодо ризику небажаних явищ, пов'язаних з ліками
		Різниця: на 3 більше на 1000 (ДІ 95% на 6 менше - 14 більше)			
Серйозні побічні ефекти	Різниця в ризику: 0,0 (ДІ 95% 0,0 - 0,0) На основі даних 6708 учасників 8 досліджень	на 1000	на 1000	Висока	Занамівір має незначний або не має впливу на ризик серйозних побічних ефектів
		Різниця: на 0 менше на 1000 (ДІ 95% на 3 менше - 4 більше)			

1. *Непрямість: дуже серйозна;*

2. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
3. *Невизначена;*
4. *Непрямість: дуже серйозна. Неточність: серйозна;*
5. *Неточність: серйозна. Широкі довірчі інтервали.*

Посилання [76-84]

10. Рекомендації щодо стратегій діагностичного тестування пацієнтів з підозрою на грип

Коли пацієнт із грипоподібним захворюванням звертається до закладу первинної медичної допомоги або до відділення невідкладної допомоги (або еквівалентного закладу для оцінки гострих станів), рекомендована стратегія тестування на грип буде залежати від характеристик діагностичного тесту та очікуваної затримки до отримання результатів. Тому, щоб підтримати аналіз рішень щодо тестування на грип у клінічних умовах, було проведено систематичний огляд з метою виявлення метааналізів чутливості та специфічності різних тестів, які можна використовувати в клінічних умовах для виявлення вірусних антигенів грипу (тести на виявлення антигенів) або вірусної РНК грипу (NAAT, включаючи RT-PCR) у зразках з дихальних шляхів (онлайн тут) *[86])*.

Для нетяжкої форми грипу (для пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжкої форми грипу) та для пацієнтів з тяжкою формою грипу було проведено аналіз рішень щодо різних стратегій діагностичного тестування та подальшого лікування антивірусним препаратом балоксавір. За результатами цього аналізу було визначено потенційне скорочення часу до полегшення симптомів та розвитку побічних ефектів. Отримані показники QALD було порівняно для різних стратегій лікування.

За допомогою моделі аналізу рішень було оцінено такі стратегії діагностичного тестування для діагностики грипу у осіб з підозрою на грип, які звертаються до закладів первинної медичної допомоги або відділень невідкладної допомоги *[86]*:

1. Не проводити тестування і не лікувати пацієнтів з підозрою на грип антивірусними препаратами («Не лікувати нікого»);
2. Не проводити тестування і лікувати пацієнтів з підозрою на грип антивірусними препаратами («Лікувати всіх»);
3. Тестування всіх пацієнтів з підозрою на грип за допомогою експрес-тесту в місці надання медичної допомоги та лікування тих, у кого результат тесту позитивний, антивірусними препаратами («експрес-тест – лікування»);
4. Провести молекулярне тестування всіх пацієнтів з підозрою на грип і лікувати антивірусними препаратами до отримання результатів через 24 години («лікування за результатами ПЛР»);
5. Провести молекулярне тестування всіх пацієнтів з підозрою на грип, але не лікувати антивірусними препаратами до отримання результатів («PCR-очікування»).

Результати: модельовані QALD; дні без симптомів; побічні ефекти; частка пацієнтів з грипом та без грипу, які отримали належне лікування.

З огляду на відсутність повідомлень про переваги лікування (балоксавіром або озельтамівіром) у вигляді зниження рівня госпіталізації або смертності, результати відображали компроміс між скороченням часу до полегшення симптомів та ризиком побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Враховуючи, що всі діагностичні тести демонстрували високу (> 97%) специфічність, чутливість тесту була ключовим фактором у точній ідентифікації пацієнтів з грипом. Тому діагностичні тести з вищою чутливістю, такі як «ПЛР» та «НААТ», дозволили визначити найбільшу кількість осіб, які отримали належне лікування грипу, та забезпечили найбільшу кількість QALD.

10.1 Нетяжкий грип

10.1.1 Тип тестування на грип при нетяжкій інфекції

Умовна рекомендація для

Пацієнтам із підозрою на нетяжке інфікування вірусом грипу, які мають високий ризик прогресування до тяжкого грипу, ми **рекомендуємо використовувати тести NAAT (молекулярні аналізи) на грип у місцях надання медичної допомоги або цифрові імунологічні аналізи на грип** та лікувати всіх пацієнтів, які мають позитивний результат, антивірусним препаратом, рекомендованим ВООЗ (умовна рекомендація, докази низької якості).

- ГРН відзначила важливість розуміння поширеності захворювання в громаді і, отже, ймовірності до тестування. При нижчій поширеності захворювання в громаді тестування, ймовірно, матиме більший вплив на впровадження відповідного лікування для пацієнтів.
- До пацієнтів з нетяжким грипом, але з високим ризиком прогресування до тяжкого захворювання, належать такі (див. розділ *5.1*):
  пацієнти віком 65 років і старші;
  пацієнти з одним або кількома основними факторами ризику розвитку тяжкого грипу.

Діагноз грипу

10.1.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або невелика різниця між альтернативами*

Тести NAAT на грип у місцях надання медичної допомоги — це молекулярні аналізи, які виявляють нуклеїнові кислоти вірусу грипу в зразках з дихальних шляхів. Тести NAAT мають високу чутливість і високу специфічність для виявлення нуклеїнових кислот вірусу грипу в зразках з верхніх дихальних шляхів, якщо їх зібрано протягом 3–4 днів після появи симптомів. Тести DIA для діагностики грипу в пунктах надання медичної допомоги виявляють антигени

вірусу грипу в зразках з дихальних шляхів. Тести DIA для діагностики грипу мають середню до середньо-високої чутливості та високу специфічність для виявлення антигенів вірусу грипу в зразках з верхніх дихальних шляхів, якщо вони зібрані протягом 3-4 днів після появи симптомів.

Аналіз прийняття рішень надав низькоякісні докази відмінностей між стратегіями тестування щодо результатів, що представляють інтерес, але переконливі докази того, що відмінності між стратегіями щодо результатів, що представляють інтерес, були, ймовірно, уже незначними.

Стратегії лікування «DIA», «NAAT» та «PCR-treat» мали найвищі показники QALD.

Впевненість у доказовості *Низька*

Ці рекомендації базуються на моделі аналізу рішень з вхідними параметрами для характеристик діагностичних тестів, епідеміології захворювання, ефектів лікування та корисності, багато з яких базуються на доказах відносно низької якості. Докази також обмежені з точки зору прямої застосовності для країн з низьким рівнем доходу, оскільки дані переважно походять з країн з високим рівнем доходу. ГРН також усвідомлювала, що аналіз офіційно не включав аналіз витрат та вигод.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Рекомендація відображає те, що група експертів надає великого значення невеликому скороченню тривалості захворювання та уникненню непотрібного антивірусного лікування. Група експертів також надала великого значення швидкому прийняттю рішень щодо лікування пацієнтів.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Тести NAAT на грип та інші молекулярні аналізи на грип можуть бути недоступними в багатьох клінічних умовах через їхню високу вартість. Тести DIA на грип є дешевшими за тести NAAT, але вимагають використання спеціального пристрою для зчитування результатів і, знову ж таки, можуть бути недоступними в усіх умовах через їхню високу вартість.

Перешкоди для доступу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу можуть виявитися значними через вартість та доступність. Особи, які перебувають у соціально-економічно неблагополучному становищі, як правило, мають менший доступ до послуг, включаючи діагностичні тести, а отже, і до лікування. Тому відсутність доступу до обстежень та тестування може посилити нерівність, оскільки пацієнти не мають доступу до лікування, оскільки їх захворювання, таке як грип, не діагностується. ГРН визнала це і закликає органи влади покращити доступ до діагностичних тестів для пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжкого грипу.

Крім того, зараз існує один рекомендований ВООЗ препарат для лікування нетяжкого грипу, балоксавір, який необхідно призначати протягом 48 годин після появи симптомів. Таким чином, точне тестування має бути пов'язане з лікувальними протоколами в закладах охорони здоров'я. Оскільки ця рекомендація передбачає в ідеалі призначення лікування з балоксавір протягом 2 днів після появи симптомів, що збільшує доступність та забезпечує належне використання діагностичних тестів є надзвичайно важливим для впровадження. Таким чином, наявність та використання відповідних діагностичних тестів на грип є необхідним для покращення доступу до ліків, особливо на ранній стадії захворювання. Однак системи охорони здоров'я повинні набути досвіду у виборі та впровадженні діагностичних тестів, а також у виборі тих, які найбільш підходять для їхніх умов. Див. Рекомендації щодо діагностики (див. розділ *10*).

10.1.1.2 Обґрунтування

Важливо визнати вплив поширеності вірусів грипу в громаді на діагностичні тести. Коли віруси грипу циркулюють з високою поширеністю в громаді, більшість пацієнтів з позитивними результатами NAAT матимуть грип, але деякі з негативними результатами також матимуть грип. Коли віруси грипу циркулюють з низькою поширеністю або не циркулюють серед людей в громаді, більшість пацієнтів з негативним результатом тесту не матимуть грипу, але невелика кількість з позитивним результатом тесту також не матимуть грипу. Те саме стосується діагностичних імуноаналізів на грип.

Альтернативні варіанти, такі як проведення ПЛР-тестування та очікування результатів для прийняття рішення про лікування або відмову від нього, мають значні обмеження з точки зору здійсненності та прийнятності. Лікування всіх пацієнтів без тестування означатиме, що значна частина осіб буде лікуватися без необхідності, особливо в ситуаціях з низькою поширеністю захворювання. ГРН зазначила, що це призведе до неналежного використання обмежених ресурсів (тобто, в даному випадку, балоксавіру, рекомендованого ВООЗ для лікування), надмірного використання лікування, що може збільшити ризик резистентності до антимікробних препаратів, та непотрібного впливу на пацієнтів побічних ефектів. Відмова від лікування пацієнтів означатиме, що особи, хворі на грип, будуть хворіти трохи довше, а це становитиме значну частину населення в ситуаціях з високою поширеністю захворювання.

Умовна рекомендація відображає низьку впевненість у відносному впливі стратегій тестування на важливі для пацієнтів результати та ймовірну дуже невелику різницю в таких результатах між стратегіями. Однак ГРН зазначила, що якщо будуть доступні більш ефективні методи лікування, це може вплинути на QALD.

Ця рекомендація є кращою, ніж альтернативні варіанти лікування всіх пацієнтів у цьому сценарії або відмова від лікування пацієнтів, або проведення ПЛР-тестування та очікування результатів тесту для визначення доцільності антивірусного лікування.

10.1.1.3 Практична інформація

Інтерпретація тестів повинна враховувати поширеність вірусів грипу, що циркулюють у суспільстві (висока або низька поширеність), як частину ймовірності захворювання до тестування.

NAAT та DIA для виявлення грипу є найбільш точними, коли зразки з верхніх дихальних шляхів збираються протягом 3-4 днів після появи симптомів. Збір якісних зразків з верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з підозрою на грип є дуже важливим. Найвища результативність тестування на віруси грипу досягається при дослідженні зразків з носоглотки, будь то мазки з носоглотки або аспірати. Високої результативності тестування на віруси грипу також можна досягти, досліджуючи комбіновані зразки мазків з носа та горла (зібрані окремо та поміщені разом в один стерильний контейнер для зразків).

Важливим є правильне тлумачення результатів тестування, особливо негативних результатів тесту на грип DIA, через можливість отримання хибнонегативного результату під час високої поширеності грипу у пацієнтів з підозрою на нетяжкий грип, які мають високий ризик переходу до тяжкого грипу.

10.1.1.4 Резюме

Припущення: Літні пацієнти (тобто ті, хто має високий ризик розвитку тяжких ускладнень грипу) з нетяжким грипоподібним захворюванням (з сезонною ймовірністю грипу до тестування 24,3%), які мають позитивний результат тесту на грип, отримуватимуть лікування одноразовою дозою балоксавіру і матимуть коротший період симптомів (на 1,02 дні менше) та на 10% вищий рівень побічних ефектів порівняно з особами, які не отримують лікування. Крім того, на основі систематичного огляду ВООЗ не було враховано жодних переваг щодо госпіталізації або смертності, пов'язаних з лікуванням.

Загальна стратегія, яка була визнана найкращою з точки зору якості життя, скоригованої на тривалість (QALDs), була такою

«PCR-wait», за якою слідували «NAAT» та «DIA» (таблиця 10.1). У порівнянні зі стратегією «не лікувати», стратегія «очікування ПЛР» пропонувала 23 337 днів без симптомів на 100 000 населення і супроводжувалася додатковими 501 побічними ефектами на 100 000 населення. Це перетворилося на загальний приріст 4529 QALD на 100 000 населення (таблиця 10.1, рисунок 10.1). Стратегія «Лікувати всіх» дала гірші результати, ніж «Не лікувати нікого», оскільки вона передбачала неналежне лікування значної частини осіб (таблиця 10.1, рисунок 10.1) і була пов'язана з найбільшою кількістю побічних побічних ефектів. Стратегія «Лікувати за результатами ПЛР» відображала результат стратегії «Лікувати всіх», враховуючи, що повний курс балоксавіру (одноразова доза) був призначений до отримання результатів тестування.

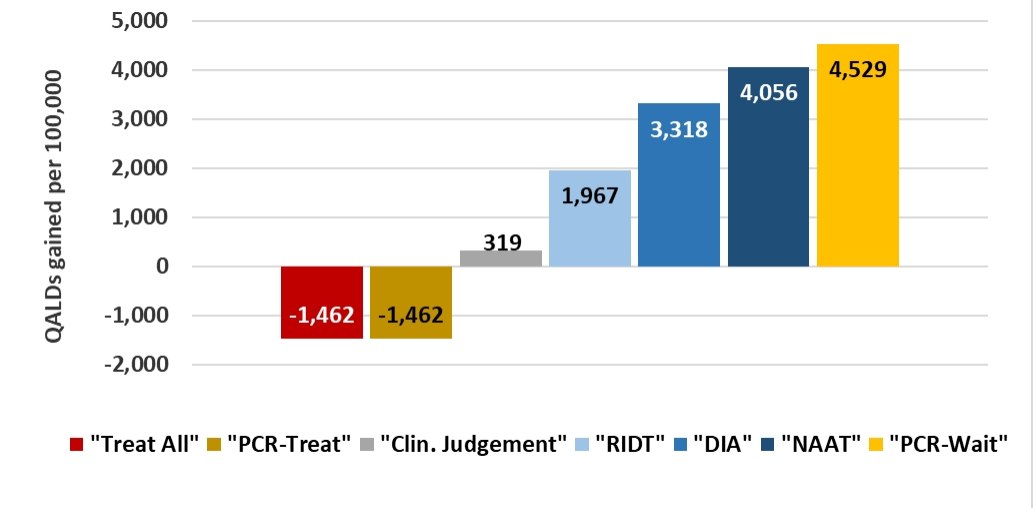
Таблиця 10.1 Результати стратегій, розглянутих для пацієнтів з нетяжким грипоподібним захворюванням

Стратегія	Відповідність лікування (частка)	Результати для здоров'я (на 100 000)

	Відповідне (грип, отримує лікування)	Невідповідне (грип, не отримує лікування)	Невідповідне (не грип, отримує лікування)	Небажані явища	Кількість днів без симптомів	QALD Збільшення/ зменшення
Лікувати всіх	0,242	0,000	0,758	13 376	24 660	-1462
PCR-лікування	0,242	0	0,758	13 376	24 660	-1462
Не лікувати	0	0	0	2 930	0	0
Клінічна оцінка	0,087	0	0,167	5 338	8846	319
RIDT	0,098	0,144	0,003	3089	9958	1967
DIA	0,172	0,070	0,022	3451	17 565	3318
NAAT	0,205	0,037	0,014	3374	20 881	4056
PCT-очікування	0,229	0,013	0	3431	23 337	4529

DIA, цифрові імунологічні тести; NAAT, тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; PCR, полімеразна ланцюгова реакція; QALDs, дні життя з поправкою на якість; RIDT, швидкі діагностичні тести на грип.
Кількість днів без симптомів та кількість днів з поправкою на якість життя були розраховані відносно стратегії «не лікувати».

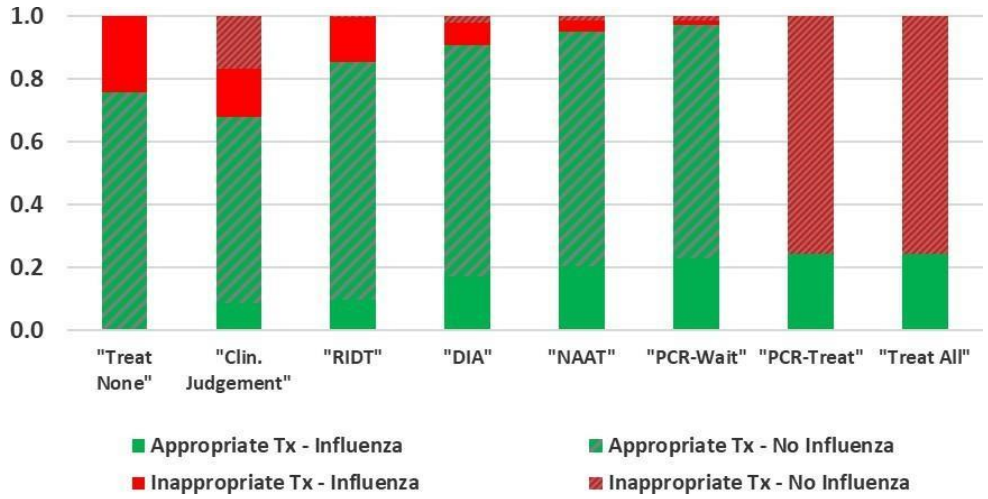
Рисунок 10.1 Дні життя з поправкою на якість, отримані відносно стратегії «не лікувати» на 100 000 населення з нетяжким грипоподібним захворюванням



DIA, цифровий імуноаналіз; NAAT, тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; PCR, полімеразна ланцюгова реакція; QALD, дні життя з поправкою на якість; RIDT, швидкий діагностичний тест на грип
Примітка: Стратегія «PCR-treat» (лікування всіх пацієнтів відразу і припинення лікування через 24 години після отримання негативних результатів тесту) відображала результати стратегії «Treat-All», оскільки повний курс лікування балоксавіром призначався відразу в вигляді одноразової дози. Таким чином, всі пацієнти, які отримували лікування за стратегією «PCR-treat», пройшли повний курс

лікування, аналогічний стратегії «Treat all». Обидві стратегії були пов'язані з втратою QALD порівняно зі стратегією «Treat none» через найбільшу кількість побічних ефектів.

Рисунок 10.2 Доцільність лікування (частка пацієнтів з нетяжким грипоподібним захворюванням, які отримують належне лікування, та частка пацієнтів без грипу, які отримують неналежне лікування) за розглянутими стратегіями



Примітка: зелені стовпчики позначають пацієнтів з грипом, які отримали лікування, зелені смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які не отримали лікування, червоні стовпчики – пацієнтів з грипом, які не отримали лікування, а червоні смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які отримали лікування.

10.2 Тяжкий грип

Літні пацієнти з тяжким грипоподібним захворюванням (з сезонною ймовірністю грипу до тестування 36,5 %), які отримали позитивний результат тесту на грип, отримували лікування озельтамівіром (5-денний курс) і мали коротший термін перебування в лікарні (на 1,63 дні менше) та на 23 % вищий рівень побічних ефектів порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування. На основі систематичного огляду ВООЗ не було виявлено жодних переваг цього лікування щодо смертності.

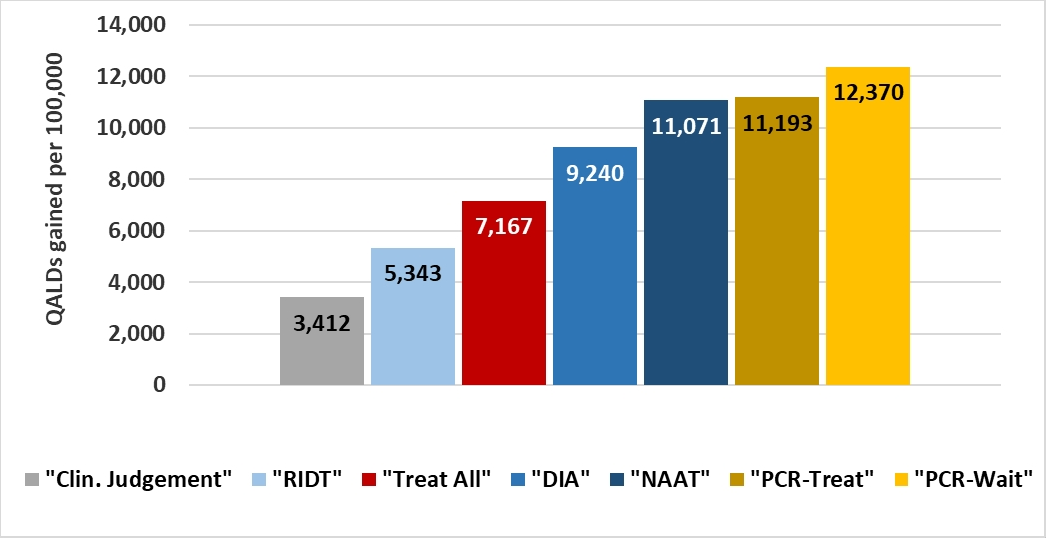
Загальною стратегією, що отримала перевагу з точки зору QALD, була «PCR-очікування», за якою слідували «PCR-лікування» та «NAAT» (таблиця 11.2). Порівняно зі стратегією «не лікувати», стратегія «PCR-очікування» скоротила термін перебування в лікарні на 56 212 днів на 100 000 населення і була пов'язана з додатковими 1202 побічними ефектами на 100 000. Це перетворилося на загальний виграш у 12 370 QALD на 100 000 населення (таблиця 10.2, рисунок 10.3).

Таблиця 10.2 Результати стратегій, що були досліджені для пацієнтів із тяжким грипоподібним захворюванням

Стратегія	Відповідність лікування (пропорція)			Результати для здоров'я (на 100 000)		
	Відповідне (грип, отримує лікування)	Невідповідне (грип, не отримує лікування)	Невідповідне (не грип, отримує лікування)	Небажані явища	Кількість днів без симптомів	QALD Збільшення/ зменшення
Лікувати всіх	0,00	0,364	0	4431	0	0
PCR-лікування	0,131	0,233	0	6935	21 348	3412
Не лікувати	0,148	0,216	0	4887	24 093	5343
Клінічна оцінка	0,364	0	0,636	15 042	59 311	7167
RIDT	0,260	0,104	0,018	5475	42 385	9240
ДІА	0,309	0,055	0,011	5515	50 331	11 071
NAAT	0,345	0,019	0,013	7501	56 212	11 193
PCT-очікування	0,345	0	0	5633	56 212	12 370

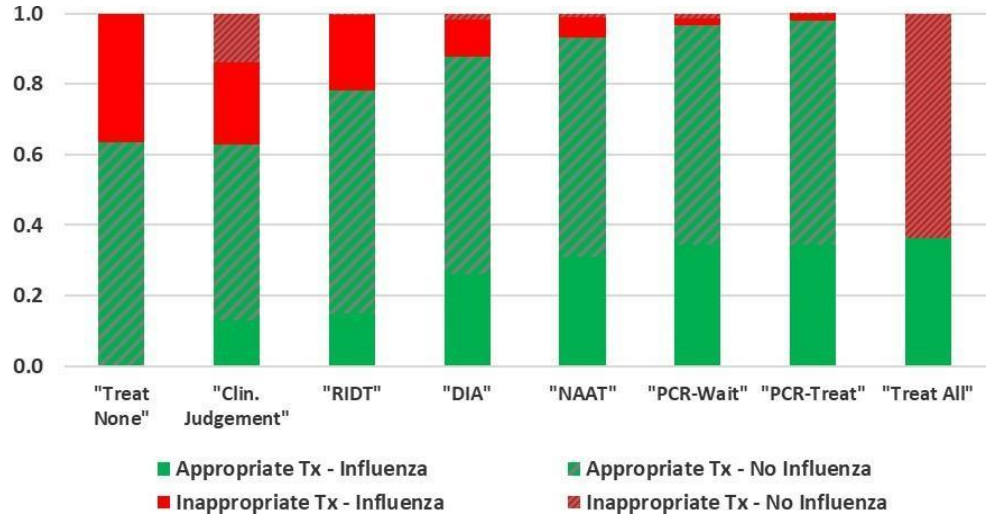
Примітки: DIA — цифрові імунологічні тести; NAAT — тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; PCR — полімеразна ланцюгова реакція; QALDs — дні життя з поправкою на якість; RIDT — швидкі діагностичні тести на грип.
Кількість днів без симптомів та QALDs було розраховано відносно стратегії «Не лікувати».

Рисунок 10.3 Збільшення днів життя з поправкою на якість порівняно зі стратегією «не лікувати» на 100 000 населення з тяжким грипоподібним захворюванням



Примітки: DIA – цифровий імуноаналіз; NAAT – тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; PCR – полімеразна ланцюгова реакція; QALDs – дні життя з поправкою на якість; RIDT – швидкий діагностичний тест на грип.

Рисунок 10.4 Доцільність лікування (частка пацієнтів з тяжким грипоподібним захворюванням, які отримали належне лікування, та частка пацієнтів без грипу, які отримали неналежне лікування) за розглянутими стратегіями



Примітка: зелені стовпчики позначають пацієнтів з грипом, які отримали лікування, зелені смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які не отримали лікування, червоні стовпчики – пацієнтів з грипом, які не отримали лікування, а червоні смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які отримали лікування.

10.2.1 Тип тестування на грип при тяжкому перебігу захворювання

Умовна рекомендація для

Пацієнтам із підозрою на тяжке захворювання на грип ми **рекомендуємо використовувати тести з високою чутливістю та специфічністю (NAAT або PCR)** для діагностики грипу та лікування всіх пацієнтів з позитивним результатом антивірусним препаратом, рекомендованим ВООЗ.

Якщо тести з високою чутливістю та специфічністю доступні, але результати будуть готові пізніше ніж через 24 години, ми рекомендуємо розпочати лікування антивірусним препаратом, рекомендованим ВООЗ, і припинити лікування, якщо результат тесту негативний (умовна рекомендація, докази низької якості).

- Якщо доступні тести NAAT і результати можна отримати швидко, то це є кращим підходом.
- Якщо ПЛР-тестування доступне і результати можна отримати протягом 24 годин, то «очікування ПЛР» є розумним підходом.
- Якщо ПЛР-тестування доступне, а результати не готові протягом 24 годин, то «ПЛР-лікування» може бути розумним підходом, за умови, що лікування припиняється, якщо результат тесту негативний.

10.2.1.1 Докази для прийняття рішення

Користь та шкода *Невелика чиста користь або незначна різниця між альтернативами*

Тести на ампліфікацію нуклеїнових кислот (NAAT), включаючи RT-PCR, є молекулярними аналізами, які виявляють нуклеїнові кислоти вірусу грипу в зразках з дихальних шляхів. NAAT мають високу чутливість і високу специфічність для виявлення нуклеїнових кислот вірусу грипу в зразках з дихальних шляхів.

NAAT у стаціонарних умовах можуть бути пов'язані з невеликим збільшенням QALD. Наразі єдиним противірусним препаратом, рекомендованим для застосування у пацієнтів з тяжким перебігом грипу, є озельтамівір. Його ефективність щодо смертності та госпіталізації до ВІТ, а також можливого скорочення терміну госпіталізації є невизначеною, а різниця в QALD є дуже незначною. Стратегія лікування всіх пацієнтів також супроводжувалася дуже невеликим збільшенням QALD, але важливо, що загальні відмінності між усіма варіантами були дуже незначними.

Впевненість у доказовості *Низька*

Ці рекомендації є умовними, оскільки вони не базуються на результатах РКД стратегій тестування. Вони базуються на моделі аналізу рішень з вхідними параметрами для характеристик діагностичних тестів, епідеміології захворювання, ефектів лікування та корисності, багато з яких базуються на індексі відносно низької якості. Аналіз рішень використовував дані з країн з високим рівнем доходу і офіційно не враховував витрати.

Цінності та переваги *Істотних відмінностей не очікується*

Застосовуючи узгоджені цінності та переваги (див. розділ *11.2*), GDG дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів із тяжким перебігом грипозної інфекції вибрали б використання NAAT (молекулярних аналізів) для діагностики грипу.

Ресурси та інші міркування *Важливі питання або потенційні питання не досліджувалися*

Реалістичність та прийнятність

Тести NAAT на грип та інші молекулярні аналізи на грип можуть бути недоступними в багатьох клінічних умовах через їхню вартість.

Доступ до діагностики грипу

Цільове лікування вірусних пневмоній, таких як грип або COVID-19, вимагає точного тестування для прийняття обґрунтованих рішень. Це включає забезпечення доступності діагностичних результатів та їх отримання в терміни, що дозволяють призначити лікування. Оскільки ця рекомендація передбачає якнайшвидше призначення лікування озельтамівіром, для її виконання

необхідно забезпечити належне використання діагностичних тестів її впровадження.

10.2.1.2 Обґрунтування

Коли віруси грипу А або В циркулюють з високою поширеністю серед людей у громаді, NAAT мають високі позитивні прогностичні значення для виявлення вірусів грипу у зразках верхніх дихальних шляхів протягом 3-4 днів після початку захворювання. Коли віруси грипу А або В циркулюють з низькою поширеністю або не циркулюють серед людей у громаді, NAAT мають високі негативні прогностичні значення для виявлення вірусів грипу у зразках верхніх дихальних шляхів протягом 3-4 днів після початку захворювання. У пацієнтів з тяжкою інфекцією вірусом грипу та захворюванням нижніх дихальних шляхів інфекція вірусом грипу може бути усунена, але реплікація вірусу грипу може відбуватися в нижніх дихальних шляхах; тому збір зразків з нижніх дихальних шляхів для NAAT або PCR на грип може допомогти в клінічному лікуванні пацієнтів з підозрою на грип без діагнозу.

ГРН дійшла висновку, що незначне збільшення QALD для стратегії «NAAT» та «PCR-treat» є кращим порівняно зі стратегією «Treat all», оскільки більш цілеспрямоване клінічне лікування є кращим для уникнення марнування ресурсів, надмірного використання антивірусних препаратів, що суперечить стратегіям раціонального використання антимікробних препаратів, та непотрібного впливу на пацієнтів побічних ефектів. ГРН також зазначила, що якщо в майбутньому з'явиться більш ефективний антивірусний препарат, це вплине на результати моделі щодо QALD.

10.2.1.3 Практична інформація

Інтерпретація результатів тестів повинна враховувати поширеність вірусів грипу, що циркулюють у суспільстві (висока або низька поширеність), як частину попереднього тестування на ймовірність захворювання.

NAAT-тести на грип є найбільш точними, коли зразки з верхніх дихальних шляхів збираються протягом 3-4 днів після появи симптомів. Дуже важливо зібрати зразок з верхніх дихальних шляхів хорошої якості у пацієнта з підозрою на грип. Найвища результативність тестування на віруси грипу досягається при дослідженні зразків з носоглотки, будь то мазки з носоглотки або аспірати. Високої результативності тестування на віруси грипу також можна досягти, досліджуючи комбіновані зразки мазків з носа та горла (зібрані окремо та поміщені разом в один стерильний контейнер для зразків).

Пацієнти, у яких результати тестування зразків з верхніх дихальних шляхів методом NAAT на грип є негативними і які мають захворювання нижніх дихальних шляхів, можуть мати реплікацію вірусу грипу в нижніх дихальних шляхах. Тому у пацієнтів із захворюванням нижніх дихальних шляхів і підозрою на інфекцію вірусом грипу без діагнозу зразки з нижніх дихальних шляхів (наприклад, мокрота, ендотрахеальні аспірати від інтубованих пацієнтів, бронхоальвеолярна рідина) можуть бути протестовані методом NAAT на грип.

10.2.1.4 Підсумок

Припущення: Літні пацієнти (тобто ті, хто має високий ризик розвитку тяжких ускладнень грипу) з нетяжким грипоподібним захворюванням (з сезонною ймовірністю грипу до тестування 24,3%), які мають позитивний результат тесту на грип, отримуватимуть лікування одноразовою дозою балоксавіру і матимуть коротший період симптомів (на 1,02 дні менше) та на 10% вищий рівень побічних ефектів порівняно з особами, які не отримують лікування. Крім того, не було переваг щодо госпіталізації або смертності, пов'язаних з лікуванням, на основі систематичного огляду ВООЗ.

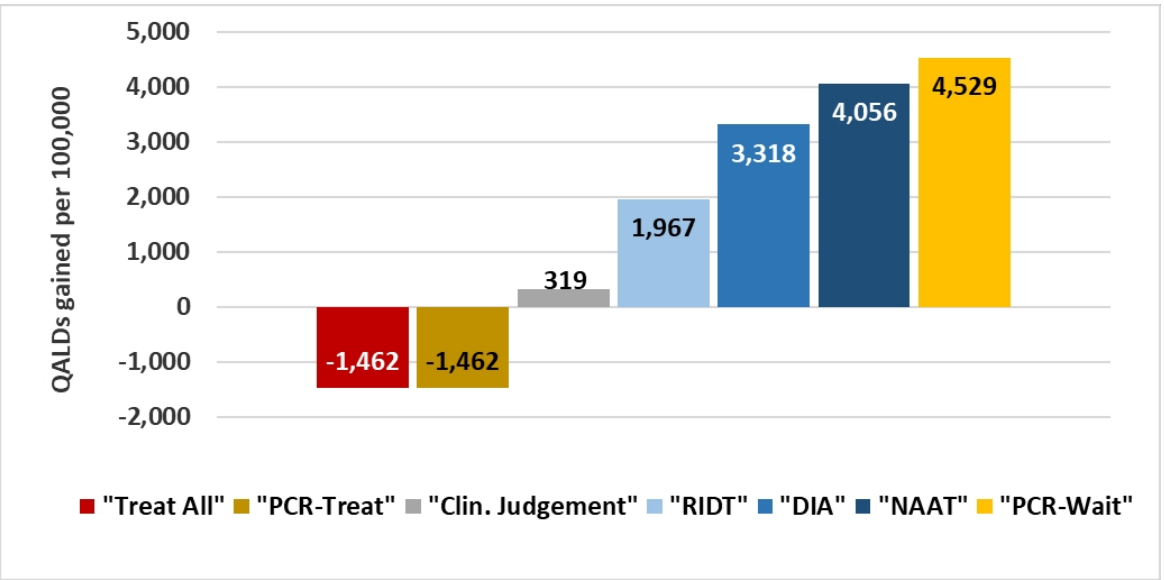
Загальною стратегією, що була найкращою з точки зору якості життя, скоригованої на тривалість (QALD), була «PCR-очікування», за якою слідували «NAAT» та «DIA» (таблиця 10.3). У порівнянні зі стратегією «не лікувати», стратегія «PCR-очікування» забезпечила 23337 днів без симптомів на100 000 населення та була пов'язана з додатковими 501 побічними ефектами на 100 000 населення. Це перетворилося на загальний виграш у 4529 QALD на 100 000 населення (таблиця 10.3, рисунок 10.5). Стратегія «Лікувати всіх» призвела до гірших результатів, ніж «Не лікувати нікого», оскільки вона передбачала неналежне лікування значної частини осіб (таблиця 10.3, таблиця 10.3) і була пов'язана з найбільшою кількістю побічних ефектів. Стратегія «Лікувати за результатами ПЛР» відображала результат стратегії «Лікувати всіх», враховуючи, що повний курс балоксавіру (одноразова доза) призначався до отримання результатів тестування.

Таблиця 10.3 Результати стратегій, що були досліджені для пацієнтів з нетяжким грипоподібним захворюванням

Стратегія	**Відповідність лікування (частка)**			**Результати для здоров'я (на 100 000)**		
	Відповідне (грип, отримує лікування)	Невідповідне (грип, не отримує лікування)	Невідповідне (не грип, отримує лікування)	Небажані явища	Кількість днів без симптомів	QALD Збільшення/ зменшення
Лікувати всіх	0,242	0,000	0,758	13 376	24 660	-1462
PCR-лікування	0,242	0	0,758	13 376	24 660	-1462
Не лікувати	0,000	0,242	0	2 930	0	0
Клінічна оцінка	0,087	0	0	5 338	8846	319
RIDT	0,098	0,144	0,003	3089	9958	1967
DIA	0,172	0,070	0,022	3451	17 565	3318
NAAT	0,205	0,037	0,014	3374	20 881	405
PCT-очікування	0,229	0,013	0	3431	23 337	4529

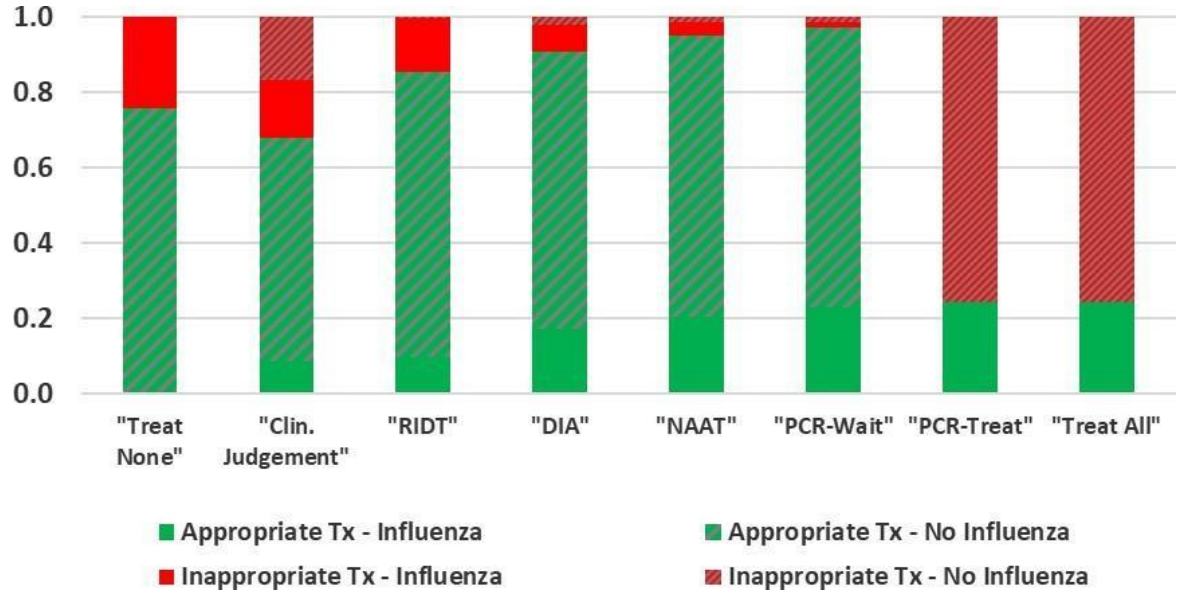
DIA, цифрові імунологічні тести; NAAT, тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; PCR, полімеразна ланцюгова реакція; QALDs, дні життя з поправкою на якість; RIDT, швидкі діагностичні тести на грип.
Кількість днів без симптомів та кількість днів з поправкою на якість життя були розраховані відносно стратегії «не лікувати».

Рисунок 10.5 Кількість днів життя, скоригованих на якість, отриманих порівняно зі стратегією «не лікувати» на 100 000 населення з нетяжким грипоподібним захворюванням



ДІА, цифровий імуноаналіз; НААТ, тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція; QALD, дні життя з поправкою на якість; RIDT, швидкий діагностичний тест на грип
Примітка: Стратегія «PCR-treat» (лікування всіх пацієнтів відразу і припинення лікування через 24 години після отримання негативних результатів тесту) відображала результати стратегії «Treat-all», оскільки повний курс лікування балоксавіром призначався відразу в вигляді одноразової дози. Таким чином, всі пацієнти, які отримували лікування за стратегією «PCR-treat», пройшли повний курс лікування, аналогічний стратегії «Treat all». Обидві стратегії були пов'язані з втратою QALD порівняно зі стратегією «Treat none» через найбільшу кількість побічних ефектів.

Рисунок 10.6 Доцільність лікування (частка пацієнтів з нетяжким грипоподібним захворюванням, які отримують належне лікування, та частка пацієнтів без грипу, які отримують неналежне лікування) за розглянутими стратегіями



Примітка: зелені стовпчики позначають пацієнтів з грипом, які отримали лікування, зелені смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які не отримали лікування, червоні стовпчики – пацієнтів з грипом, які не отримали лікування, а червоні смугасті стовпчики – пацієнтів без грипу, які отримали лікування.

11. Як розроблялась ця клінічна настанова

11.1 Процес розробки клінічних настанов

11.1.1 Вступ

Розробка цих рекомендацій відповідає стандартам надійних рекомендацій, включаючи стандарти Інституту медицини США *[87]*, ВООЗ *[1]* та робочої групи з оцінки, розробки та оцінювання рекомендацій (GRADE) *[88, 89]*.

11.1.2 Терміни

У 2022 році ВООЗ опублікувала клінічні настанови щодо лікування тяжких форм захворювань, спричинених інфекціями вірусом грипу. Процес розробки цих попередніх настанов розпочався у 2016 році, але був відкладений через пандемію COVID-19. Оскільки розробка попередніх настанов розпочалася понад 7 років тому, а їхня сфера застосування не охоплювала нетяжкі форми грипу, керівний комітет ВООЗ визначив необхідність оновлення настанов, і планування цього процесу розпочалося наприкінці 2022 року.

На початку 2023 року було сформовано керівну групу ВООЗ (див. розділ *11.1*) та виявлено прогалини в раніше опублікованих рекомендаціях. У травні 2023 року документ з планування було подано на затвердження Комітету з перегляду рекомендацій ВООЗ; він був затверджений після двох додаткових переглядів у січні 2024 року.

У 2023 році ВООЗ відібрала та скликала робочу групу з грипу (див. розділ *11.1*). ГРН – це мультидисциплінарна група, до складу якої входять представники всіх регіонів ВООЗ, включаючи технічних експертів з грипу, дослідників,

клініцистів першої лінії, представників пацієнтів та інших зацікавлених сторін. Для цього оновлення керівних принципів ГРН також включила експерта з етики охорони здоров'я, рівності та справедливості, визнаючи складнощі надання рекомендацій, що враховують різний глобальний доступ до терапевтичних засобів та діагностики грипу. ВООЗ також забезпечила збалансованість ГРН за гендерною ознакою та представництвом усіх регіонів ВООЗ.

Перше засідання ГРН відбулося 2 жовтня 2023 року. На цьому першому засіданні було підтверджено, що це оновлення клінічних настанов буде оновленням клінічних настанов, опублікованих у 2022 році, з додаванням лікування нетяжких форм захворювання та застосування антивірусних препаратів для профілактики грипу. Питання PICO були сформульовані з використанням таких параметрів.

11.1.3 PICO

До групи населення, що представляла інтерес, входили особи з підозрою на грип або підтвердженим діагнозом грипу, включаючи сезонний грип, пандемічний грип та зоонозний грип. Були заздалегідь визначені такі підгрупи:

- Тип грипу: сезонні, зоонозні, пандемічні віруси грипу;
- Підтверджена або підозрювана інфекція;
- Вік: діти < 2 роки; або діти; або дорослі та підлітки; або люди похилого віку (≥ 65 років);
- Пацієнти з підвищеним ризиком несприятливого результату порівняно з тими, хто не входить до цієї групи:
    - Вагітні жінки або жінки до 2 тижнів після пологів о Ожиріння (ІМТ > 40)
    - Пацієнти з супутніми захворюваннями, включаючи хронічні респіраторні та серцево-судинні захворювання
    - Пацієнти з імуносупресією.

Також були визначені такі результати, що мають критичне значення:

- Смертність;
- Госпіталізація;
- Тривалість госпіталізації;
- Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії;
- Перехід на штучну вентиляцію легенів;
- Тривалість симптомів;
- Виникнення резистентності до антивірусних препаратів;
- Небажані явища, пов'язані з терапевтичними втручаннями.

11.1.4 Синтез доказів

У 2023 році зовнішнє замовлення на огляд доказів було надано чотирьом незалежним академічним групам, а саме:

Д-р Qiukui Hao та його колеги з Університету Макмастера (Канада) провели систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень антивірусних препаратів при тяжкому перебігу грипу. Команда, що проводила систематичний огляд, проаналізувала РКД у всіх основних базах даних з моменту їх створення до 20 вересня 2023 року, в яких брали участь госпіталізовані пацієнти з підозрою

на грип або лабораторно підтвердженим діагнозом грипу, і порівняла антивірусні препарати прямої дії з плацебо, стандартним лікуванням або іншими антивірусними препаратами.

Доктор Qiukui Hao та його колеги також провели систематичний огляд антивірусних препаратів для лікування нетяжкої форми грипу. Команда знову проаналізувала РКД, опубліковані з моменту створення бази даних до 20 вересня 2023 року, в яких порівнювалися антивірусні препарати прямої дії. До них належали, зокрема, балоксавір, фавіпіравір, ланінамівір, озельтамівір, перамівір, уміфеновір та занамівір у порівнянні з відсутністю втручання, плацебо, стандартним лікуванням або іншим антивірусним препаратом.

Д-р Qiukui Hao та його колеги також провели систематичний огляд антивірусних терапій для профілактики грипу. Як новий розділ цього керівництва, він включав повний пошук у всіх відповідних базах даних до вересня 2023 року РКД, що вивчали ефективність та безпеку антивірусних препаратів прямої дії проти грипу в порівнянні з іншими антивірусними препаратами або плацебо, стандартним лікуванням або відсутністю лікування як профілактики грипу. Д-р Qiukui Hao виступив доповідачем на засіданні GDG у грудні 2023 року.

Д-р Barnaby Young та його колеги з Наньянського технологічного університету (Сінгапур) і Національного університету Сінгапуру провели систематичний огляд допоміжних імуномодулюючих методів лікування тяжкого грипу для попередніх клінічних настанов, опублікованих у 2022 році. Потім команда, що проводила систематичний огляд, оновила попередній пошук, проведений у січні 2019 року, тому пошук для цього огляду був обмежений періодом з 2019 по 2023 рік. Оскільки не було виявлено конкретних РКД, що досліджували кортикостероїди при тяжкому перебігу грипу, було проаналізовано ряд інших джерел непрямих доказів. Систематичний огляд 2023 року виявив 16 РКД щодо кортикостероїдів як допоміжної терапії при позалікарняній пневмонії *[90]*. Крім того, для обґрунтування доказів для цих клінічних настанов було використано огляд Cochrane, в якому досліджувалися обсерваційні дослідження впливу кортикостероїдів на грип *[53]*. Оскільки цей огляд Cochrane був опублікований у 2020 році, було проведено пошук в Embase/MEDLINE, використовуючи ту саму стратегію пошуку, що й в огляді Cochrane, за період з 2020 по 2023 рік. Було виявлено чотири обсерваційні дослідження, і ці обсерваційні дані були надані ГРН як частина таблиць з підсумками результатів. Д-р Янг віртуально взяв участь у засіданні ГРН у грудні 2023 року.

Пані Shannon Kelly та колеги з Інституту серця Університету Оттави провели систематичний огляд та метааналіз використання антибіотиків у пацієнтів з непідтвердженим симптоматичним грипом, які мали низький ризик бактеріальної коінфекції. Пошук включав MEDLINE, Embase та Cochrane за період від створення бази даних до 14 жовтня 2023 року. Пані Shannon Kelly виступила на засіданні ГРН у грудні 2023 року у віртуальному режимі.

Відповідно до попередніх рекомендацій, керівний комітет та ГРН визначили необхідність перегляду стратегій діагностичного тестування на грип у населення.

ГРН зазначила, що для формування рекомендацій необхідно використовувати підхід GRADE та оцінювати вплив альтернативних методів тестування на результати, важливі для пацієнтів. ГРН передбачала, що не знайде жодних обсерваційних досліджень або РКД, в яких безпосередньо порівнюються стратегії тестування на грип, тому рекомендувала використовувати модельний підхід. Yeva Sahakkyan та Dr Beate Sander з Toronto Health Economics and Technology Assessment Collaborative, University Health Network, розробили модель для аналізу рішень на основі даних з останніх відповідних метааналізів, щоб оцінити оптимальну стратегію тестування пацієнтів з грипоподібними захворюваннями для інформування про лікування антивірусними препаратами з урахуванням QALD. Референсним випадком для інструменту прийняття рішень був 65-річний пацієнт з а) нетяжким грипоподібним захворюванням, який звернувся до амбулаторного закладу; або б) тяжким грипоподібним захворюванням, який звернувся до стаціонарного закладу. Для кожного референсного випадку було оцінено шість стратегій:

1. Не проводити тестування і не лікувати нікого з ГПЗ («Не лікувати нікого»);
2. Без тестування і лікування всіх («Лікувати всіх»);
3. Без тестування і лікування осіб на основі клінічного судження («Клінічне судження»);
4. Швидкий тест для всіх пацієнтів і лікування у разі позитивного результату на грип;
5. ПЦР-тест і лікування всіх до отримання результатів («ПЦР-лікування»);
6. ПЦР-тест, але лікування не проводити до отримання результатів («ПЦР-очікування»);

Пані Сахакян та доктор Сандер виступили з доповіддю на засіданні GDG у грудні 2023 року.

На основі попередніх рекомендацій керівний комітет визначив необхідність визначити базовий ризик для пацієнтів з нетяжким грипом, які потребують госпіталізації, тобто переходять у тяжкий грип. Крім того, керівний комітет запросив аналіз даних спостережень, щоб визначити, які фактори ризику є важливими для визначення ризику переходу окремого пацієнта з нетяжкого грипу в тяжкий грип.

Д-р Цюкуй Хао та його колеги з Університету Макмастера отримали завдання систематично проаналізувати наявні дані спостережень, щоб визначити прогноз для пацієнтів з грипом, як тяжким, так і нетяжким, та визначити фактори ризику прогресування захворювання. Було проведено пошук у основних базах даних, включаючи MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature та Global Health, починаючи з моменту створення баз даних до 26 жовтня 2023 року.

До дослідження були включені пацієнти з лабораторно підтвердженими інфекціями вірусом грипу, які повідомляли про госпіталізацію та/або смертність серед пацієнтів з грипом (доступно в Інтернеті тут) *[86]*.

11.1.5 Засідання ГРН: GRADE – міркування щодо доказів для прийняття рішень при формуванні рекомендацій

У грудні 2023 року було проведено гібридне (очне та віртуальне) засідання ГРН з метою перегляду результатів систематичного огляду, проведеного командами систематичного огляду, та формулювання рекомендацій. На цьому засіданні для оцінки загальної якості доказів було використано методологію GRADE, яка не могла бути вищою за найнижчу оцінку якості для будь-якого результату, що вважався критичним для формування рекомендації. Були використані стандартні підходи до зниження або підвищення рівня якості або надійності, включаючи ризик систематичної похибки, невідповідності, непрямості, неточності, упередженості публікацій, упередженості змішуючих факторів, дозової реакції або значного ефекту.

На момент засідання ГРН не було доступного огляду даних спостережень для визначення базового ризику пацієнтів з грипом, тому базові ризики були оцінені на основі невеликої кількості високоякісних спостережних досліджень та даних з РКД, використаних у систематичних оглядах ефективності антивірусних препаратів. Огляд базових ризиків був завершений у березні 2024 року, і результати були надані ГРН на цей час. Втішним є те, що різниця між оцінками базового ризику, зробленими до огляду ГРН, та оцінками, отриманими в систематичному огляді, була мінімальною.

ГРН вирішила апріорі не враховувати витрати при визначенні сили та напрямку рекомендацій, оскільки аналіз економічної ефективності не проводився. Проте члени ГРН обговорили вартість втручань та ресурси, необхідні для застосування клінічних настанов, а реалістичність є важливою складовою доказової бази для прийняття рішень. Зокрема, деякі члени ГРН висловили занепокоєння тим, що умовні рекомендації на користь конкретного втручання можуть бути менш реалістичними для застосування в умовах обмежених ресурсів.

Однак було досягнуто консенсусу щодо визначальних факторів сили рекомендацій і того, що тлумачення умовної рекомендації відповідає стандартним рекомендаціям GRADE. Іншими словами, умовна рекомендація на користь втручання є рекомендацією «застосовувати втручання до більшості осіб» з підозрою на інфекцію вірусом грипу або з підтвердженим діагнозом.

11.1.6 Прийняття рішень ГРН

При формуванні рекомендацій ГРН враховувала масштаб переваг і шкоди, якість доказів (від дуже низької до високої), що підтверджують оцінки масштабу переваг і шкоди, а також свої переконання щодо цінностей і переваг зацікавлених сторін (зокрема, пацієнтів, інфікованих вірусом грипу). Інтерпретації сильних і умовних рекомендацій з точки зору пацієнтів, клініцистів і політиків наведені в таблиці 12.1.

Таблиця 11.1 Сила рекомендацій

Наслідки для…	**Сильна рекомендація** «Ми рекомендуємо…»	**Умовна рекомендація** «Ми пропонуємо…»
Пацієнти	Більшість людей у цій ситуації захочуть дотримуватися рекомендованого курсу дій, і лише деякі не захочуть цього.	Більшість людей у цій ситуації захочуть дотримуватися рекомендованого курсу дій, але значна меншість не захоче.
Клініцисти	Більшість пацієнтів повинні отримати рекомендований курс лікування.	Різні варіанти будуть підходити різним пацієнтам. Пацієнти потребуватимуть допомоги, щоб прийняти рішення щодо лікування, яке відповідатиме їхнім цінностям та уподобанням.
Політики	Рекомендація може бути прийнята як політика.	Необхідно провести ґрунтовну дискусію та залучити зацікавлені сторони.

Було вирішено, що якщо консенсусу щодо рекомендацій не буде досягнуто, то буде проведено голосування для остаточного затвердження рекомендацій, причому для прийняття сильної рекомендації необхідна більшість (80%) голосів. Умовна рекомендація може бути прийнята за умови схвалення > 50% членів групи.

Відповідно до останніх рекомендацій для комісій з розробки клінічних настанов, ГРН намагалася надати рекомендації навіть за відсутності достатніх доказів, щоб підтримати клініцистів і пацієнтів в умовах невизначеності та заохотити подальші дослідження. При цьому ГРН розглянула сукупність доступних доказів, що стосуються критичних результатів. ГРН уникала винесення сильних рекомендацій, коли докази були низької або дуже низької якості. Також були задокументовані обговорення обґрунтованості, здійсненності та доступності, наслідків для рівності (якщо такі були) та міркувань щодо впровадження.

Наслідки для рівності включали якісні обговорення наслідків здійсненності будь-яких рекомендацій на користь втручання для обмежених систем охорони здоров'я та в контексті інших потреб у сфері охорони здоров'я (таких як підтримуюча терапія) для населення, що представляє інтерес.

ГРН дійшла згоди щодо всіх рекомендацій, і офіційне голосування не було необхідним.

11.1.7 Мінімально важлива різниця

Ми не надали ГРН науково обґрунтованого опису MID, який визначається як найменша різниця в балах за результатами, що цікавлять інформованих пацієнтів або інформованих представників, які вважають її важливою, корисною або шкідливою, і яка змусить пацієнта або лікаря розглянути можливість зміни в лікуванні пацієнта *[91]*. Тому ГРН покладалася на власне судження про те, що добре поінформовані пацієнти вважатимуть MID для результатів, що

представляють інтерес. Це включало опитування ГРН з метою конкретного дослідження бажаного MID для тривалості симптомів при нетяжкому грипі.

Таблиця 11.2 Мінімально важливі відмінності для результатів, що представляють інтерес

	MID
Госпіталізація	15 на 1000
Смертність	3 на 1000
Штучна вентиляція легенів	10 на 1000
Небажані явища	10 на 1000
Тривалість перебування в лікарні	1 день
Час до зникнення симптомів	1 день

11.1.8 Експертна оцінка

У березні 2023 року було проведено окремий колегіальний огляд з метою оцінки зручності використання та зрозумілості керівного документа (склад зовнішньої групи з огляду наведено в *розділі 11.1*).

11.2 Цінності та уподобання

Ми не надали ГРН науково обґрунтованого опису досвіду пацієнтів або їхніх цінностей і переваг щодо рішень про лікування грипу.

Тому ГРН покладалася на власні судження про те, що цінуватимуть добре поінформовані пацієнти після ретельного зважування переваг, шкоди та навантаження від лікування. У ГРН були представники пацієнтів, які активно сприяли обговоренню. ГРН погодилася, що наступні цінності та уподобання будуть типовими для добре поінформованих пацієнтів:

- «Більшість пацієнтів вибрали б ліки, які мають невеликий, але важливий вплив на результати, які вони вважають важливими, за умови, що ймовірність побічних ефектів є низькою, а побічні ефекти, якщо вони все-таки виникають, є легкими».
- «Більшість пацієнтів не хотіли б використовувати ліки, щодо користі яких існує значна невизначеність, і зробили б це лише в тому випадку, якщо б докази з низьким рівнем впевненості вказували на користь, ймовірність побічних ефектів була низькою, а побічні ефекти, якщо вони все-таки виникають, були б легкими».

Ключовим фактором у прийнятті рішення був поріг важливості, який група експертів визначила для кожного важливого результату. Наприклад, ГРН визначила, що порогом для застосування балоксавіру для лікування пацієнтів з нетяжким грипом, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми захворювання, буде зменшення кількості госпіталізацій на 15 на 1000.

Крім цих міркувань, група експертів також зробила висновок, що для пацієнтів важливим є співвідношення зручності та навантаження. Наприклад, щодо балоксавіру група експертів зазначила, що препарат призначається у вигляді одноразової пероральної дози. Це зручно для пацієнтів і підвищує привабливість цього втручання.

Окрім індивідуальної точки зору пацієнта, ГРН також врахувала точку зору популяції, в якій важливими факторами були реалістичність, прийнятність, справедливість та вартість. Конкретні міркування щодо цінностей та уподобань, а також пов'язані з ними міркування щодо реалістичності та ресурсів представлені для кожної рекомендації.

11.3 Управління деклараціями про інтереси

Співголови та всі члени ГРН і зовнішні експерти-рецензенти подавали декларацію про інтереси (DOI) до або на початку кожного засідання і мали можливість оновлювати свою DOI на початку кожного засідання. Ці декларації були розглянуті та затверджені відповідальним технічним співробітником і обговорені з Департаментом дотримання вимог, управління ризиками та етики ВООЗ.

Двоє членів ГРН заявили про потенційні конфлікти інтересів.

Троє співголів ГРН, а також професор Гаятт, який також виконував функції методолога, не мали жодних фінансових чи інтелектуальних конфліктів інтересів. Члени ГРН не проводили систематичних оглядів, не розробляли профілі доказів GRADE та не писали остаточний документ.

Радник з досвідом у фармакології (професор Ендрю Оуен) брав участь у процесі розробки клінічних настанов, але був членом без права голосу.

Енді Грей: є членом трьох консультативних комітетів Південноафриканського органу з регулювання медичних продуктів: Комітету з назв та класифікації (голова), Комітету з фармаконагляду, Юридичного комітету. Пан Грей є членом Південноафриканського національного комітету з переліку основних лікарських засобів та головою його Експертного комітету з педіатрії. Він є співдиректором Центру співпраці ВООЗ з фармацевтичної політики та практики, заснованої на доказах, що знаходиться у відділенні фармацевтичних наук Університету Квазулу-Натал. **Ніяких дій не потрібно.**

Ніда Кадір: Є головним дослідником сайту з дослідження респіраторних вірусів в мережі гострих захворювань. Це спостережна, проспективна діяльність з нагляду за громадським здоров'ям, що проводиться Центрами з контролю та профілактики захворювань США (CDC) з метою оцінки ефективності вакцин проти грипу та COVID-19. Усе фінансування надається CDC і використовується для проведення дослідження. Жодні комерційні або прибуткові організації не беруть участі в цьому проекті. Очікується, що він триватиме до 2023 року.

Ніяких дій не потрібно.

11.4 Фінансова підтримка

Цей посібник було розроблено за фінансової підтримки Управління з глобальних питань Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США.

12. Як отримати доступ до цих рекомендацій та користуватися ними

12.1 Як отримати доступ до настанов

- Веб-сайт ВООЗ у форматі PDF;
- Онлайн-платформа MAGIC.

12.2 Як користуватися цими рекомендаціями

Кінцеві користувачі повинні розуміти, що означають сильні та умовні рекомендації (див. нижче) та впевненість у доказовості (ступінь, в якому оцінки ефекту від досліджень відображають реальні ефекти від лікування).

Для кожної рекомендації додаткова інформація доступна онлайн за допомогою таких вкладок:

Докази досліджень: Читачі можуть знайти детальну інформацію про докази досліджень, на яких ґрунтуються рекомендації, у вигляді таблиць підсумків результатів GRADE та описах доказів.

Докази для прийняття рішень: Абсолютні переваги та шкода підсумовуються разом з іншими факторами, такими як цінності та уподобання пацієнтів, практичні питання, пов'язані з надання лікування, а також міркування щодо ресурсів, застосовності, здійсненності, справедливості та прав людини. Останні фактори є особливо важливими для тих, хто потребує адаптації клінічних настанов до національних або місцевих умов.

Обґрунтування: Пояснення того, як ГРН розглядала та інтегрувала докази для прийняття рішень під час створення рекомендацій, зосередившись на суперечливих та складних питаннях.

Практична інформація: наприклад, дозування, тривалість та спосіб застосування ліків, або як проводити тести для виявлення пацієнтів на практиці.

Допоміжні засоби для прийняття рішень: інструменти для спільного прийняття рішень під час клінічних зустрічей.

12.3 Додаткові навчальні модулі та інструменти впровадження для медичних працівників

- Набір інструментів ВООЗ для клінічного лікування тяжких гострих респіраторних інфекцій: Адаптація до COVID-19 надає алгоритми та практичні інструменти для клініцистів, які працюють у лікарнях інтенсивної терапії та лікують дорослих і дітей з гострими респіраторними інфекціями, включаючи тяжку пневмонію, ГРДС, сепсис та септичний шок.

  Сюди входить інформація про скринінг, тестування, моніторинг та лікування.
- Глобальна клінічна платформа ВООЗ для SARI.
- Навчальні модулі OpenWHO щодо сезонного грипу.

Ці рекомендації ВООЗ також використовуються для інформування про діяльність ВООЗ з попередньої кваліфікації лікарських засобів.

13. Невизначеності та майбутні дослідження

Існує нагальна потреба в кращому, заснованому на доказах, розумінні цінностей та уподобань пацієнтів.

ГРН визначила інші важливі невизначеності та недоліки в нашому клінічному інструментарії.

Ключовими напрямками для отримання доказів були:

13.1 Сезонний грип

- Точні клінічні інструменти для сезонного грипу, особливо для прогнозування госпіталізації та смертності (встановлення відносних та абсолютних ризиків, пов'язаних з факторами пацієнта та вірусу);
- Дані з високим ступенем впевненості щодо ефективності нових та існуючих антивірусних методів лікування пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання та високим ризиком його прогресування (для запобігання госпіталізації та поліпшення перебігу захворювання);
    - Дані з високим ступенем впевненості щодо ефективності нових та існуючих антивірусних методів лікування пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (для зменшення тяжких наслідків, включаючи смертність). Оптимальна доза антивірусних препаратів при тяжкому перебігу захворювання також потребує подальшого термінового дослідження. Оцінки ефектів у пацієнтів з високим ризиком є набагато менш впевненими, ніж у пацієнтів з низьким ризиком – це є пріоритетним завданням. Оцінки ефектів у пацієнтів з високим ризиком є набагато менш впевненими, ніж у пацієнтів з низьким ризиком – це є пріоритетним завданням;
    - Дані високої достовірності щодо ефективності ад'ювантних терапій у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (включаючи кортикостероїди та новіші імуномодулятори);
    - Нагальна потреба у великих адаптивних рандомізованих контрольованих дослідженнях, що вивчають вплив комбінованої терапії антивірусними препаратами та імуномодулюючою терапією при тяжкому перебігу захворювання;
- Розуміння довгострокових наслідків грипу, включаючи функціональний стан пацієнтів з нетяжким та тяжким перебігом захворювання;
- Дані з високим ступенем впевненості щодо ефективності нових та існуючих антивірусних терапій у пацієнтів, які зазнали впливу грипу (профілактика після контакту).

13.2 Новий грип А, пов'язаний з високою смертністю серед людей

- Розуміння госпіталізації та смертності (встановлення відносних та абсолютних ризиків, пов'язаних з факторами пацієнта та вірусу);
- Дані з високим ступенем впевненості щодо ефективності нових та існуючих антивірусних методів лікування пацієнтів з новим грипом А;
- Дані високої достовірності щодо ефективності нових та існуючих антивірусних терапій у пацієнтів, які зазнали впливу нового грипу А (профілактика після контакту), включаючи тих, хто має високий ризик професійного зараження.

Було зазначено, що збір доказів повинен охоплювати всі групи пацієнтів, включаючи тих, які часто виключаються з клінічних випробувань (діти, пацієнти з ослабленим імунітетом, вагітні жінки). Дані щодо безпеки балоксавіру є важливим пріоритетом.

Дослідницькі мережі повинні застосовувати ефективні методи отримання доказів, включаючи використання постійно діючих платформ, особливо для важких захворювань, та максимальну гармонізацію протоколів, щоб забезпечити належну метааналітику даних на рівні пацієнтів.

14. Посилання

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Посібник ВООЗ з розробки клінічних настанов. 2014. doi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145714/9789241548960_eng.pdf.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. Схема рекомендацій ВООЗ щодо грипу — розбиті на частини діаграми (формат PDF). 2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_influenza_guideline_flowchart_-
3. Всесвітня організація охорони здоров'я. Схема рекомендацій ВООЗ щодо грипу — розбиті діаграми (формат Powerpoint). 2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/WHO_influenza_guideline_flowchart_-
4. Всесвітня організація охорони здоров'я. Схема рекомендацій ВООЗ щодо грипу (формат PDF). 2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f6ca570587056/files/WHO_influenza_guideline_flowchart_r686879.pdf.
5. Всесвітня організація охорони здоров'я. Схема рекомендацій ВООЗ щодо грипу (формат Powerpoint). 2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f6ca570587056/files/WHO_influenza_guideline_flowchart_r686879.pptx.
6. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S et al. Оцінка глобальної сезонної смертності від респіраторних захворювань, пов'язаних з грипом: моделювання. Lancet. 2018;391:1285-300. doi: https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
7. Всесвітня організація охорони здоров'я. Основні факти про грип (сезонний). 2023 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)), дата доступу 08/07/2024).
8. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P et al. Глобальне навантаження респіраторних інфекцій, пов'язаних із сезонним грипом у дітей віком до 5 років у 2018 році: систематичний огляд та моделювання. Lancet Glob Health. 2020;8:e497-e510. doi: https://www.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
9. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Глобальне навантаження респіраторних інфекцій, спричинених сезонним грипом у маленьких дітей: систематичний огляд та метааналіз. Lancet. 2011;378:1917-30. doi: https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61051-9.
10. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M et al. Клінічні особливості інфекції вірусом грипу С у дітей. J Infect Dis. 2006;193:1229-35. doi: https://www.doi.org/10.1086/502973.
11. Всесвітня організація охорони здоров'я. Профілактика та контроль інфекцій, схильних до епідемій та пандемій, гострих респіраторних інфекцій у сфері охорони здоров'я. Всесвітня організація; 2014 (9241507136; https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?s equence=1.
12. Всесвітня організація охорони здоров'я. Звіт про глобальні технічні консультації щодо запропонованої термінології для патогенів, що передаються повітряним шляхом. Всесвітня організація охорони здоров'я; 2024 (9240089187; https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376496/9789240089181-eng.pdf.

13. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F et al. Інфекційний вірус у видихуваному повітрі симптоматичних випадків сезонного грипу в університетській спільноті. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:1081-6. doi: https://www.doi.org/10.1073/pnas.1716561115.

14. Всесвітня організація охорони здоров'я. Грип (пташиний та інші зоонозні види) Ключові факти. 2023 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-otherzoonotic)), доступ 08/07/2024).

15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC et al. Балоксавір марбоксил для лікування неускладненого грипу у дорослих та підлітків. N Engl J Med. 2018;379:913-23. doi: https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1716197.

16. Всесвітня організація охорони здоров'я. Клінічні настанови щодо лікування тяжких форм захворювань, спричинених інфекціями вірусом грипу. 2022. doi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352453/9789240040816-eng.pdf.

17. Gao Y, Zhao Y, Liu M, Luo S, Chen Y, Chen X et al. Антивірусні препарати для лікування нетяжких форм грипу: систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. medRxiv. 2024:2024.05.28.24307936. doi: https://www.doi.org/10.1101/2024.05.28.24307936.

18. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu M, Chen Y, Zhao Y et al. Антивірусні препарати для лікування тяжкого грипу: систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Lancet. 2024;404:753-63. doi: https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01307-2.

19. Young BH, S.X.,; Leo, Y-S. Додаткові імуномодулюючі терапії для лікування тяжкого грипу: систематичний огляд та метааналіз. 2023 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f6ca570587056/files/SR_manuscript_2023_R1_r687442.docx.

20. Kumari R, Sharma SD, Kumar A, Ende Z, Mishina M, Wang Y et al. Антивірусні підходи до боротьби з вірусом грипу. Clin Microbiol Rev. 2023;36:e0004022. doi: https://www.doi.org/10.1128/cmr.00040-22.

21. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC et al. Грип. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4:3. doi: https://www.doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y.

22. Beigel JH, Hayden FG. Лікування грипу в клінічній практиці — виклики та останні досягнення. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021;11. doi: https://www.doi.org/10.1101/cshperspect.a038463.

23. Лю Ю., Рето С., Дюваль В., Цзя Ц., Цзоу Ю., Ван Ю. та ін. Фармакокінетика, безпека та модельована ефективність препарату для лікування грипу, балоксавір марбоксил, у китайців осіб. Clin Transl Sci. 2022;15:1196-203. doi: https://www.doi.org/10.1111/cts.13237.

24. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, De Jong MD et al. Віруси грипу, що виникли в результаті лікування, зі зниженою чутливістю до балоксавіру: вплив на клінічні та вірусологічні результати при неускладненому грипі. J Infect Dis. 2020;221:346-55. doi: https://www.doi.org/10.1093/infdis/jiz244.

25. Roche Pharma AG. Коротка характеристика препарату: Xofluza (балоксавір). 2021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-productinformation_en.pdf.

26. Chow EJ, Beigi RH, Riley LE, Uyeki TM. Клінічна ефективність та безпека антивірусних препаратів для лікування грипу під час вагітності. Open Forum Infect Dis. 2021;8:ofab138. doi: https://www.doi.org/10.1093/ofid/ofab138.

27. Baker JB, Block SL, Cagas SE, Macutkiewicz LB, Collins C, Sadeghi M et al. Безпека та ефективність балоксавіру марбоксилу у дітей віком 5–11 років, інфікованих грипом: пост-гок аналіз дослідження фази 3. Pediatr Infect Dis J. 2023;42:983-9. doi: https://www.doi.org/10.1097/inf.0000000000004062.

28. Hirotsu N, Sakaguchi H, Fukao K, Kojima S, Piedra PA, Tsuchiya K et al. Безпека балоксавіру та клінічні та вірусологічні результати у дітей, інфікованих вірусом грипу, за

віковими групами: об'єднаний аналіз двох педіатричних досліджень, проведених в Японії, за віком. BMC Pediatr. 2023;23:35. doi: https://www.doi.org/10.1186/s12887-023-03841-5.

29. Moscona A. Інгібітори нейрамінідази для лікування грипу. N Engl J Med. 2005;353:1363-73. doi: https://www.doi.org/10.1056/NEJMra050740.

30. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Лікарська резистентність вірусу грипу A: епідеміологія та лікування. Infect Drug Resist. 2017;10:121-34. doi: https://www.doi.org/10.2147/IDR.S105473.

31. Japan PaMDAo. Регуляторний огляд препарату Inavir (ланінамівір). 2010 (https://www.pmda.go.jp/files/000211260.pdf.

32. Lampejo T. Грип та резистентність до антивірусних препаратів: огляд. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1201-8. doi: https://www.doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9.

33. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Резистентні віруси грипу A у дітей, які лікувалися озельтамівіром: описове дослідження. Lancet. 2004;364:759-65. doi: https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16934-1.

34. Roche Pharma AG. Короткий опис характеристик препарату: Таміфлю (озельтамівір). 2012 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-eparproduct-information_en.pdf.

35. Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA). Оцінка лікарського засобу [NDA 21,087/S-062 NDA 21,246/S-045]. 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2012/021087Orig1s062021246Orig1s045SumR.pdf.

36. BioCryst Pharmaceuticals. Короткий опис характеристик препарату: Rapivab (перамівір). 2024 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/206426s009lbl.p df.

37. GlaxoSmithKline. Короткий опис характеристик продукту: Relenza (занамівір). 2023 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021036s034lbl.p df.

38. Stevaert A, Groaz E, Naesens L. Нуклеозидні аналоги для лікування респіраторних вірусних інфекцій: механізм дії та клінічна ефективність. Curr Opin Virol. 2022;57:101279. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101279.

39. Goldhill DH, Te Velthuis AJW, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A et al. Механізм резистентності до фавіпіравіру при грипі. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:11613-8. doi: https://www.doi.org/10.1073/pnas.1811345115.

40. Japan PaMDAo. Регуляторний огляд Avigan (фавіпіравір). 2014 (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf.

41. Vigant F, Santos NC, Lee B. Антивірусні препарати широкого спектра дії проти вірусної фузії. Nat Rev Microbiol. 2015;13:426-37. doi: https://www.doi.org/10.1038/nrmicro3475.

42. Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, Fedyakina IT, Kirillova ES, Selkova EP et al. Вразливість до вірусів та клінічна ефективність протигрипозних препаратів під час сезону грипу 20102011 років у Росії. Int J Infect Dis. 2016;43:77-84. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.01.001.

43. Келлі С.В., Г. Антибіотики для осіб з нетяжким підтвердженим симптоматичним грипом. 2023 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696-ac0f-6ca570587056/files/Antibiotics_for_persons_with_nonsevere_confirmed_symptomatic_influenza_r687794.pptx, accessed 08/07/2024).

44. Wang K, Tonner S, Semple MG, Wolstenholme J, Perera R, Harnden A. Раннє застосування антибіотиків для дітей з групи ризику, хворих на грип, у первинній медичній допомозі (програма ARCHIE). Саутгемптон (Великобританія) 2023 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37611138.

45. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S et al. Ефективність комбінованої терапії озельтамівіру фосфатом та азитроміцином при грипі: багатоцентрове, відкрите, рандомізоване дослідження. PLoS One. 2014;9:e91293. doi: https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0091293.

46. Ishii H, Komiya K, Yamagata E, Yatera K, Chojin Y, Yamamoto H et al. Кларитроміцин має обмежену ефективність у нестарших пацієнтів з нетяжким перебігом сезонного грипу типу A. J Infect. 2012;64:343-5. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.002.

47. Higashi F, Kubo H, Yasuda H, Nukiwa T, Yamaya M. Додаткове лікування кларитроміцином скорочує тривалість лихоманки у пацієнтів з грипом. Respir Investig. 2014;52:302-9. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.resinv.2014.05.001.

48. Всесвітня організація охорони здоров'я. Модельний перелік основних лікарських засобів ВООЗ — 23-й перелік 2023 року (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02eng.pdf.

49. Агентство з питань безпеки здоров'я Великої Британії. Керівництво щодо застосування противірусних засобів для лікування та профілактики сезонного грипу. 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1058443/ukhsa-guidance-antivirals-influenza-11v4.pdf.

50. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Med. 2024;52:e219-e33. doi: https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000006172.

51. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ et al. Кортикостероїди при COVID-19 та не-COVID-19 ГРДС: систематичний огляд та метааналіз. Intensive Care Med. 2021;47:521-37. doi: https://www.doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2.

52. Лансбері Л.Е., Родріго С., Леонарді-Бі Дж., Нгуєн-Ван-Там Дж., Шен Лім В. Кортикостероїди як допоміжна терапія при лікуванні грипу: оновлений систематичний огляд та метааналіз Cochrane. Crit Care Med. 2020;48:e98-e106. doi: https://www.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004093.

53. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B et al. Ефективність та безпека кортикостероїдів при COVID-19 на основі доказів щодо COVID-19, інших коронавірусних інфекцій, грипу, позалікарняної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому: систематичний огляд та метааналіз. CMAJ. 2020;192:E756-E67. doi: https://www.doi.org/10.1503/cmaj.200645.

54. Wu JY, Tsai YW, Hsu WH, Liu TH, Huang PY, Chuang MH et al. Виправлення до: Ефективність та безпека додаткового застосування кортикостероїдів у лікуванні тяжкої позалікарняної пневмонії: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Crit Care. 2023;27:411. doi:

55. Pfizer Limited. Інформація про призначення препарату Trulimax (азитроміцин). 2017 (https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14827.

56. Всесвітня організація охорони здоров'я. Класифікація антибіотиків ВООЗ AWaRe 2019 року для оцінки та моніторингу використання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957.

57. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et al. Протизапальні ефекти додаткового лікування макролідами у дорослих, госпіталізованих з грипом: рандомізоване контрольоване дослідження. Antiviral Res. 2017;144:48-56. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.05.008.

58. Wang CH, Chung FT, Lin SM, Huang SY, Chou CL, Lee KY et al. Додаткове лікування інгібітором мішень рапаміцину ссавців, сиролімусом та стероїдами покращує результати у пацієнтів з тяжкою пневмонією H1N1 та гострою дихальною недостатністю. Crit Care Med. 2014;42:313-21. doi: https://www.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a2727d.

59. Рандомізоване контрольоване дослідження лікування тяжкої інфекції грипу A [онлайнбаза даних]. ClinicalTrials.gov: 2019 (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02108366.

60. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL et al. Антигрипозна імунна плазма для лікування пацієнтів з тяжким перебігом грипу A: рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3. Lancet Respir Med. 2019;7:941-50. doi: https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7.

61. Davey RT, Jr., Fernandez-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D et al. Антигрипозний гіперімунний внутрішньовенний імуноглобулін для дорослих з інфекцією грипу A або B (FLU-IVIG): подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження. Lancet Respir Med. 2019;7:951-63. doi: https://www.doi.org/10.1016/S22132600(19)30253-X.

62. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, Bajwa E, Bell TE, Cairns CB et al. Імунна плазма для лікування тяжкого грипу: відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази 2. Lancet Respir Med. 2017;5:500-11. doi: https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)301741.

63. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K et al. Лікування гіперімунним імуноглобуліном внутрішньовенно: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження для пацієнтів з тяжким перебігом грипу A(H1N1) 2009 року. Chest. 2013;144:464-73. doi: https://www.doi.org/10.1378/chest.12-2907.

64. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з визначенням дози для оцінки безпеки, фармакокінетики та клінічної користі FLU-IGIV у госпіталізованих пацієнтів з тяжкою інфекцією грипу A [онлайн-база даних]. ClinicalTrials.gov: 2017 (https://clinicaltrials.gov/study/NCT03315104.

65. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M et al. Антивірусні препарати для профілактики грипу після контакту: систематичний огляд та мережевий метааналіз. The Lancet. 2024;404:764-72. doi: https://www.doi.org/10.1016/S01406736(24)01357-6.

66. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N et al. Балоксавір марбоксил для профілактики грипу у членів сім'ї, які контактували з хворим. N Engl J Med. 2020;383:309-20. doi:

67. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M et al. Антивірусні препарати для профілактики грипу після контакту: систематичний огляд та мережевий метааналіз. medRxiv. 2024:2024.05.28.24307995. doi: https://www.doi.org/10.1101/2024.05.28.24307995.

68. Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, Awamura S, Okamoto T, Uemori M et al. Ланінамівір октаноат для профілактики грипу після контакту в домашніх умовах: рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. J Infect Chemother. 2013;19:740-9. doi: https://www.doi.org/10.1007/s10156-013-0622-9.

69. Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, Uemori M, Awamura S. Довгодіючий інгібітор нейрамінідази ланінамівір октаноат як профілактика грипу після контакту. Clin Infect Dis. 2016;63:330-7. doi: https://www.doi.org/10.1093/cid/ciw255.

70. Накано Т., Ішівада Н., Сумітані Т., Уеморі М., Ісобе К., від імені групи з дослідження профілактики ланінамівіру. Інгаляційний ланінамівір октаноат як профілактичний засіб проти грипу у дітей. Pediatrics. 2016;138:e20160109. doi: https://www.doi.org/10.1542/peds.2016-0109.

71. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, Yoshimura I. [Ефективність та безпека селективного перорального інгібітору нейрамінідази озельтамівіру для профілактики грипу — плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження III фази]. Kansenshogaku Zasshi. 2000;74:1062-76. doi: https://www.doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.74.1062.

72. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Ефективність озельтамівіру в профілактиці грипу у членів сім'ї: рандомізоване контрольоване дослідження. JAMA. 2001;285:748-54. doi: https://www.doi.org/10.1001/jama.285.6.748.

73. van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerpiclik F, Enserink R, Cools HJ, Overduin P et al. Ефективність профілактики після експозиції озельтамівіром у будинках для літніх людей: рандомізоване контрольоване дослідження протягом чотирьох сезонів. Emerg Themes Epidemiol. 2014;11:13. doi: https://www.doi.org/10.1186/1742-7622-11-13.

74. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Застосування селективного перорального інгібітору нейрамінідази озельтамівіру для профілактики грипу. N Engl J Med. 1999;341:1336-43. doi:

75. Дані з: Інгібітори нейрамінідази для профілактики та лікування грипу у здорових дорослих та дітей [Набір даних] [онлайн-база даних]. 2014 (https://doi.org/10.5061/dryad.77471.

76. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, Rubinstein E, Balciuniene L, Stikleryte A et al. Інгаляційний занамівір у порівнянні з плацебо для профілактики спалахів грипу серед невакцинованого населення, яке перебуває на тривалому лікуванні. J Am Med Dir Assoc. 2005;6:367-74. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.jamda.2005.08.007.

77. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al. Занамівір для інгаляцій для профілактики грипу в сім'ях. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med. 2000;343:1282-9. doi: https://www.doi.org/10.1056/NEJM200011023431801.

78. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Короткострокове лікування занамівіром для профілактики грипу: результати плацебо-контрольованого дослідження. Clin Infect Dis. 2000;30:587-9. doi: https://www.doi.org/10.1086/313696.

79. LaForce C, Man CY, Henderson FW, McElhaney JE, Hampel FC, Jr., Bettis R et al. Ефективність та безпека інгаляційного занамівіру в профілактиці грипу у дорослих та підлітків з групи високого ризику, які проживають у громаді: 28-денне багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження. Clin Ther. 2007;29:1579-90; обговорення 7-8. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.023.

80. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A. Занамівір у профілактиці грипу серед здорових дорослих: рандомізоване контрольоване дослідження. Jama. 1999;282:31-5. doi: https://www.doi.org/10.1001/jama.282.1.31.

81. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM et al. Профілактика занамівіром: ефективна стратегія профілактики грипу типів A і B у домогосподарствах. J Infect Dis. 2002;186:1582-8. doi: https://www.doi.org/10.1086/345722.

82. GlaxoSmithKline. Клінічне випробування GG167 фази III: розгляд профілактичних ефектів проти вірусної інфекції грипу. 2001 (https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/167101/72871cac-bad6-43c9-907e-95302537e088/2f809d4c-d2fb-4e48-b56d-8b9bfcf93816/167101-clinical-study-report-redact-v02-v1.pdf.

83. GlaxoSmithKline. Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження з метою вивчення ефективності та безпеки терапії GG167 (занамівір) у профілактиці прогресування вірусних інфекцій грипу A та B. 2018 (https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=NAIA2006#documents-section, дата доступу 08/07/2024).

84. GlaxoSmithKline. Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження з метою вивчення ефективності та безпеки інгаляційного занамівіру в профілактиці прогресування грипу. 2018 (https://www.gskstudyregister.com/en/trial-details/?id=NAIB2006, доступ 08/07/2024).

85. Boltz DA, Rehg JE, McClaren J, Webster RG, Govorkova EA. Профілактичні схеми лікування озельтамівіром запобігають захворюваності та смертності від грипу H5N1 у хортів. Журнал інфекційних захворювань. 2008;197:1315-23. doi: https://www.doi.org/10.1086/586711.

86. Sahakyan YS, Y. Діагностичні тести на грип у місцях надання медичної допомоги: оцінка впливу на результати лікування за допомогою моделі аналітичного прийняття рішень. 2024 (https://files.magicapp.org/guideline/84c4a487-5f9c-4696ac0f-6ca570587056/files/WHO_Influenza_Report_31Jan2024_r685985.pdf.

87. Steinberg E, Greenfield S, Wolman DM, Mancher M, Graham R. Клінічні настанови, яким ми можемо довіряти: National Academies Press; 2011.

88. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. Керівні принципи GRADE: нова серія статей у журналі «Journal of Clinical Epidemiology». J Clin Epidemiol. 2011;64:380-2. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.

89. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. Керівні принципи GRADE: 1. Вступ – профілі доказовості GRADE та таблиці підсумків результатів. J Clin Epidemiol. 2011;64:383-94. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

90. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. Вплив кортикостероїдів на смертність та клінічне одужання при позалікарняній пневмонії:

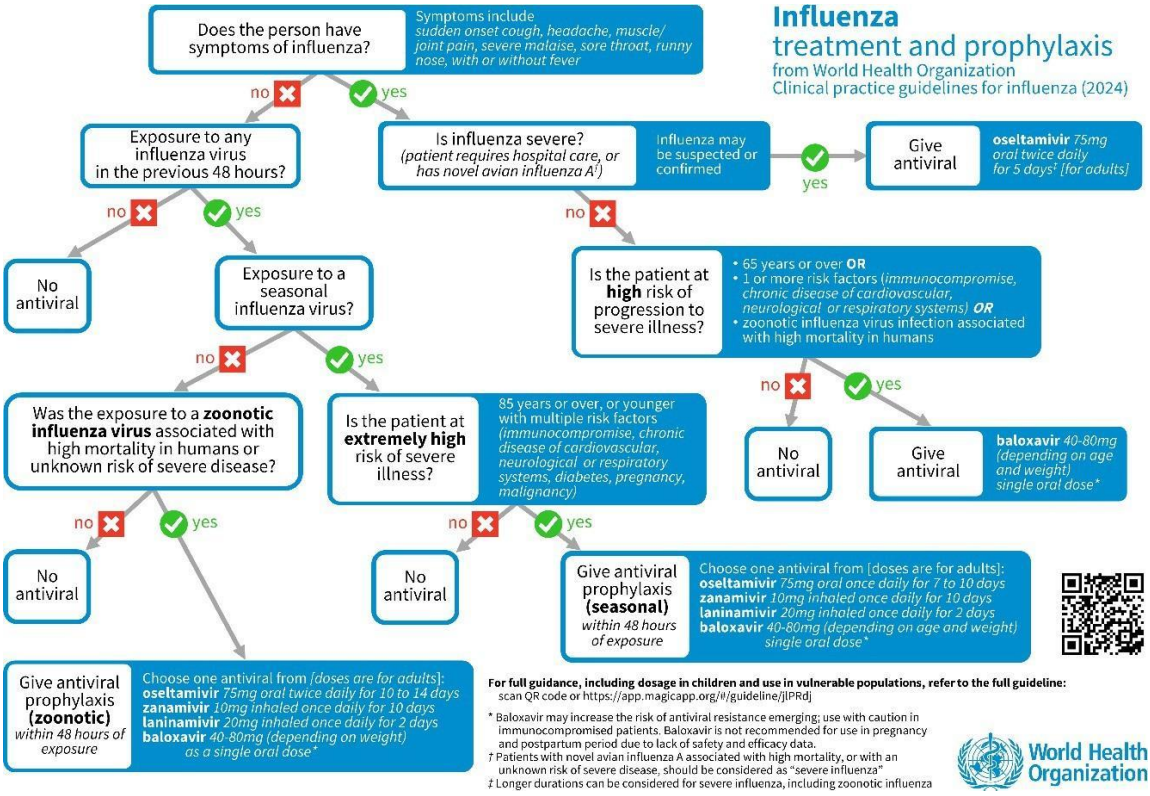
систематичний огляд, метааналіз та метарегресія рандомізованих контрольованих досліджень. Chest. 2023;163:484-97. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2229.

91. Шунеманн Г.Дж., Гаятт Г.Х. Коментар — прощавай, M(C)ID! Вітаємо, MID, звідки ти? Health Serv Res. 2005;40:593-7. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1361157/.

Додаток 1. Інструменти, пов'язані з клінічними настановами

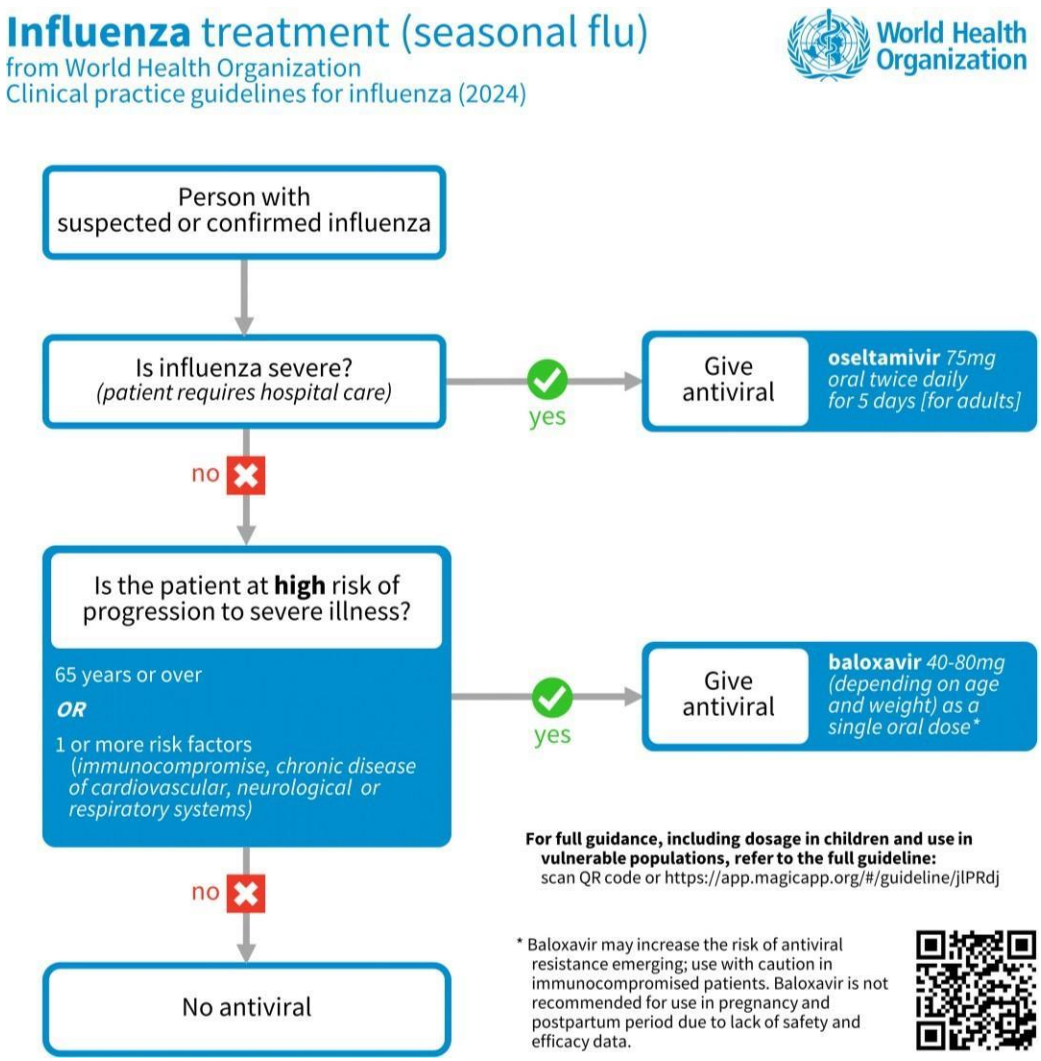
Повна схема

(версії PDF та Powerpoint у посиланнях *[4, 5]*)



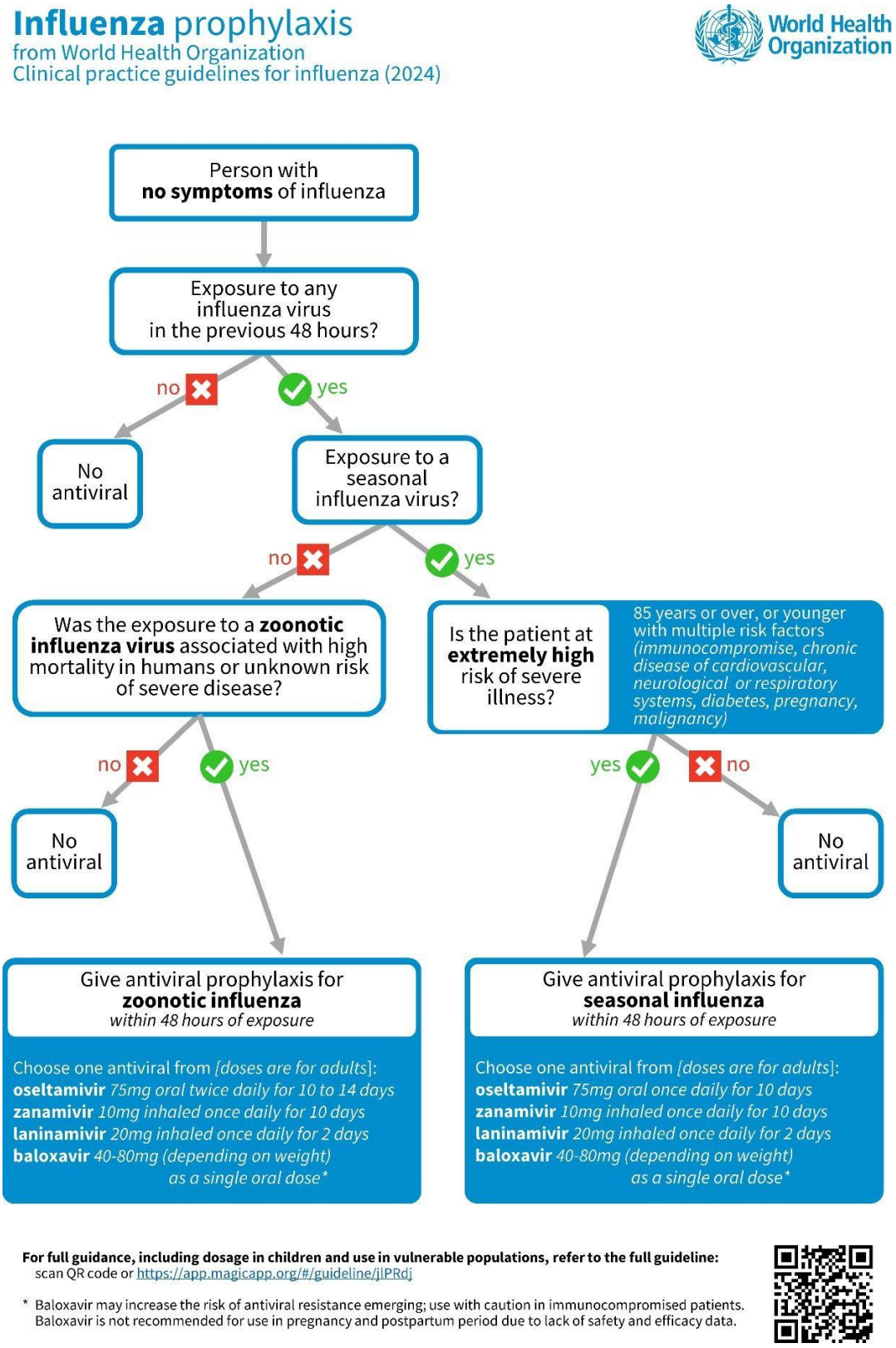
Лікування сезонного грипу

(Версії у форматі PDF та Powerpoint у посиланнях *[2, 3]*)



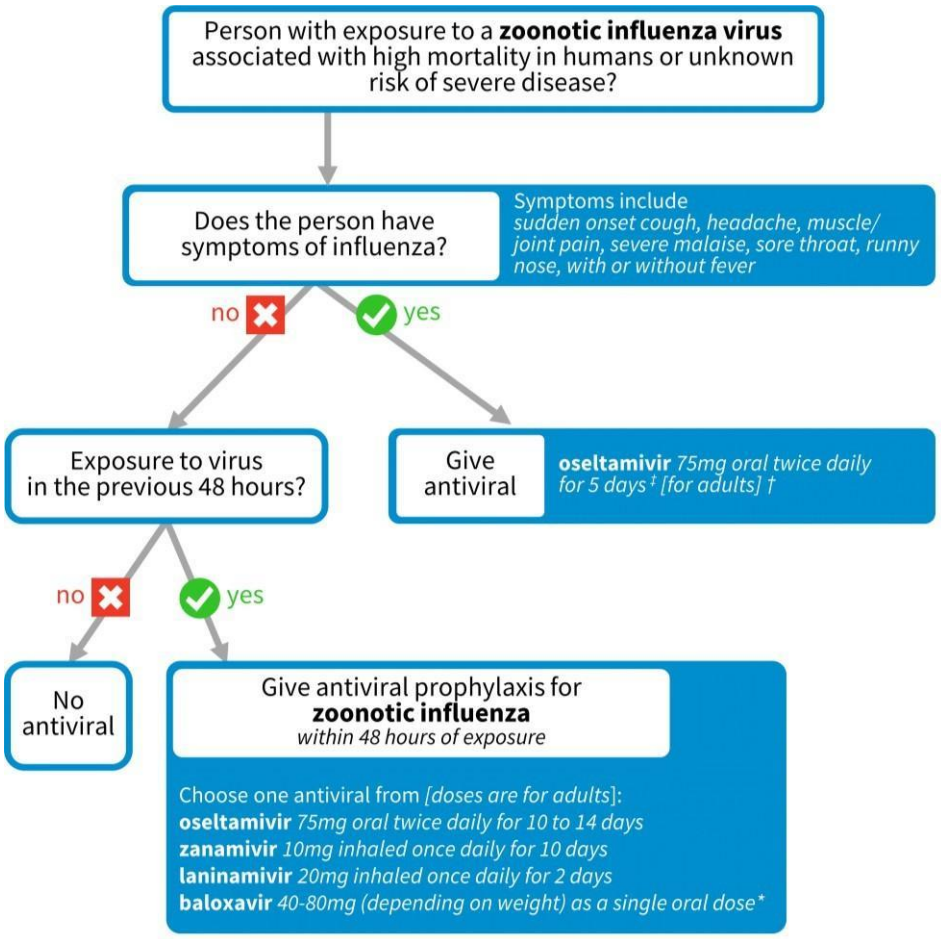
Профілактика грипу

(версії у форматі PDF та Powerpoint у посиланнях *[2, 3]*)



Зоонозний грип, пов'язаний з високою смертністю серед людей

(PDF- та PowerPoint-версії в посиланнях *[2, 3]*)



For full guidance, including dosage in children and use in vulnerable populations, refer to the full guideline:
scan QR code or https://app.magicapp.org/#/guideline/jlPRdj

* Baloxavir may increase the risk of antiviral resistance emerging; use with caution in immunocompromised patients. Baloxavir is not recommended for use in pregnancy and postpartum period due to lack of safety and efficacy data.
† Baloxavir might be considered as an alternative to oseltamivir where oseltamivir is not available
‡ Longer durations can be considered for zoonotic influenza