

Problematika péče o pacienty s pandemickou chřipkou

MUDr. Lenka Petroušová¹, MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.¹, MUDr. Tomáš Daněk²,
MUDr. Roman Kula, CSc.³, Mgr. Jakub Mrázek⁴

¹Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

²Kardiochirurgické centrum FN Ostrava

³Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Ostrava

⁴Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, oddělení imunologie

Chřipka A (H1N1) 2009 je nový subtyp viru, který se objevil v lidské populaci v dubnu 2009. Vyvolával lehká onemocnění, ale i závažné hemoragické pneumonie, postihoval zejména mladší a střední populaci. Těžší průběh onemocnění měli pacienti s imunosupresí nebo s obezitou, gravidní ženy, ale třetina pacientů byla bez rizikových faktorů. V následujícím sdělení prezentujeme vlastní zkušenosti s tímto závažným onemocněním a doporučujeme širší použití vakcinace jak proti sezonní, tak i pandemické chřipce.

Klíčová slova: chřipka, chřipka A (H1N1) 2009, pneumonie, respirační selhání, periferní saturace.

The care for patients with pandemic influenza

The influenza A (H1N1) 2009 is a new subtype of a virus that emerged in a human population in April 2009. It was causing mild illnesses but also serious hemorrhagic pneumonia, it was attacking mainly younger and middle generation. More serious course of the disease was observed in patients with immunosuppression or with obesity, in pregnant women, but a third of patients were without any risk factors. In the following text we would like to present our own experience with this serious disease and would like to recommend larger use of the seasonal and pandemic influenza vaccination.

Key words: influenza, influenza A (H1N1) 2009, pneumonia, respiratory failure.

Interní Med. 2011; 13(10): 398–400

Úvod

Původcem chřipky jsou viry chřipky A a B; typ A je původcem velkých epidemií a pandemií, typ B způsobuje nejčastěji malé epidemie v uzavřených kolektivech. V dubnu 2009 začal cirkulovat v Mexiku nový subtyp viru chřipky A (H1N1) 2009, který do té doby nebyl nalezen ani u lidí, ani u zvířat (1). Virus se následně rychle šířil do USA a dalších zemí světa. V České republice bylo první onemocnění zaregistrováno již v květnu 2009, největší počet onemocnění byl v listopadu a prosinci téhož roku. V chřipkové sezoně 2009–2010 bylo v České republice laboratorně potvrzeno 2477 případů onemocnění virem chřipky A (H1N1) 2009, celkem 102 pacientů zemřelo (2). V chřipkové sezoně 2010–2011 pokračovala cirkulace shodného viru chřipky v populaci, v Národní referenční laboratoři pro chřipku bylo k březnu 2011 evidováno 2341 případů infekce pandemickým virem chřipky A (H1N1) 2009, z toho 134 těžkých průběhů a 26 úmrtí (3).

U většiny pacientů pandemická chřipka A (H1N1) 2009 probíhala jako relativně mírné respirační onemocnění. Horečku mělo 89–94 % pacientů, kašel 86–92 %, bolest v krku 28–66 %, myalgie 33–40 %, zvracení a lehký průjem 20–25 % pacientů (2, 4). V roce 2009 hospitali-

zaci pro těžší průběh onemocnění vyžadovalo 7–20 % pacientů s prokázanou chřipkou (5, 6). Zvláštností epidemie byl relativně častý výskyt závažných průběhů onemocnění s rychlou progresí respirační insuficience. Jednalo se často o obézní osoby, astmatiky, hypertoniky nebo těhotné ženy, ale přibližně u třetiny osob, většinou mladšího a středního věku, nebyl zjištěn žádný rizikový faktor (7). V následujícím textu

jsou uvedeny vlastní zkušenosti s pandemickou chřipkou v posledních dvou sezonách na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava.

Soubor pacientů

Ve dvou chřipkových sezonách 2009–2010 a 2010–2011 bylo na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava ošetřeno pro podezření na chřipku 498 pacientů. Téměř u všech pacientů byla

Tabulka 1. Pacienti s podezřením a s PCR potvrzenou chřipkou na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava

Sezona		2009–2010	2010–2011
Počet pacientů		327 (100 %)	171 (100 %)
PCR diagnostika chřipky	A (H1N1) 2009	127 (39 %)	39 (23 %)
	B	0	29 (17 %)

Tabulka 2. Pacienti s prokázanou chřipkou A (H1N1) 2009

Pacienti v sezoně	2009–2010 Počet (%) úmrtí	2010–2011 Počet (%) úmrtí
Ambulantní ošetření	97 (73 %)	16 (31 %)
Standardní oddělení	22 (16 %)	17 (35 %)
Intenzivní péče bez UPV	4	4
Intenzivní péče s UPV	5	8
Intenzivní péče s UPV a ECMO	3	4
Celkem pacientů a úmrtí	131 (100 %) 4	49 (100 %) 8

provedena PCR diagnostika chřipky ve výtěru z nosohltanu i z nosu, sérologická diagnostika byla používána jen zřídka. V sezoně 2009–2010 byla chřipka A (H1N1) 2009 prokázána u 127 z 327 pacientů, v následující sezoně byla chřipka potvrzena u 67 pacientů, přičemž u 39 pacientů se jednalo o chřipku A (H1N1) 2009 a u 29 pacientů o chřipku B. Chřipka B cirkulovala na konci druhé chřipkové sezony (tabulka 1). Pacienti, u nichž nebyla chřipka prokázána, byli vyšetřeni pro podezření na chřipkové onemocnění, v úvodu epidemie k tomu přispívaly velké obavy z „prasečí“ chřipky. Příčinou febrilních stavů u těchto pacientů byly např. infekce močových cest, bronchopneumonie jiné etiologie nebo sepse.

V tabulce 2 je uvedeno 180 pacientů s prokázanou chřipkou A (H1N1) 2009, z nichž 166 bylo diagnostikováno na Klinice infekčního lékařství, dalších 14 pacientů bylo přeloženo ze spádových nemocnic přímo na Anesteziologicko-resuscitační kliniku nebo Kardiochirurgické centrum FN Ostrava. V první sezoně převažovali pacienti s mírným průběhem onemocnění, v druhé sezoně se počty ambulantně ošetřených a hospitalizovaných pacientů srovnaly. Na příjmové ambulanci jsme používali k rychlému rozhodnutí o hospitalizaci pacienta a umístění na jednotce intenzivní péče měření periferní saturace. Závažný průběh onemocnění byl pozorován u 28 pacientů (42 %) z celkového počtu 67 hospitalizovaných, z nichž 20 pacientů (30 %) vyžadovalo umělou plicní ventilaci (UPV). Pro progredující respirační insuficienci byla navíc u 7 pacientů kromě UPV použita mimotělní oxygenace ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). U prvního pacienta na počátku epidemie probíhala ECMO na klinice infekčního lékařství, další pacienti již byli léčeni v kardiochirurgickém centru. Závažnost onemocnění prezentujeme v následujících kazuistikách pacientů hospitalizovaných na klinice infekčního lékařství.

Obrázek 1. Obraz ARDS 1. pacienta



Kazuistika 1

Pacient ve věku 42 let byl přijat pro levostrannou bronchopneumonii. Z anamnestických údajů byla významná hypertenze a obezita s BMI (body mass index) 34. Před přijetím byl 5 dnů febrilní s teplotami 40,0 °C, dráždivě kašlal a měl lehčí průjem. Při přijetí byl pacient klidově dušný, vykašlával sputum s nitkami krve, na plicích měl chrůpky vpravo i vlevo. Saturace hemoglobinu kyslíkem na periférii byla 90 % bez oxygenoterapie. PCR diagnostika potvrdila virus pandemické chřipky A (H1N1) 2009 nejen při přijetí, ale následně i 6. a 10. den onemocnění. Pro progresi respirační insuficienci bylo nutné za 48 hodin od přijetí zahájit UPV. Klinickému stavu odpovídalo i zhoršení rentgenologického obrazu s obrazem ARDS (adult respiratory distress syndrome) (obrázek 1). Po 2 dnech UPV došlo ke zhoršení ventilačních parametrů, byly nutné vysoké inspirační tlaky, frakce kyslíku ve vdechované směsi byla 80–100 %, přesto přetrvávala saturace na periférii pod 90 %. Teplota dosahovala 40,0 °C, špatně reagovala na antipyretika, osmý den hospitalizace byla pro hyperpyrexii 42,0 °C zahájena eliminační metoda CVVH (continuous veno-venous hemofiltration).

Z laboratorních parametrů byly leukocyty a prokalcitonin v normě, C reaktivní protein (CRP) měl vzestupnou tendenci z 91 na 278 mg/l. Pacient byl léčen oseltamivirem v dávce 150 mg denně, současně byl podáván intravenózně cefotaxim s klaritromycinem, od 4. dne byla antibiotická léčba změněna na meropenem, levofloxacin a flukonazol. Průběh onemocnění byl nadále nepříznivý, pacient zemřel 13. den onemocnění. Při pitvě byla nalezena rozsáhlá intersticiální hemoragická bronchopneumonie.

Kazuistika 2

Pacient ve věku 31 let byl přijat pro oboustrannou bronchopneumonii. Jednalo se o dosud zdravého muže s výraznou nadváhou

Obrázek 2. Obraz ARDS 2. pacienta



s BMI 37. Pacient 2 dny před přijetím začal kašlat a byl febrilní. Při přijetí vykašlával sputum s nitkami krve, saturace na periférii byla 82 %, poslechově měl oboustranně vlhké chrůpky. PCR vyšetření potvrdilo pandemickou chřipku A (H1N1) 2009. Za 24 hodin od přijetí progredovala respirační insuficience a byla nutná UPV. Pro zhoršení parametrů ventilace byla za dalších 24 hodin zahájena ECMO (veno-venózní napojení). Při napojení na ECMO byl pacient 3 dny ve stabilizovaném stavu se zlepšením ventilačních parametrů. Onemocnění se komplikovalo výraznou rabdomyolýzou s hodnotou myoglobinu 2536 ng/l, renální insuficiencí s hodnotou urey 30 mmol/l a kreatininu 625 umol/l, proto byla zahájena CVVH. Při kanylaci femorální žíly došlo k poranění arterie s následným vznikem aneurysmatu. Další komplikací byla výrazná hemolýza s poklesem hodnoty hemoglobinu z 160 na 67 g/l, hodnota bilirubinu dosáhla 165 μmol/l, autoimunitní hemolýza byla vyloučena. Snímek plic odpovídal ARDS, při opakovaných kontrolách nedošlo ke zlepšení nálezu (obrázek 2).

Pacient měl vstupně výraznou leukopenii ($1,5 \cdot 10^9/l$), elevaci CRP s 283 mg/l při nízké hodnotě prokalcitoninu. Vývoj zánětlivých parametrů byl příznivý. Leukocyty se upravily k normě bez růstových faktorů, CRP pokleslo na 4 mg/l.

Pacient byl léčen od přijetí oseltamivirem v dávce 150 mg/den, současně byl podáván levofloxacin, meropenem, klaritromycin a flukonazol. Devátý den hospitalizace došlo k nevládnutelnému oběhovému selhání s úmrtím pacienta. Při pitvě byla nalezena hemoragická pneumonie, jaterní steatóza, akutní tubulární nekróza ledvin a aktivovaná slezina.

Diskuze

Během posledních dvou chřipkových sezon, ve kterých cirkuloval nový chřipkový virus A (H1N1) 2009, bylo na Klinice infekčního lékařství ošetřeno 166 pacientů s tímto onemocněním. Při srovnání obou sezon (2009–2010 a 2010–2011) je možno konstatovat, že celkový počet ošetřených pacientů byl v druhé chřipkové sezoně nižší, ale počet pacientů s těžším průběhem onemocnění byl srovnatelný. Předpokládáme, že v první sezoně počet ošetřených pacientů ovlivnila panika a zájem médií o novou epidemii, a proto přicházeli k ošetření i pacienti s lehčím průběhem onemocnění.

Většina pacientů s pandemickou chřipkou měla relativně mírný průběh onemocnění. Ale u některých pacientů jsme pozorovali rychlý rozvoj respirační insuficience s nutností umělé

plicní ventilace. Interval mezi přijetím do nemocnice a překladem na jednotku intenzivní péče se pohyboval na naší klinice, ale i na jiných pracovištích, v rozmezí mezi 0–3 dny (1, 2, 5, 6). Měření periferní saturace pulzním oxymetrem je užitečné při klinickém rozhodování o nutnosti hospitalizace, nebo dokonce o přijetí na jednotku intenzivní péče. Postižený člověk nemusí subjektivně vnímat dušnost, přestože je již přítomna porucha tkáňové oxygenace (9). Hospitalizace kriticky nemocných v období chřipkové epidemie může představovat problém i z hlediska kapacitního pro nedostatek míst na jednotkách intenzivní péče. V ČR v sezoně 2009–2010 bylo 75 % zemřelých pacientů napojeno na umělou plicní ventilaci (2).

Nejčastější příčinou úmrtí bylo respirační selhání v důsledku primární chřipkové pneumonie a následného rozvoje ARDS (1, 2, 5, 6). Umělá plicní ventilace byla obtížná, někteří pacienti měli refrakterní hypoxémii i při všech možnostech konvenční plicní ventilace. ECMO je jedna z možností, jak zajistit dostatečnou oxygenaci organismu po selhání konvenční ventilace. V Kanadě byla využita u 4 % ventilovaných pacientů, v Austrálii a na Novém Zélandu u třetiny ventilovaných pacientů, letalita pacientů s ECMO byla 21 % (1, 5, 8). Problém znovu představuje malá kapacitní dostupnost ECMO a navíc i relativně dlouhé ošetření pacientů s chřipkou, které dosahovalo průměrně 10 dnů. Nejčastější komplikací ECMO jsou krvácivé komplikace a infekce (10). Měli jsme vlastní praktickou zkušenost s použitím ECMO na klinice infekčního lékařství. Další pacienti již byli ošetřováni v Kardiokirurgickém centru FN Ostrava, což bylo vhodnější k velké náročnosti a specializaci této metody. V léčbě těžkého respiračního selhání způsobeného chřipkou byl úspěšně použit i surfaktant, představuje určitou terapeutickou možnost u těchto pacientů při nedostupnosti ECMO (11).

Z hlediska věku patřili pacienti z kazuistik do nejvíce postižené populace, i v ČR bylo nejvíce úmrtí na chřipku ve věkové kategorii 30–64 let (2). V Mexiku byl věkový průměr kriticky nemocných 34 let, v Kanadě byl průměrný věk pacientů vyžadujících intenzivní péči 33 let (6, 5). Pacienti s ECMO ve světě měli průměrný věk 34 let, dokonce mezi nimi byly 3 děti (10). Ve všech souborech bylo jen velmi malé množství pa-

cientů starších 65 let. Vysvětlením může být přetrvávání určité hladiny zkřížených protilátek z epidemií chřipky A (H1N1) z minulého století (1, 2). Vzhledem k nízkému věku pacientů byla třetina nemocných bez rizikových faktorů, navíc některé prezentované rizikové faktory jsme považovali za nevýznamné, zejména pokud se jednalo o hypertenzi nebo mírnou obezitu. Např. v souboru 9 pacientů s chřipkou s nutností UPV z Fakultní nemocnice Bulovka měli jen 3 pacienti závažnější rizikové faktory (9).

Přesto výrazná obezita představovala závažný rizikový faktor, např. v souborech pacientů z Kanady figurovala jako rizikový faktor u více než třetiny ventilovaných pacientů, BMI byl průměrně 35, monstrózní obezita se vyskytovala u 24 % pacientů (5). Rovněž v Austrálii a na Novém Zélandu byla těžká obezita nejčastější komorbiditou u pacientů, kteří vyžadovali ECMO (8).

Při léčbě chřipky má vliv na průběh onemocnění včasné nasazení virostatické léčby, největší efekt má zahájení léčby do 48 hodin od počátku onemocnění (9). Virus chřipky A (H1N1) 2009 vykazuje jen minimální rezistenci vůči oseltamiviru, která je evidována jen u 4 % kmenů, přičemž u všech je zachovalá citlivost na zanamivir (3). Běžné dávkování oseltamiviru je 2× 75 mg, u pacientů s imunodeficitem nebo s těžším průběhem onemocnění je možné navýšení dávky na 2× 150 mg. Parenterální přípravek zatím není dostupný, v klinických studiích je zkoušen intravenózně podávaný zanamivir a peramivir (9). U našich pacientů jsme léčbu antibiotiky indikovali při předpokládané sekundární bakteriální infekci, rovněž z literárních údajů vyplývá, že téměř u třetiny pacientů s chřipkou se rozvinula bakteriální pneumonie (1).

Vakcinace je nejúčinnější prevencí chřipky. V sezoně 2009–2010 nebyl nový pandemický virus obsažen v běžných vakcínách na sezonní chřipku, vakcína s pandemickým kmenem byla k dispozici až během epidemie. Ale v sezoně 2010–2011 obsahovaly vakcíny proti chřipce pandemický kmen, a tudíž byla možná dobrá prevence onemocnění. Přesto v České republice, na rozdíl od ostatních zemí, nadále přetrvává velká nedůvěra k vakcinaci proti chřipce nejen mezi laiky, ale i mezi odborníky. Vakcinace proti chřipce mohla zabránit většině úmrtí na chřipku

zejména ve druhém roce epidemie. Vakcinace je indikována nejen pro starší osoby a pacienty s chronickým onemocněním, ale i pro jejich rodinné příslušníky a zdravotníky.

Závěr

Chřipka má velký rozptyl klinických příznaků, většinou probíhá nezávažně, ale může překvapit rychlým rozvojem respirační insuficience s úmrtím prakticky ve všech věkových skupinách. Vakcinace proti chřipce se v naší republice využívá dosud minimálně a je žádoucí její rozšíření v celé populaci.

Literatura

1. Patel M, Dennis A, Flutter C, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth*. 2010; 104(2): 128–142.
2. Plíšek S, Kosina P, Chlíbek R, et al. Analýza případů pandemické chřipky A (H1N1) v Královéhradeckém regionu. *Vakcinologie* 2010; 4: 138–143.
3. Havlíčková M. Zpráva NRL pro chřipku a nechřipkové respirační viry. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ Praha)* 2011; 20(2): 69–70.
4. Louie J, Acosta M, Winter K, et al. Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in California. *JAMA* 2009; 302(17): 1896–1902.
5. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009; 302(17): 1872–1879.
6. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranqure JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374: 2072–2079.
7. Kynčl J, Havlíčková M. Základní epidemiologické charakteristiky chřipkové infekce. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2010; 16(4): 116–119.
8. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302(17): 1888–1895.
9. Džupová O, Havlíčková M, Helcl M, et al. Pacienti s pandemickou chřipkou A (H1N1) 2009 v intenzivní péči. *Anest Intenziv Med*. 2010; 21(5): 251–257.
10. Brogan VT, Thiagarajan RR, Rycus TP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 2105–2114.
11. Kula R, Maca J, Sklienka P, et al. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy of ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1) Bratisl Lek Listy. 2011; 112(4): 218–222.

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2011

MUDr. Lenka Petroušová

Infekční klinika Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

lenka.petrousova@gmail.cz