



¹ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

² Научно-исследовательский институт гриппа, г. Санкт-Петербург

³ Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы

Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период

Е.И. Бурцева¹, Н.В. Бреслав¹, Е.С. Кириллова¹, Л.В. Колобухина¹, А.Г. Прилипов¹, Н.А. Малышев¹, В.В. Зарубаев², А.В. Девяткин³, Д.К. Львов¹

Адрес для переписки: Елена Ивановна Бурцева, elena-burtseva@yandex.ru

В статье приведены данные отечественных и зарубежных исследований эффективности препаратов с антинейраминидазной активностью в лечении и профилактике гриппозной инфекции в постпандемический период. Представлены новые и перспективные лекарственные средства, в том числе отечественный препарат Номидес. Дана характеристика циркулирующих штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B, в частности штаммов, выделенных в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» в период 2009–2016 гг.

Ключевые слова: вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B, осельтамивир, занамивир, перамивир, ланинамивир, эффективность, резистентность

В структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) грипп занимает ведущее место по показателям тяжелых форм клинического течения, госпитализации, развития осложнений и летальности в период как эпидемий, так и пандемий [1–3].

С появлением и быстрым распространением в 2009 г. нового вируса гриппа A(H1N1)pdm09

изменилась структура циркулирующих штаммов, а также их долевое участие в последующих эпидемических сезонах [4, 5]. В странах Северного полушария в сезонах 2009–2010, 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016 гг. доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09. Следует отметить, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 низкочувствителен к препаратам адамантанового ряда (риманта-

дину и амантадину). Вирус гриппа A(H3N2) не циркулировал только в сезоне 2009–2010 гг. и проявлял максимальную активность в сезонах 2011–2012 и 2014–2015 гг. Вирус гриппа B наблюдался в период всех семи сезонов и значительную долю в структуре циркулирующих вирусов гриппа занимал в сезонах 2014–2015 и 2015–2016 гг.

Деятельность экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагает, в частности, мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов к применяемым на практике препаратам, оценку их эффективности в лечении и профилактике, а также разработку и внедрение новых форм. Названные направления имеют значение для диверсификации запасов антивирусных препаратов во избежание появления резистентных к ним штаммов и закрепления последних в популяции циркулирующих вирусов гриппа.

В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются референтными и рекомендо-



ны ВОЗ для лечения и профилактики гриппозной инфекции, обусловленной сезонными вирусами гриппа и новым вирусом гриппа с пандемическим потенциалом. Ингибиторы нейраминидазы эффективны также в отношении высокопатогенных вирусов гриппа птиц А(Н5N1), А(Н7N9) и А(Н5N6), случаи инфицирования которыми в последнее время зарегистрированы среди людей [6, 7].

Разработка данной группы препаратов относится к целевым достижениям ученых, которые использовали современные данные о структуре и свойствах одного из поверхностных белков вируса гриппа – нейраминидазы, выполняющей роль и антигена, и фермента [8]. Препараты с антинейраминидазной активностью имитируют структуру натуральных субстратов каталитического сайта нейраминидазы, привлекая вирус к большему взаимодействию. Это не позволяет нейраминидазе действовать в роли фермента для высвобождения из конгломерата на поверхности клетки-хозяина новых поколений вируса, в результате чего претовращается их распространение на восприимчивые клетки.

Первые официальные сообщения о новых препаратах с антинейраминидазной активностью появились в 1993 г. (занамивир) и 1997 г. (осельтамивир). Практическое применение препаратов началось в 1999 г. При этом осельтамивир быстро завоевал позиции препарата выбора в лечении гриппозной инфекции в период эпидемий и создании резерва на случай пандемии [6]. Причиной тому в определенной степени послужила высокая частота резистентных к римантадину и амантадину штаммов высокопатогенного вируса гриппа птиц А(Н5N1), инфицировавших людей в период 2003–2004 гг. С появлением в 2007 г. резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А(Н1N1) эксперты ВОЗ изменили рекоменда-

ции в отношении подготовки к пандемии, дополнив перечень используемых препаратов занамивиром.

В России с 2001 г. осельтамивир (Тамифлю®) разрешен для лечения детей с одного года, для профилактики гриппа – с 12 лет. В 2005 г. показания к применению были расширены и препарат рекомендовали для лечения и профилактики детей с одного года. В 2007 г. разрешили применение занамивира (Реленза®) у детей с пяти лет и взрослых без ограничения возраста.

К настоящему моменту накоплен огромный практический опыт использования осельтамивира и занамивира в лечении и профилактике гриппозной инфекции как в России, так и за рубежом. Кроме того, в ряде клинических исследований подтверждена высокая эффективность данных препаратов [9, 10]. В частности, С. J. Heneghan и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ данных об эффективности антинейраминидазных препаратов, в том числе в отношении показателей смертности и риска развития побочных реакций [11].

Показано, что осельтамивир сокращает длительность клинических симптомов у взрослых на 16,8 часа (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,4–25,1), занамивир – на 14,4 часа (ДИ 9,6–19,2). Оба препарата продемонстрировали эффективность при лечении пневмонии (разность рисков (РР) 1,0%; ДИ 0,2–1,5 и РР 0,3%; ДИ 0,1–0,4 соответственно). Профилактическое применение препаратов повышало риск возникновения тошноты у 3,7% взрослых, рвоты – у 4,6% взрослых и 5,3% детей. Профилактика осельтамивиrom и занамивиrom снижала риск развития клинических симптомов гриппозной инфекции у отдельных лиц (РР 3,1%; ДИ 1,8–3,9 и РР 1,98%; ДИ 1,0–2,5 соответственно) и в семьях (РР 13,6%; ДИ 9,5–15,5 и РР 14,8%; ДИ 12,2–16,6 соответственно). Во время и после лечения осельтамивиrom имели место психические рас-

стройства (РР 1,06%; ДИ 0,07–2,8) и во время лечения головные боли (РР 3,2%; ДИ 0,9–5,8). Результаты 30 исследований показали зависимость частоты летальных исходов от времени начала приема препарата и снижение риска летальных исходов у пациентов, инфицированных пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09. Авторы также указали, что, решая вопрос об использовании осельтамивира и занамивира, следует обосновывать необходимость их назначения и учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов.

S. G. Muthuri и соавт. провели метаанализ исследований эффективности ингибиторов нейраминидазы у пациентов с пневмониями, этиологически связанными с вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 [12]. Авторы проанализировали индивидуальные данные 20 634 пациентов, у которых был диагностирован грипп, вызванный вирусом А(Н1N1)pdm09 (лабораторно подтвержден у 20 021 пациента, клинически – у 613). Рентгенологическое подтверждение пневмонии было также обязательным критерием включения пациентов в анализ. Исследователи установили, что раннее назначение антинейраминидазных препаратов не снижало риск развития вирусной пневмонии, но достоверно сокращало частоту случаев подключения больных к искусственной вентиляции легких и летальных исходов.

Проблема гриппа у беременных особенно остро возникла с появлением и распространением пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009 г. Многими исследователями было показано, что риск развития тяжелых форм заболеваний и осложнений у беременных, особенно в III триместре, в 13 раз выше, чем у небеременных. Зарегистрирован рост показателей госпитализации и летальных исходов (до 17%), преждевременных родов (в три раза) и перинатальной смертности (в пять раз) [13–16].

инфекции



Препараты с антинейраминидазной активностью являются препаратами выбора при лечении гриппозной инфекции у беременных. А.В. Веау и соавт. оценивали безопасность осельтамивира у 337 беременных и 674 небеременных женщин с гриппозной инфекцией. Достоверных различий по таким показателям, как самопроизвольный аборт (относительный риск (ОР) 1,52; 95% ДИ 0,80–2,91), преждевременные роды (ОР 0,64; 95% ДИ 0,31–1,27) и патология плода (ОР 0,62; 95% ДИ 0,23–1,54), не выявлено [17].

В 2014 г. российской компанией АО «Фармасинтез» было проведено открытое рандомизированное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес (АО «Фармасинтез») и Тамифлю® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с участием 28 добровольцев. Номидес – воспроизведенный лекарственный препарат, содержащий, как и Тамифлю®, активное действующее вещество осельтамивир. Эти препараты различаются только составом вспомогательных веществ. Результаты исследований показали сравнимую фармакокинетику (индивидуальные и групповые профили) обоих препаратов. Были получены близкие значения биодоступности, а также биоэквивалентности. Переносимость препаратов полностью соответствовала профилю безопасности лекарственного вещества. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Согласно национальному стандарту Российской Федерации ГОСТР 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», методическим указаниям Минздравсоцразвития России «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (2004 г.) и Руководству по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» 2013 г., для регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации достаточно положительного клинического иссле-

дования фармакокинетических свойств и биоэквивалентности нового препарата, аналога референтного. Полученные результаты позволили АО «Фармасинтез» 14 марта 2016 г. зарегистрировать Номидес в России как лекарственный препарат для медицинского применения. Номидес рекомендован для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с трех лет. Удобная форма выпуска (капсулы) и разные дозы (30, 45 и 75 мг) обеспечивают адекватные режимы дозирования в различных возрастных группах.

Одним из направлений в разработке новых противогриппозных препаратов является изучение эффективности инъекционных форм, в частности занамивира и перамивира. Такие формы имеют особое значение для пациентов, испытывающих затруднения (желудочный стаз, мальабсорбция, наличие рвоты, бронхоспазм) при использовании пероральных или ингаляционных форм.

В настоящее время эффективность и безопасность внутривенной формы занамивира проходят клинические испытания у госпитализированных взрослых и детей с тяжелыми формами гриппозной инфекции. Предварительные результаты опубликованы на сайте GSK Clinical Study Register: II фаза (NA113678) и III фаза (NA114373). Однако уже установлено, что по эффективности внутривенная форма занамивира не превосходит осельтамивир.

Перамивир – противогриппозный препарат, избирательно ингибирующий нейраминидазу вирусов гриппа человека, а также потенциально активный в отношении нейраминидазы высокопатогенного вируса гриппа птиц А(Н5N1). Химическая структура перамивира позволяет взаимодействовать с нейраминидазой вируса гриппа с большим родством, чем осельтамивир. В лабораторных исследованиях у перамивира регистрировались меньшие значения ингибирующих концентраций по сравнению

с другими ингибиторами нейраминидазы [18–20].

Результаты изучения эффективности перамивира в плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых, как входящих, так и не входящих в группы риска, продемонстрировали, что введение препарата в дозах 300/600 мг/сут в течение одного – пяти дней значительно сокращает длительность клинических симптомов по сравнению с группой контроля. Средняя продолжительность клинических симптомов составила 68,6 часа (90% ДИ 30,0–82,7), у принимавших 300 мг/сут – 114,4 часа (90% ДИ 40,2–253,3), у получавших 600 мг/сут – 42,3 часа (90% ДИ 30,0–82,7). Побочные реакции зарегистрированы у 33,3% пациентов. Какие-либо серьезные клинические симптомы отсутствовали. При измерении концентрации препарата в крови не выявлено признаков его накопления и задержки выведения.

Т. Никита и соавт. изучали эффективность перамивира у 223 детей в возрасте до 18 лет. Средняя продолжительность лихорадки составила один день. Этот показатель существенно отличался от аналогичного показателя в группе сравнения – два дня на фоне применения занамивира ($p = 0,02420$). Побочных реакций не зарегистрировано, что позволило рекомендовать перамивир для использования в педиатрической практике [21]. Убедительные данные о безопасности препарата, в том числе у беременных и госпитализированных пациентов с тяжелыми формами гриппа, получавших постоянную заместительную почечную терапию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию, позволили начать его практическое применение в Японии в 2010 г. (Rapicta), а затем в США и Южной Корее [22].

Ланинамивир (R-125489, или CS-8958) – одна из последних удачных разработок японских ученых, занимающихся поиском новых препаратов с антинейраминидазной активностью. Ла-



нинамивир в отличие от представленных в настоящем обзоре препаратов обладает продолжительным действием: его однократное интраназальное введение на курс лечения подтверждено результатами клинических исследований в 2008–2009 гг. [23–25]. Эффективность ланинамивира сравнима с таковой других препаратов с антинейраминидазной активностью. Однако одним из его преимуществ является снижение риска инфицирования контактирующих лиц при прерывании или недостаточности курса других препаратов на фоне длительно протекающей инфекции, особенно вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Ланинамивир (инавир), в настоящее время производимый компанией Daiichi Sankyo Co., Ltd (Tokyo), в Японии разрешен для лечения с 2010 г., для профилактики – с 2012 г. Эффективность препаратов с антинейраминидазной активностью напрямую зависит от чувствительности к ним циркулирующих штаммов вирусов гриппа. Резистентность штаммов может быть «приобретена» вирусами гриппа как на фоне проводимой терапии (клиническая), так и в период циркуляции в течение определенного периода времени с закреплением свойств в популяции (генотипическая и фенотипическая) [26]. Важными факторами, предупреждающими риск формирования резистентных штаммов, могут служить раннее назначение

препаратов и адекватные терапевтические дозы.

В рамках международного сотрудничества с ВОЗ с 2009 г. Национальным центром по гриппу, функционирующим на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, было протестировано 499 штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В. Только два штамма (0,4%) вируса гриппа A(H1N1)pdm09 проявили низкую активность к осельтамивиру. Один из них был выявлен у пациента с летальной пневмонией.

Аналогичные результаты получены и исследователями из США, Европы, Японии. В частности, Е. Takashita и соавт. проанализировали данные международного мониторинга о чувствительности штаммов вирусов гриппа эпидемического сезона 2013–2014 гг. к осельтамивиру, занамивиру, перамивиру и ланинамивиру [27]. Только 172 (2,0%) из 10 641 изученных штаммов продемонстрировали существенное снижение ингибирования к одному из препаратов (чаще к осельтамивиру) и 0,3% – умеренное снижение. Определены и специфические замены аминокислот в нейраминидазах вирусов гриппа, ответственных за резистентность: A(H1N1)pdm09 – H275Y, A(H3N2) – E119V, линия В/Виктория – E117G и линия В/Ямагата – H273Y. Необходимо также учитывать, что осельтамивир и перамивир часто

имеют одновременное снижение ингибирующей активности у одного и того же штамма в отличие от занамивира и ланинамивира, что позволяет применять последние в случае формирования резистентных штаммов на фоне проводимой терапии. Описана вспышка, вызванная резистентными к осельтамивиру штаммами вируса гриппа A(H1N1)pdm09, на о. Хоккайдо и их «занос» в Китай. Данные подтверждены результатами генетических исследований.

В 2014–2015 гг. частота штаммов вирусов гриппа с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью была низкой – 1,9%, в 2015–2016 гг. – около 1,0%. Большинство штаммов были выделены у больных, получавших курс лечения осельтамивиром, или пациентов с иммунодепрессивными состояниями [28, 29].

Таким образом, учитывая низкую частоту штаммов с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно утверждать, что они остаются препаратами выбора в лечении и профилактике гриппозной инфекции. К практическому применению рекомендованы новые препараты, а также их формы. В 2016 г. в России зарегистрирован отечественный препарат с антинейраминидазной активностью – Номидес, активным веществом которого является осельтамивир. ☺

инфекции

Литература

1. Monto A.S., Iacuzio A., LaMontagne J.R. Pandemic influenza: confronting of Re-emerging threat // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 176. Suppl. 1. P. 1–90.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976–2007 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010. Vol. 59. № 33. P. 1057–1062.
3. Smith S.M., Gums J.G. Antivirals for influenza: strategies for use in pediatrics // *Paediatr. Drugs.* 2010. Vol. 12. № 5. P. 285–299.
4. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl, подобного свиному вирусу A(H1N1), от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // *Вопросы вирусологии.* 2009. Т. 54. № 5. С. 10–14.
5. Anna S., Burtseva E., Erokin M. et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012 // *Am. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 9. № 3. P. 77–93.
6. Hayden F., Aoki F. Influenza neuraminidase inhibitors / V.L. Yu (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines.* ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA, 2005. P. 773–789.
7. Zoonotic influenza viruses: antigenic and genetic characteristics and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // www.who.int/wer/2016/wer9111.pdf?ua=1.



8. Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.G. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // *Nature*. 1983. Vol. 303. № 5912. P. 41–44.
9. Бурцева Е.И., Иванова В.Т., Беляев А.Л. и др. Вклад НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского в надзор за циркуляцией вирусов гриппа при эпидемиях и пандемии 2009 г. в России // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011. № 5. С. 24–28.
10. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Галегов Г.А. и др. Чувствительность эпидемических и пандемических штаммов вирусов гриппа к занамивиру (Релензе™) в опытах in vitro // *Вопросы вирусологии*. 2010. Т. 55. № 6. С. 10–14.
11. Heneghan C.J., Onakpoya I., Jones M.A. et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data // *Health Technol. Assess.* 2016. Vol. 20. № 42. P. 1–242.
12. Muthuri S.G., Venkatesan S., Myles P.R. et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis // *Influenza Other Respir. Viruses*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 192–204.
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada // *JAMA*. 2009. Vol. 302. № 17. P. 1872–1879.
14. Elliott E. Pregnancy and pandemic flu // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50. № 5. P. 691–692.
15. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. № 6. С. 5–8.
16. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. О.И. Киселева. СПб.: НП-Принт, 2014.
17. Beau A.B., Hurault-Delarue C., Vial T. et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database // *BJOG*. 2014. Vol. 121. № 7. P. 895–900.
18. Burch J., Corbett M., Stock C. et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. № 9. P. 537–545.
19. Mishin V.P., Hayden F.G., Gubareva L.V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. № 11. P. 4515–4520.
20. Wester A., Shetty A.K. Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature // *Infect. Drug Resist.* 2016. Vol. 9. P. 201–214.
21. Hikita T., Hikita H., Hikita F. et al. Clinical effectiveness of peramivir in comparison with other neuraminidase inhibitors in pediatric influenza patients // *Int. J. Pediatr.* 2012. ID 834181.
22. Kohno S., Kida H., Mizuguchi M. et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55. № 6. P. 2803–2812.
23. Ishizuka H., Yoshida S., Okabe H., Yoshihara K. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 11. P. 1319–1329.
24. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long-acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza // *Antivir. Chem. Chemother.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 71–84.
25. Sugaya N., Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 6. P. 2575–2582.
26. Nitsch-Osueh A., Brydak L.B. Treatment and prophylaxis of influenza and the problem of resistance to neuraminidase inhibitors // *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online). 2015. Vol. 69. P. 1087–1095.
27. Takashita E., Meijer A., Lackenby A. et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013–2014 // *Antiviral Res.* 2015. Vol. 117. P. 27–38.
28. Review of the 2014–2015 influenza season in the northern hemisphere // www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf.
29. flunewseurope.org.

Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors: Efficacy during Post-Pandemics Period

Ye.I. Burtseva¹, N.V. Breslav¹, Ye.S. Kirillova¹, L.V. Kolobukhina¹, A.G. Prilipov¹, N.A. Malyshev¹, V.V. Zarubayev², A.V. Devyatkin³, D.K. Lvov¹

¹ D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya

² Research Institute of Influenza, St. Petersburg

³ Moscow Clinical Hospital № 1 of Infectious Diseases

Contact person: Yelena Ivanovna Burtseva, elena-burtseva@yandex.ru

The data examining efficacy for drugs with anti-neuraminidase activity in treatment and prevention of influenza infection during post-pandemics period published in Russia and abroad are presented in the paper. New promising drugs including domestic Nomides are discussed. Circulating influenza virus strains A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, particularly those isolated within 2009–2016 at the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology.

Key words: influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B, oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir, efficacy, resistance