

Grypa H1N1 2009

W SKRÓCIE

Tylko 2 miesiące od odkrycia (wiosną 2009 roku) zajęło nowemu wirusowi grypy typu A(H1N1), dziś zwanego wirusem H1N1 2009, wywołanie pierwszej od lat pandemii grypy. Wirus powodował szczególnie ciężkie objawy u młodych osób, a wczesne doniesienia wskazywały, że jego zakaźność jest podobna jak wirusów grypy sezonowej. Ta praca przeglądowa dostarcza aktualizacji wiadomości z zakresu wirusologii, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnostyki i leczenia oraz prewencji zakażeń wirusem H1N1 2009. Ponieważ każdego dnia dowiadujemy się czegoś nowego na ten temat, zachęcamy czytelników do poszukiwania dodatkowych źródeł informacji. Przed napisaniem tego artykułu przeszukaliśmy bazę PubMed za pomocą następujących słów kluczowych: *H1N1, influenza, vaccine, pregnancy, children, treatment, epidemiology i review*. Uwzględniliśmy prace najbliższe tematowi, preferując najświeższe.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, FDA – Food and Drug Administration, GBS – zespół Guillaina–Barrégo, HA – hemaglutynina, ILJ – zespół grypopodobny, NA – neuraminidaza, PB – polimeraza zasadowa, RIDT – szybki test diagnostyczny w kierunku grypy, RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją w czasie rzeczywistym, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

21 kwietnia 2009 r. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) potwierdziło 2 przypadki (pierwotnie zgłoszone przez Departament Obrony) choroby gorączkowej układu oddechowego u dzieci z południowej Kalifornii wywołane przez nowego wirusa grypy typu A H1N1.¹ Oba izolaty okazały się podobne pod względem genetycznym i odporne na amantadynę oraz rymantadynę. Ich materiał genetyczny zawierał nowe elementy pochodzące z wirusa grypy świńskiej, którego obecność stwierdzano w USA, począwszy od 1999 r., wirusa grypy świńskiej pochodzenia euorazjatyckiego i wirusa ptasiej grypy. Żadne z tych dzieci nie kontaktowało się z trzodą chlewną, nie kontaktowały się też ze sobą nawzajem. Wskazywało to na możliwość transmisji wirusa z człowieka na człowieka. Kilka dni później CDC ogłosiło, że wirusy H1N1 z tego samego szczepu wykryto w próbkach pobranych od pacjentów z Meksyku, gdzie 47 osób zapadło na szybko postępujące ciężkie zapalenie płuc, w 12 przypadkach zakończone zgonem.^{2,3}

Reakcją meksykańskiego ministra zdrowia było wszczęcie dochodzenia epidemiologicznego i objęcie populacji specjalnym nadzorem z pomocą WHO. Do 11 czerwca 2009 r. potwierdzono prawie 30 tys. przypadków grypy H1N1 2009 w 74 krajach. Na tej podstawie WHO ogłosiła 6. stopień zagrożenia grypą, co równało się ogłoszeniu jej pandemii (tab. 1).⁴

W niniejszym artykule przeglądowym podajemy aktualne wiadomości z zakresu wirusologii, epidemiologii, objawów klinicznych, leczenia i zapobiegania grypie H1N1 2009. Aby odnaleźć prace poświęcone tej tematyce, przeszukaliśmy bazę PubMed z użyciem następujących słów kluczowych: *H1N1, influenza, vaccine, pregnancy, children, treatment, epidemiology i review*. Uwzględniliśmy prace najbardziej aktualne i najbliższe tematycznie.

Podstawowe wiadomości

Początki grypy typu A H1N1 sięgają 1918 r., kiedy to wirus – dziś uważany za wirusa ptasiego

Seth J. Sullivan,¹ MD, Robert M. Jacobson,² MD, Walter R. Dowdle,³ PhD, Gregory A. Poland, MD⁴

¹ Mayo Clinic Research Group

² Mayo Clinic Research Group, Program in Translational Immunovirology and Biodefense, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA

³ The Task Force for Global Health, Decatur, USA

⁴ Mayo Vaccine Research Group, Program in Translational Immunovirology and Biodefense, Department of Internal Medicine

2009 H1N1 Influenza

Mayo Clin Proc. 2010; 85(1): 64-76

Tłum. Alicja Som-Jabłońska

Tabela 1. Fazy pandemii według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Faza 1	Brak danych, by wirus krążący w środowisku zwierzęcym spowodował infekcję u człowieka
Faza 2	Potwierdzono infekcję ludzi wirusem grypy zwierzęcej; jest on traktowany jako potencjalne zagrożenie pandemiczne
Faza 3	Mała liczba przypadków choroby u ludzi nie spowodowała transmisji wirusa między ludźmi w stopniu wystarczającym do wywołania choroby w społecznościach
Faza 4	Potwierdzono transmisję wirusa między ludźmi w stopniu wystarczającym do wywołania choroby w społecznościach
Faza 5	Rozprzestrzenienie się wirusa między ludźmi w przynajmniej 2 krajach z tego samego regionu WHO
Faza 6	Spełnione kryteria fazy 5 + rozprzestrzenienie się wirusa między ludźmi w przynajmniej 1 kraju w innym regionie WHO

– przełamała złożoną barierę międzygatunkową, uzyskując zdolność zakażenia ludzi.⁵ Tak rozpoczęła się pandemia grypy, która pochłonęła wedle szacunkowych obliczeń 50-100 mln ofiar. Była to największa pandemia grypy w historii. Podczas drugiej, poważniejszej fali zachorowań ludzi w 1918 r. odnotowano także zakażenia stad świni skutkujące chorobą układu oddechowego o podobnych objawach i ciężkości. Shope,⁶ lekarz weterynarii, ustalił, że przyczyną choroby świni był wirus, i podejrzewał, że choroba ma ścisły związek z pandemią grypy z 1918 r. Hipotezę tę potwierdził w badaniach na myszach, potwierdziły ją również inne badania.^{7,8} Wkrótce potem wirus ludzkiej i świńskiej grypy szybko uzyskały odmienny skład antygenowy, a zakażenia H1N1 odnotowywano w czasie sezonowych epidemii.⁹ W 1957 r. wirusa H1N1 zastąpił nowy szczep, nazwany H2N2, zawierający materiał genetyczny poprzednika H1N1 i wirusa ptasiej grypy.¹⁰ Mimo to w 1976 r. doszło do ponownego wybuchu epidemii grypy A/H1N1 wśród 230 żołnierzy stacjonujących w Fort Dix w New Jersey, w wyniku której 1 osoba zmarła.^{11,12} Wirus nie przedostał się jednak do populacji. Rok później doszło do zakażeń innym szczepem A/H1N1 w Chinach, Hongkongu i krajach byłego Związku Radzieckiego.¹¹ Uznano, że przyczyną zachorowań było niezamierzone wydostanie się wirusa z laboratorium. Zakażenie powodowało łagodne objawy i najczęściej stwierdzano je u osób młodych.^{11,13,14} Od 1977 r. wirus H1N1 był jedną z przyczyn epidemii w kolejnych sezonach, wraz z często dominującym podtypem H3N2.¹⁴

W 1998 r. wśród trzody chlewnej na terenie Ameryki Północnej zidentyfikowano nowy typ wirusa zawierający materiał genetyczny wirusów zakażających już w sumie 3 populacje: ludzi, świnię i ptaki (w tym 5 genów wirusa A/H1N1 zidentyfikowanego przez Shope'a).^{15,16} Pierwszą u człowieka potwierdzoną infekcję tym wirusem zidentyfikowano w 2005 r. u 17-latkę z Wisconsin, który wcześniej zarzął świnię.¹⁶ Pacjent wyzdrowiał, podobnie jak 10 innych zakażonych (bez związku z tym chorym), o których doniesiono do CDC przed lutym 2009 r. Prawie wszyscy pacjenci mieli kontakt z trzodą chlewną. Mimo że nie doszło do żadnego zgonu, u niektórych chorych rozwinęła się niezwykle, ciężka choroba dolnych dróg oddechowych i biegunka.¹⁶

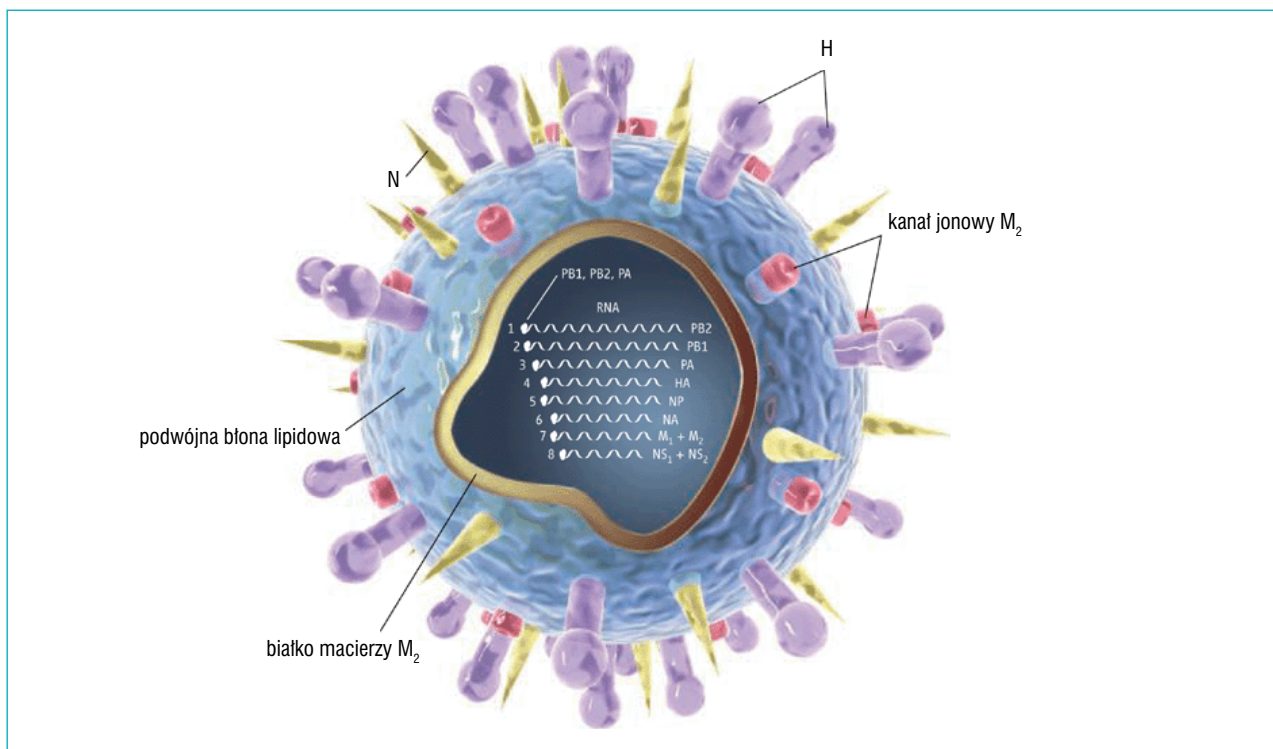
Wirus H1N1 pochodzi od wirusa, w którego genomie doszło do scalenia 6 segmentów genowych z wirusa wykrytego w 1998 r. i 2 segmentów genowych wirusa grypy świńskiej A (H1N1) pochodzenia euroazjatyckiego.^{5,17,18} (ryc. 1).

Wirusologia

Podobnie jak wirusy grypy typu B i C wirus grypy typu A należy do rodziny *Orthomyxoviridae*. Zawiera genom złożony z nawet 8 segmentów RNA kodujących za pośrednictwem komplementarnego DNA 11 białek (ryc. 2).²⁰ Standardowe mianownictwo wirusów grypy zawiera typ wirusa (A, B lub C), pochodzenie geograficzne, numer szczepu, rok izolacji i podtyp. Na przykład wirus A/H1N1 wyizolowany w Kalifornii w 2009 r. nosi nazwę wirusa grypy typu A/Kalifornia/04/2009 (H1N1). Klasyfikacja podtypów wirusów grypy typu A opiera się na antygenowości 2 najważniejszych glikoprotein kapsydu: hemaglutyniny (HA) oraz neuraminidazy (NA). Do dziś zidentyfikowano 16 podtypów hemaglutyniny (H1-H16) i 9 neuraminidazy (N1-N9).

Ustalono też budowę i funkcję białek kodowanych przez 8 segmentów genowych. Hemaglutynina ułatwia łączenie wirusa z receptorem w komórkach gospodarza i fuzję endosomalną. Podjednostki polimerazy (zasadowe: PB1 i PB2 oraz kwaśna) wraz z nukleoproteiną odpowiadają za replikację i transkrypcję wirusowego RNA. Jądrowe białko transportowe wraz z białkiem macierzy zabezpieczają transport kompleksów rybonukleoproteinowych z jądra do cytoplazmy w celu utworzenia nowych wirusów po połączeniu z fragmentami błony komórkowej. Neuraminidaza ułatwia uwalnianie wirusów z komórki.

Zmienność antygenów (dryf i skok antygenowy) umożliwia wirusowi wymknięcie się układowi immunologicznemu gospodarza.²¹ Dryf antygenowy oznacza częste niewielkie zmiany składu hemaglutyniny i neuraminidazy. Dryf antygenowy w obrębie podtypów hemaglutyniny wiąże się z epidemiami sezonowymi i często odpowiada za zmniejszenie skuteczności szczepionek z poprzedniego okresu epidemiologicznego.²² Skok antygenowy oznacza pojawienie się podtypu wirusa grypy typu A, na który populacja jest zupełnie nieodporna. Mimo że nie są znane dokładne mechanizmy odpowiadające za to zjawisko, przyjmuje się powszechnie, że przyczyną są zmiany genomu (ułatwiane przez jego segmentację) zachodzące w czasie zakażeń różnych rezerwuarów zwierzęcych.²¹ Skok antygenowy w obrębie hemaglutyniny może wywołać pandemię, jakich w ostatnim wieku naliczono 3,¹¹ w tym najgroźniejszą „hiszpankę” z 1918 r., w rezultacie której umarło na świecie 50-100 mln ludzi. W 1957 r. pojawił się wirus „grypy azjatyckiej” (H2N2) – żniwo tej pandemii to 70 000 zgonów w USA i około 2 mln na świecie. Jedenaście lat później, w 1968 r.



Rycina 1. Diagram ilustrujący budowę wirusa H1N1 2009. H – hemaglutynina, M – macierz, N – neuraminidaza, NP – nukleoproteina; NS – region niekodujący, PA – kwasna polimeraza, PB – zasadowa polimeraza. Przedruk za zgodą z „Science”¹⁹

pojawił się wirus H3N2, który wywołał gripę „Hongkong” i spowodował 70 000 zgonów w USA oraz około miliona na świecie.

Pojawienie się w 2009 r. wirusa H1N1 było zaskoczeniem dla nowoczesnej wirusologii. Wirus ten nie spełnia klasycznej definicji nowego podtypu (skoku antygenowego), z którym większość populacji nie miała styczności. Wirusy H1N1 wywołują powszechne zakażenia od 1977 r., styczność z nimi miała większość osób urodzonych przed 1956 r., tj. przed okresu pojawienia się szczepów H2N2. Nie spełnia też klasycznej definicji dryfu antygenowego, ponieważ nie pochodzi bezpośrednio od wirusów H1N1 zakażających ludzi w ostatnim czasie.²³ Mimo to wszystkie szczepy wirusa H1N1 mają te same podtypy antygenów wykrywane w testach immunodyszufacji, które są podstawą ich klasyfikacji. Każdy podtyp H1N1 wywołuje zjawisko pamięci immunologicznej.²⁴ Na przykład u osób urodzonych przed 1957 r. (w okresie epidemii wywoływanych przez szczep H1N1) stwierdzono dobrą reakcję na jedną dawkę szczepionki przeciw grypie świńskiej w 1957 r. mimo niskiego miana lub zupełnego braku przeciwciał przeciwko hemaglutynie, podobnie jak dziś u osób ≥ 10 . r.ż., które dobrze zareagowały na jedną dawkę szczepionki przeciw H1N1 2009.²³

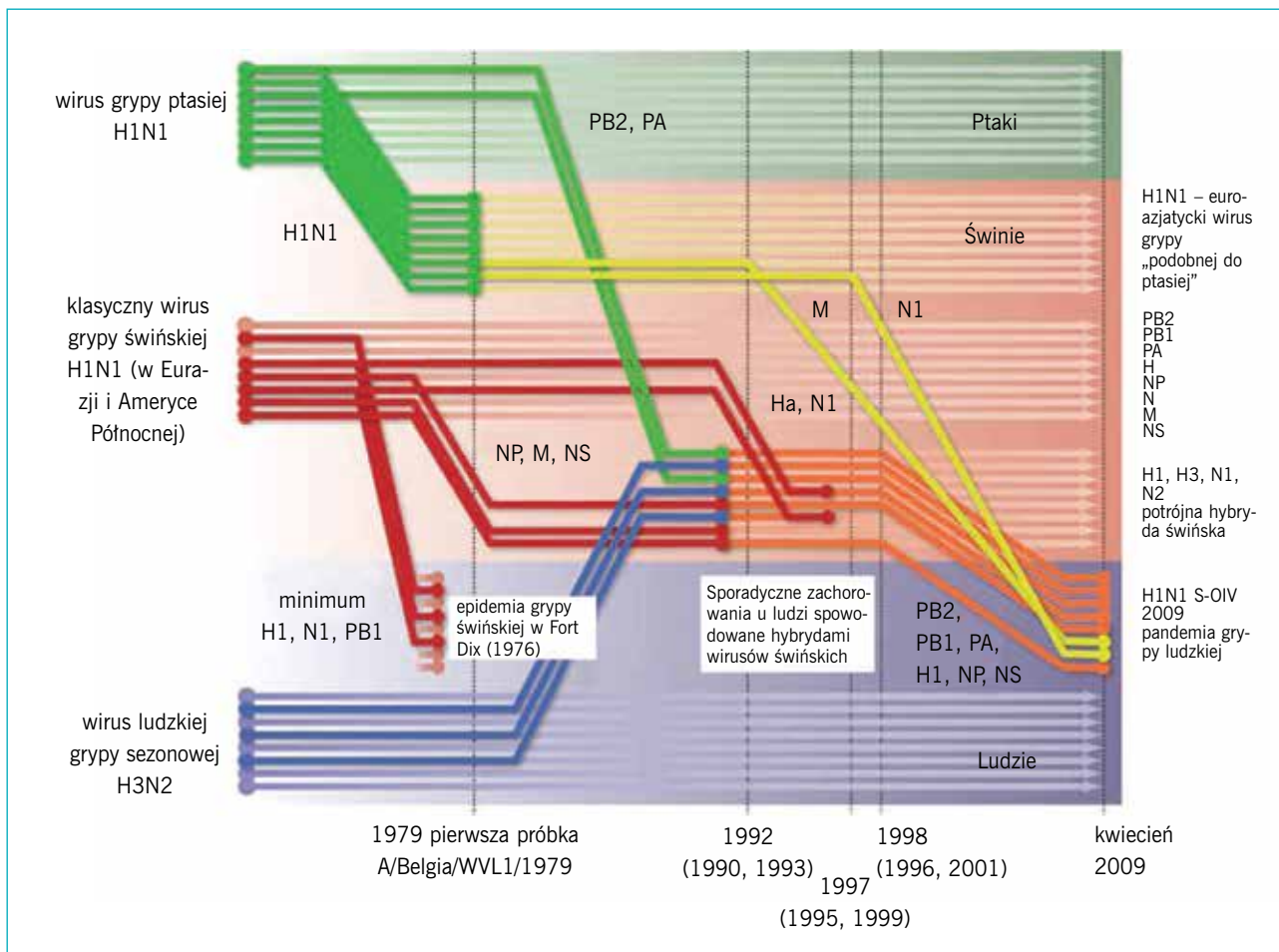
Naturalnym rezerwuarem wszystkich podtypów wirusa grypy A jest dzikie ptactwo wodne, przy czym pewne podtypy mogą być przenoszone między ludźmi, świniami i 16 innymi gatunkami ssaków.^{23,25} Ludzki wirus grypy przyłącza się do receptorów zawierających kwas sialowy i galaktozę połączone wiązaniem α 2,6 (SA α 2,6Gal), obecnych na komórkach nabłonka oddechowego.²⁶ Wirusy grypy ptasiej przyłączają się natomiast preferencyjnie do

receptorów zawierających kwas sialowy i galaktozę połączone wiązaniem α 2,3 (SA α 2,3Gal), występujących na komórkach nabłonka przewodu pokarmowego wodnych ptaków. Komórki nabłonkowe wyściełające tchawicę świni zawierają oba te receptory, co ułatwia rearanżację genów.²⁷

Gdy wirus przyłączy się do komórek walcowatych nabłonka oddechowego, zmienia syntezę białek w komórce i w niejasnym mechanizmie powoduje jej apoptozę.^{21,28,29} Przed śmiercią komórki są jednak uwalniane wirusy potomne, które zakażają komórki sąsiadujące.²¹ Skutkiem jest martwicze zapalenie oskrzeli, krwawienia wewnętrzzręcherykowe i obrzęk.³⁰

Epidemiologia

Zespół grypopodobny to według CDC gorączka (temperatura $\geq 100^{\circ}\text{F}$ lub $37,8^{\circ}\text{C}$) i kaszel albo ból gardła u osoby, u której nie można ustalić przyczyny tych objawów.³¹ Za potwierdzone zakażenie H1N1 2009 uznaje się zespół grypopodobny z zakażeniem potwierdzonym za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą w czasie rzeczywistym (RT-PCR) albo hodowli. O prawdopodobnym zakażeniu mówimy w sytuacji dodatnich wyników w kierunku grypy typu A, ale ujemnych wyników testów metodą RT-PCR w kierunku sezonowej grypy H1 i H3. Z kolei podejrzenie zakażenia H1N1 2009 rodzi wymagający hospitalizacji zespół grypopodobny u osoby < 65 . r.ż. lub u osoby również młodszej, która kontaktowała się z osobą zakażoną lub prawdopodobnie zakażoną w okresie 7 dni przed wystąpieniem objawów.



Rycina 2. Pochodzenie każdego z 8 segmentów genomu wirusa H1N1 2009 (na rycinie oznaczonego H1N1 S-OIV 2009). Kolorowe partie przedstawiają organizmy gospodarzy: ptaki (kolor zielony), świnie (kolor czerwony) i ludzie (kolor szary). Kolorowe linie oznaczają szlaki transmisji międzygatunkowej. Warto zauważyć, że segmenty genomu M i N1 (kolor żółty) pochodzą z euroazjatyckiego wirusa grypy świńskiej H1N1 pochodzącego od niestawnego wirusa H1N1 grypy ptasiej, który przekroczył barierę międzygatunkową i wywołał pandemię w 1918 r. Pozostałe segmenty genomu pochodzą z wirusa grypy świńskiej będącego potrójną hybrydą: klasycznego wirusa grypy świńskiej H1N1, wirusa grypy sezonowej H3N2 i wirusa grypy ptasiej H1N1. H – hemaglutynina, M – macierz, N – neuraminidaza, NP – nukleoproteina, NS – region niekodujący, PA – kwaśna polimeraza, PB – zasadowa polimeraza. Przedrukowano za zgodą Macmillan Publisher Ltd.: „Nature” (<http://www.nature.com>).²⁰ Wszelkie prawa zastrzeżone 2009.

Z uwagi na ograniczenia zasobów WHO i CDC wstrzymały zgłaszanie przypadków potwierdzonej i prawdopodobnej grypy H1N1 2009 24 lipca 2009 r. Mimo to CDC kontynuuje nadzór epidemiologiczny z użyciem tradycyjnych technik, tj. poszukiwania nowych podtypów, nowych charakterystyk oporności, monitorowanie zasięgu geograficznego epidemii, liczby wizyt u lekarza spowodowanych objawami grypopodobnymi, liczby hospitalizacji z powodu potwierdzonego zakażenia i liczby zgonów, które można przypisać grypie lub zapaleniu płuc. CDC prowadzi też cotygodniowy rejestr liczby hospitalizacji i zgonów przypisywanych temu wirusowi. Dane te są publikowane co tydzień we „FluView” (<http://cdc.gov/h1n1flu/reportingqa.htm>). Między 30 sierpnia a 28 listopada 2009 r. zgłoszono 31 320 hospitalizacji z powodu grypy potwierdzonej laboratoryjnie i 1336 zgonów pacjentów, u których metodami laboratoryjnymi potwierdzono to zakażenie. W >99% czynnikiem sprawczym był wirus grypy H1N1 2009.

Uważa się, że – podobnie jak grypa sezonowa – wirus H1N1 2009 szerzy się przez kontakt bezpośredni (ręka – błony śluzowe), drogą kropelkową (zawiesina w powietrzu – błony śluzowe) oraz wziewną (inhalacja zakaźnych cząstek z powietrza). Nie jest znane dokładne znaczenie tych dróg; prawdopodobnie zależy ono od takich czynników jak temperatura i wilgotność. Trudności w badaniu modelu zakażenia u ludzi zmuszają nas do korzystania z modeli zwierzęcych i równań matematycznych. Jeden z takich modeli sugeruje, że znaczenie każdej z dróg transmisji wirusa zależy od stężenia wirionów w ślinie.³² Są dowody na to, że grypa sezonowa przenosi się za pośrednictwem małych cząstek wydychanych w czasie swobodnego oddychania.³³ Najnowsze badania wskazują, że wirus H1N1 2009 rozprzestrzenia się za pośrednictwem dużych kropli.³⁴ Ponieważ utrzymują się one zawieszone w powietrzu dość krótko, do zakażenia konieczny jest bliski kontakt (< 1,83 m) między źródłem zakażenia a drugą osobą. Z uwagi na możliwość trans-

Tabela 2. Grupy dużego ryzyka powikłań grypy

Dzieci <5. r.ż. ^a
Dorośli >65. r.ż. ^b
Ciężarne
Osoby obciążone niektórymi chorobami przewlekłymi ^c
Osoby z upośledzoną odpornością
Młodzież <19. r.ż. otrzymująca przewlekle kwas acetylosalicylowy

^a Zwłaszcza dzieci <2. r.ż.

^b Ta grupa jest w mniejszym stopniu zagrożona infekcją H1N1 2009, jednak gdy już dojdzie do zakażenia, ryzyko powikłań jest zwiększone

^c Przewlekłe choroby obejmują choroby serca (ale nie nadciśnienie tętnicze), płuc (zwłaszcza astmę), nerek, wątroby, układu krwiotwórczego (w tym anemię sierpowatokrwinkową), neurologiczne, nerwowo-mięśniowe, metaboliczne (w tym cukrzycę).

misji pośredniej (za pośrednictwem przedmiotów) CDC zaleca, by wszystkie materiały zawierające płyny ciała (np. kał, wydzielina z dróg oddechowych) traktować jako potencjalnie zakaźne. Biorąc pod uwagę niepewność co do znaczenia poszczególnych dróg transmisji wirusa, Institute of Medicine opracował na zlecenie CDC oraz Occupational Safety and Health Administration zalecenia dla pracowników ochrony zdrowia mające ograniczyć ryzyko zakażenia H1N1 2009. Zostaną one omówione dalej.

Szacuje się, że okres inkubacji H1N1 2009 wynosi między 1 a 7 dni, podobnie jak w przypadku grypy sezonowej.^{35,36} Lekarz powinien przyjąć, że osoba zakażona rozsiewa wirusa dzień przed pojawieniem się objawów i że rozsiewa go przynajmniej do czasu ustąpienia objawów. Najnowsze dane wskazują, że po 5 dniach rozsiewa wirusa nawet 80% pacjentów, po 7 dniach 40%, a po 10 dniach – 10%.³⁷ Dzieci i młodsi dorośli rozsiewają prawdopodobnie wirusa przez co najmniej 10 dni, a osoby z upośledzeniem odporności nawet tygodniami.³⁸⁻⁴⁰

Większość przypadków zakażenia to osoby w wieku 12-17 lat. Mimo to do ciężkich zakażeń może dochodzić także u chorych starszych. Najnowsze badania wskazują, że mediana wieku może rosnąć w miarę szerzenia się zakażenia.⁴¹

W celu ustalenia, czy wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie sezonowej zapewnia krzyżową ochronę przed H1N1 2009 (wirusem A/Kalifornia/04/2009), CDC przeprowadziło testy mikro-neutralizacji z użyciem uzyskanych przed sezonem i po nim surowic biorców szczepionek przygotowanych na sezony 2005-2006 do 2008-2009.⁴² Wśród dzieci nie stwierdzono odporności krzyżowej, natomiast u osób między 18. a 40. r.ż. wykryto ją u 6% osób przed szczepieniem i u 7% po szczepieniu, w grupie między 18. a 64. r.ż. – u 9% przed zaszczepieniem i u 25% osób po zaszczepieniu, a u osób >60. r.ż. – u 33% przed szczepieniem i u 43% po szczepieniu. Wyniki te sugerują, że ostatnie szczepionki przeciwko grypie sezonowej nie zabezpieczają wystarczająco, zwłaszcza młodych ludzi, przed wirusem H1N1 2009.

Mimo to same testy neutralizacji wirusa nie odzwierciedlają w pełni złożonych mechanizmów immunologicznych zaangażowanych w ochronę organizmu przed skutkami zakażenia wirusem grypy. Aktualna analiza wzorców zachorowań wskazuje, że mimo

nieznacznej oporności krzyżowej dorośli i starsze dzieci wielokrotnie narażeni na sezonowe odmiany grypy H1N1 mają układ immunologiczny lepiej przystosowany do walki z jego nową odmianą i częściej są chronieni przed infekcją lub też przebiega ona u nich łagodniej.

Obraz kliniczny

Analizy wskazują, że objawy kliniczne grypy wywołanej wirusem H1N1 2009 i grypy sezonowej są podobne.^{43,44} W pracy analizującej 44 potwierdzone przypadki zakażenia 2009 H1N1 z Nowego Jorku wykazano, że chorzy powszechnie zgłaszali kaszel (98%), gorączkę (96%), ból głowy (82%), ból gardła (82%), wyciek z nosa (82%), dreszcze (80%) i bóle mięśni (80%).⁴⁵ Mniej pacjentów skarżyło się na nudności (55%), biegunkę (48%), duszność (48%), bóle stawów (46%) lub żołądka (36%).

Hospitalizacji z powodu zakażenia H1N1 2009 znacznie częściej wymagali pacjenci z chorobą towarzyszącą: zwłaszcza astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, z upośledzeniem odporności, cukrzycą, otyli lub z przewlekłą chorobą serca.⁴⁶ Tacy pacjenci zgłaszają się z gorączką, kaszlem, dusznością, wymiotami, ewentualnie nieprawidłowym obrazem w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej i zwykle są wypuszczani do domu po krótkim pobycie w szpitalu.

U osób wymagających intensywnej opieki zwykle stwierdzano hipoksję i zmiany w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej odpowiadające ostremu zespołowi niewydolności oddechowej.⁴⁷ W prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Kanadzie obejmującym 168 pacjentów w stanie krytycznym z powodu zakażenia H1N1 2009 stwierdzono, że średni wiek wynosił 32,3 roku, a mediana czasu od wystąpienia objawów do hospitalizacji 4 dni.⁴⁸ Śmiertelność wyniosła w tej grupie 17,3% po 90 dniach i korelowała ze stopniem ciężkości choroby i dysfunkcji narządowej w momencie rozpoznania. U wszystkich tych pacjentów stwierdzano od początku ciężką hipoksemię, ze stosunkiem średniego PaO₂ do stężenia tlenu we wdychanej mieszaninie rzędu 147. Podobne wyniki uzyskano w badaniu obserwacyjnym w Meksyku: u osób, które zmarły, w chwili zgłoszenia stwierdzano ciężką dysfunkcję narządową i hipoksję częściej niż u tych, którzy przeżyli.⁴⁹ W obu pracach uznano za przydatne skale SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) i APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) w identyfikowaniu pacjentów szczególnie zagrożonych zgonem. Przegląd historii chorób pacjentów z potwierdzonym zakażeniem H1N1 2009 w Hiszpanii, wymagających intensywnej opieki medycznej wykazał, że u wszystkich stwierdzono nieprawidłowości w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, przy czym u większości były to nieregularne zacienienia pęcherzykowe w 3 lub 4 kwadrantach.⁵⁰ We wszystkich trzech pracach ok. 1/3 pacjentów wymagających intensywnej opieki stanowiły osoby otyłe (wskaźnik masy ciała [obliczany jako stosunek wagi podanej w kilogramach do wzrostu wyrażonego w metrach i podniesionego do kwadratu] wynosił >30 kg/m²).

Lekarzy informuje się od pewnego czasu, że powikłania zakażenia H1N1 2009 powinny być podobne jak grypy sezonowej.⁵¹ Nale-

Tabela 3. Zalecenia dawkowania leków przeciwwirusowych w przypadku grypy

Lek	Leczenie	Chemioprofilaktyka
Inhibitory neuraminidazy		
Ozeltamiwir		
Dorośli	kapsułka 75 mg dwa razy dziennie przez 5 dni	kapsułka 75 mg raz dziennie
Dzieci >12. m.ż., zależnie od wagi (kg)		
<15	60 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych	30 mg raz dziennie
15-23	90 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych	45 mg raz dziennie
24-40	120 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych	60 mg raz dziennie
>40	150 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych	75 mg raz dziennie
Zanamiwir		
Dorośli	Dwa wdechy po 5 mg (razem 10 mg) dwa razy dziennie	Dwa wdechy po 5 mg (razem 10 mg) raz dziennie
Dzieci	j.w. (>7. r.ż.)	j.w. (>5. r.ż.)
Pochodne adamantanu		
Rymantadyna		
Dorośli	200 mg/24h w jednej dawce dobowej lub dwóch dawkach podzielonych	200 mg/24h w jednej dawce dobowej lub dwóch dawkach podzielonych
Dzieci		
1.-9. r.ż.	6,6 mg/kg/24h (maksymalnie 150 mg/d) w dwóch dawkach podzielonych	5 mg/kg raz dziennie, nie przekraczając 150 mg
10. r.ż.	200 mg/24h w jednej dawce dobowej lub dwóch dawkach podzielonych	200 mg/24h w jednej dawce dobowej lub dwóch dawkach podzielonych
Dzieci		
1.-9. r.ż.	5-8 mg/kg/24h w dwóch dawkach podzielonych lub w jednej dawce dobowej (maksymalnie 150 mg/24h)	5-8 mg/kg/24h w dwóch dawkach podzielonych lub w jednej dawce dobowej (maksymalnie 150 mg/24h)
9.-12. r.ż.	200 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych	200 mg/24h w dwóch dawkach podzielonych

Z „Clin Infect Dis”⁶⁸ za zgodą University of Chicago Press. Wszelkie prawa zastrzeżone 2009 przez Infectious Diseases Society of America.

żą do nich: zaostrzenie przewlekłych chorób; powikłania ze strony zarówno górnych (zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie ucha środkowego, krup), jak i dolnych (zapalenie płuc, zaostrzenie astmy, zapalenie oskrzelików) dróg oddechowych; powikłania neurologiczne (zapalenie mózgu, encefalopatia, drgawki gorączkowe, stan padaczkowy), krążeniowe (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia) i ze strony układu ruchu (rabdomioliza); a także zespół wstrząsu toksycznego i sepsa wynikająca z nadkażenia bakteryjnego.

CDC przeanalizowało wyniki sekcji 77 pacjentów zakażonych H1N1 2009, aby ocenić znaczenie nadkażeń bakteryjnych dla ry-

zyka zgonu.⁵² Za pomocą badań histopatologicznych, molekularnych i immunohistochemicznych cechy infekcji bakteryjnej wykryto w 22 (29%) przypadkach. Dominowały wśród nich zakażenia *Streptococcus pneumoniae* (10 przypadków), wykryto jednak także *Staphylococcus aureus* (zarówno metycylinooporne, jak i metycylinowrażliwe), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis* i *Haemophilus influenzae* (w kolejności od najczęstsze do najrzadszego). Dane te uzmysławiają, jak istotne jest wczesne wykrycie i leczenie bakteryjnego zapalenia płuc u pacjentów zakażonych H1N1 2009, oraz podkreślają znaczenie szczepień przeciwko pneu-

Tabela 4. Zasady dawkowania oseltamiwuru u dzieci <12 m.ż. zaakceptowane w trybie awaryjnym przez Food and Drug Administration

Leczenie ^a	
6.-11. m.ż.	25 mg dwa razy dziennie
3.-5. m.ż.	20 mg dwa razy dziennie
<3. m.ż.	12 mg dwa razy dziennie
Profilaktyka ^b	
6.-11. m.ż.	25 mg raz dziennie
3.-5. m.ż.	20 mg raz dziennie
<3. m.ż.	Niezalecane ^c

^a Zalecany czas trwania leczenia 5 dni, powinno zostać rozpoczęte w ciągu 48 godz. od momentu wystąpienia objawów

^b Zalecany czas trwania leczenia 10 dni, powinno zostać rozpoczęte w ciągu 48 godz. od ekspozycji

^c Można rozważyć jedynie w razie istotnej ekspozycji i dużego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby

Na podstawie Food and Drug Administration.⁶⁹

mokokom w grupach, w których szczepienie to jest wskazane. W klasycznej postaci bakteryjnego zapalenia płuc wnikające infekcję grypową pojawia się ono 4-14 dni po niemal całkowitym ustąpieniu objawów grypy i objawia się gorączką, dusznością, kaszlem z odkrztuszaniem wydzieliny oraz nieprawidłowym obrazem w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej.^{53,54} Powikłanie to należy leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi.⁵³

Osoby najbardziej zagrożone powikłaniami to m.in. dzieci <5. r.ż., pacjenci ≥ 65. r.ż., kobiety w ciąży i osoby z przewlekłymi chorobami (zwłaszcza astmą, ale także innymi chorobami układu oddechowego, układu krążenia, układu krwiotwórczego, wątroby, chorobami neurologicznymi lub metabolicznymi).^{56,57} (tab. 2) W grupie zwiększonego ryzyka znajdują się także pacjenci z upośledzoną odpornością i pensjonariusze domów opieki. Lekarze powinni pamiętać o zespole Reye'a, ostrej niezapalnej encefalopatii, pojawiającej się u dzieci lub młodzieży <19. r.ż., chorych na grypę, po podaniu kwasu acetylosalicylowego. Możliwe, że w grupie zwiększonego ryzyka znajdują się także pacjenci otyli, choć dokładny mechanizm nie został do końca wyjaśniony.⁴⁷

Rozpoznanie

W kierunku zakażenia wirusem H1N1 2009 w pierwszej kolejności powinny być badane osoby z podejrzaną infekcją tym wirusem, wymagające hospitalizacji.⁵⁸ W innych przypadkach decyzję podejmują odpowiednie instytucje lokalne. Przy rozważaniu rozpoznania lekarze powinni pamiętać, że u niemowląt, u osób w podeszłym wieku i u osób z upośledzoną odpornością obraz kliniczny może być nietypowy. Oprócz zaleceń CDC dotyczących pobierania próbek, ich przetwarzania i badania należy przestrzegać zaleceń lokalnych instytucji zdrowotnych i stanowych.⁵⁹

Próbki najlepiej pobierać za pomocą wymazu z jamy nosowo-gardłowej lub ustno-gardłowej albo aspiratów z nosa. Do wymazów należy stosować akcesoria zbudowane z materiałów obojęt-

nych, np. syntetyczne waciki i aluminiowe lub plastikowe patyczki. Od osób zaintubowanych należy pobrać aspiraty z tchawicy lub płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Próbki należy transportować na podłożu przeznaczonym do transportu materiału wirusowego (1-3 ml), chłodzone lodem lub w lodówce; można je przechowywać w temperaturze 4 °C nie dłużej niż 4 dni. Na duże odległości powinno się je przesyłać obłożone lodem lub schłodzonymi kompresami żelowymi. Próbki powinny zostać dokładnie opisane zgodnie z lokalnymi przepisami.

W celu potwierdzenia zakażenia H1N1 2009 zaleca się wykonywanie reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją w czasie rzeczywistym. U osób zakażonych H1N1 2009 wynik RT-PCR będzie dodatni w kierunku wirusa grypy typu A i ujemny w kierunku wirusów grypy sezonowej H1 i H3. Na zakażenie H1N1 2009 wskazuje silna reaktywność w kierunku wirusa grypy typu A (próg oznaczalności <30 cykli). Mimo że Food and Drug Administration nie zaakceptowała RT-PCR w tym wskazaniu, w USA można ją wykonać w publicznych laboratoriach medycznych. Lekarz powinien być tylko świadomy ograniczeń tego badania: w opisanym już wcześniej badaniu przeglądowym historii chorób 32 pacjentów wymagających intensywnej opieki u 4 (13%) badanie wykonane w momencie przyjęcia na oddział intensywnej terapii dało wynik negatywny.⁵⁰

Dostępne szybkie komercyjne testy diagnostyczne w kierunku grypy wykrywające antygen nukleoproteinowy wirusa grypy dają wynik już po 30 minutach. Mimo że niektóre takie testy mogą osobno wykryć wirus grypy A i B, żaden z testów zaakceptowanych przez FDA nie pozwala odróżnić podtypów wirusa grypy (H1 od H3). Czułość szybkich testów diagnostycznych w wykrywaniu H1N1 2009 waha się między 10 a 70% i jest bezpośrednio związana z ilością wirionów w próbce i odwrotnie skorelowana z progiem oznaczalności (w cyklach).⁶⁰⁻⁶³ Tak więc ujemny wynik testu nie wyklucza zakażenia H1N1 2009. Przy poważnym podejrzeniu klinicznym lekarz powinien, nawet mimo ujemnego wyniku testu, wdrożyć leczenie empiryczne w grupie dużego ryzyka i podjąć odpowiednie kroki z zakresu kontroli zakażeń. Dodatni szybki test w kierunku zakażenia wirusem grypy typu A z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na zakażenie tym wirusem, nie pozwala jednak rozróżnić, czy mamy do czynienia z H1N1 2009, sezonową czy zwierzęcą grypą typu A. Jak widać, w celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania konieczne jest wykonanie RT-PCR lub hodowla wirusa.

Leczenie

Z kilkoma wyjątkami wirus H1N1 2009 pozostaje wrażliwy na inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir i zanamiwir) oraz oporny na pochodne adamantanu (amantadynę i rymantadynę).⁶⁴⁻⁶⁶ Leczenie antywirusowe jest zalecane u wszystkich pacjentów hospitalizowanych z potwierdzonym prawdopodobnym lub podejrzanym H1N1 2009 oraz u pacjentów z grupy dużego ryzyka powikłań (tab. 2). Nie zaleca się leczenia antywirusowego u pacjentów z grupy małego ryzyka, z niepowikłaną chorobą gorączkową, ponieważ mało prawdopodobne, że odniosą istotne korzyści. Największe ko-

rzyści odnotowuje się, jeśli leki antywirusowe poda się w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów choroby; istnieją jednak badania sugerujące, że leczenie to przynosi korzyści chorym hospitalizowanym, nawet jeśli zostanie rozpoczęte później.^{57,67} Dawkowanie i czas trwania leczenia są takie same jak w przypadku grypy sezonowej (tab. 3).⁶⁸

Ponieważ niemowlęta znajdują się w grupie dużego ryzyka powikłań grypowych, a ograniczone dane wskazują na bezpieczeństwo leku, FDA zaakceptowała w trybie awaryjnym ozeltamiwir w leczeniu i profilaktyce grypy u dzieci <1. r.ż. (tab. 4)⁶⁹

Chemioprophylaktykę poekspozycyjną doustnym ozeltamiwirem lub wziewnym zanamiwirem można rozważyć u osób z grupy dużego ryzyka, pracowników ochrony zdrowia, pracowników socjalnych, ratowników medycznych, którzy w ciągu ostatnich 48 godzin byli w bliskim kontakcie z osobą, u której potwierdzono, uznano za bardzo prawdopodobne lub podejrzewa się zakażenie H1N1 2009 w okresie zakaźności.⁵⁸ Mimo że okres zakaźności rozpoczyna się dzień przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby i trwa kolejne 7-10 dni, dla potrzeb profilaktyki poekspozycyjnej przyjmuje się, że rozpoczyna się on dzień przed wystąpieniem objawów i kończy po 24 godzinach od ustąpienia gorączki. Czas trwania profilaktyki poekspozycyjnej powinien wynosić 10 dni od czasu najświeższego kontaktu z osobą w okresie zakaźności. Pacjenta należy poinformować, że grypa może się rozwinąć mimo stosowania profilaktyki i że powinien zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia objawów grypopodobnych. Drugą opcją jest profilaktyka poekspozycyjna u pacjentów, którzy jej wymagają i co do których można mieć pewność, że zwrócą się do lekarza natychmiast po wystąpieniu objawów.

Ogólnie rzecz biorąc, profilaktykę preekspozycyjną (za pomocą ozeltamiwiru lub zanamiwiru) należy rozważyć w grupie dużego ryzyka, często kontaktującej się z chorymi (pracownicy ochrony zdrowia, pracownicy socjalni i ratownicy medyczni), po konsultacji z miejscową instytucją zdrowia publicznego. W tym wskazaniu lek antywirusowy należy podawać przez cały czas trwania ekspozycji i przerwać leczenie dopiero po upływie 10 dni od ostatniej znanej ekspozycji.

W przypadku wybuchu epidemii w domu opieki ozeltamiwir lub zanamiwir należy podać wszystkim zdrowym pensjonariuszom i kontynuować chemioprophylaktykę przez minimum 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów u ostatniego pacjenta, a jeśli nikt nie zachoruje – przez dwa tygodnie. Tę samą strategię stosuje się w innych zamkniętych skupiskach ludzi, np. więzieniach lub domach poprawczych; nie ma ona jednak zastosowania w skupiskach populacji niskiego ryzyka, tj. szkoły lub miejsca pracy.

Dla ciężarnych opracowano osobne zalecenia z uwagi na duże ryzyko powikłań, jakimi grozi u nich zarówno grypa sezonowa, jak i H1N1 2009.⁷⁰⁻⁷³ Należy im podawać ozeltamiwir lub zanamiwir przez 5 dni, a profilaktykę najlepiej rozpocząć przed upływem 48 godzin od wystąpienia objawów. Mimo że oba te leki należą do kategorii C pod względem stosowania w ciąży (brak kontrolowanych badań z udziałem ludzi), ciąża nie jest przeciwwskazaniem do ich podania.⁷⁴ Ciężarne po kontakcie z potwierdzonym, praw-

Tabela 5. Grupy planowane wstępnie do zaszczepienia przeciwko H1N1 2009

Dzieci i młodzi dorośli (od 6. m.ż. do 24. r.ż.)
Dorośli w wieku 25-64 lata zagrożeni powikłaniami grypy z uwagi na przewlekłe choroby
Ciężarne
Domownicy i opiekunowie dzieci <6. m.ż.
Personel ochrony zdrowia i pogotowia ratunkowego ^a

^a Dotyczy wszystkich pracowników instytucji zajmujących się ochroną zdrowia, którzy mogą mieć kontakt z chorymi na grype lub materiały zakaźne.

dopodobnym lub podejrzanym przypadkiem zakażenia wirusem H1N1 2009 powinny stosować profilaktycznie zanamiwir lub ozeltamiwir przez 10 dni. Wziewny zanamiwir słabo wchłania się do krążenia systemowego, dlatego może być lekiem z wyboru w profilaktyce u ciężarnych, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do jego podawania.

Wszystkich pacjentów należy poinformować o możliwych działaniach niepożądanych i reakcjach na leki przeciwwirusowe. Ozeltamiwir może powodować nudności i wymioty; można je złagodzić, przyjmując lek wraz z posiłkiem. Z badań postmarketingowych (IV fazy) wynika, że ozeltamiwir może wywoływać przemijające zaburzenia natury neuropsychiatrycznej, na przykład majaczenie lub samouszkodzenia.^{75,76} Zanamiwir zarejestrowano tylko do stosowania u osób bez chorób układu oddechowego (zwłaszcza astmy) i bez chorób układu krążenia. W obserwacjach postmarketingowych zanamiwiru stwierdzono, że lek może wywoływać zaostrzenie choroby płuc i reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy).⁷⁷

Należy pamiętać, że FDA w trybie awaryjnym zaakceptowała także stosowanie peramiwiru, który jest dożylnym inhibitorem neuraminidazy.⁶⁹ Lek wciąż znajduje się na etapie trzeciej fazy badań, a dane na temat jego bezpieczeństwa i skuteczności są ograniczone (Fact Sheet for Health Care Providers, dostępny pod adresem: http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/Final%20HCP%20Fact%20sheet%20Peramivir%20IV_CDC.pdf). Lek można stosować wyłącznie u chorych hospitalizowanych, którzy nie odpowiadają na żaden z leków przeciwwirusowych lub w przypadku których istnieje duże podejrzenie, że leczenie doustne lub wziewne będzie nieskuteczne. Standardowa dawka wynosi 600 mg dożylnie, raz dziennie przez 5-10 dni. Mimo że w badaniach klinicznych tego leku nie podawano dzieciom, nowe procedury dotyczące zastosowania leków eksperymentalnych w sytuacji awaryjnej zezwalają na jego stosowanie u dzieci. W badaniach klinicznych peramiwiru nie podawano ciężarnym ani kobietom karmiącym piersią. Do działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka i neutropenia.

Szczepienia

Szczepienie jest najskuteczniejszą metodą zapobiegania powikłaniom grypy, w tym zgonom. Ponieważ szczepionki przeciwko grypie sezonowej nie zapewniają ochrony przeciwko H1N1 2009, na rynku pojawiły się nowe szczepionki.⁷⁸ Proces wytwarzania i rejestracji opierał się na takich samych standardach jak szczepion-

Tabela 6. Zabiegi wiążące się z generacją aerozolu

Bronchoskopia
Indukcja płwociny
Intubacja i ekstubacja
Odsysanie dróg oddechowych metodą otwartą
Resuscytacja
Autopsja

Za Centers for Disease Control and Prevention.⁸⁸

ki przeciwko grypie sezonowej. Szczepionka zawiera szczep A/California/07/2009 (H1N1) w postaci zarówno wirusów żywych atenuowanych, jak i inaktywowanych. Z uwagi na wcześniejsze powszechne zakażenia H1N1 u osób >9. r.ż. wystarcza jedna dawka szczepionki.⁷⁹ Po podaniu jednej dawki szczepionki przeciwko H1N1 2009 odnotowano silną odpowiedź immunologiczną u 80-96% dorosłych między 18. a 64. r.ż. oraz u 56-80% dorosłych ≥65. r.ż.⁸⁰ Dzieciom <10 r.ż. należy podać dwie dawki szczepionki w odstępie co najmniej 21 dni. Mimo że zaleca się podawanie szczepionki przeciwko grypie sezonowej 2009-2010, gdy tylko pojawi się na rynku, niektórzy pacjenci prawdopodobnie zgłoszą się do zaszczepienia przeciwko zarówno grypie sezonowej, jak i H1N1 2009. Szczepionkę przeciwko H1N1 2009 czy to formie atenuowanej, czy inaktywowanej, można podać razem z inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie sezonowej (2009-2010), nie należy natomiast podawać równocześnie atenuowanych wersji obu szczepionek. Szczepionkę zawierającą żywe, atenuowane wirusy zarejestrowano wyłącznie do stosowania u osób w wieku 2-49 lat, niebędących w ciąży, bez upośledzenia odporności i nieobciążonych przewlekłymi chorobami. Chore na astmę dzieci <5. r.ż., pozostające w bliskim kontakcie z osobami z upośledzeniem odporności oraz dzieci przewlekłe leczone kwasem acetylosalicylowym nie powinny być szczepione szczepionką zawierającą żywe wirusy. Szczepionki inaktywowanej nie należy podawać pacjentom z ciężką alergią na jaja kurze lub inny składnik tej szczepionki.

We wczesnych badaniach stwierdzono, że immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko H1N1 2009 są podobne jak szczepionki przeciwko grypie sezonowej.⁷⁸ Pojawiły się jednak obawy związane z ryzykiem poszczepiennego zespołu Guillaina-Barrégo.⁸¹ U ich podłoża leży zawieszenie w 1976 r. ogólnokrajowego programu szczepień przeciwko grypie H1N1 spowodowane przypadkami poszczepiennego zespołu Guillaina-Barrégo. Późniejsza analiza wykazała, że ryzyko rozwoju tego zespołu po podaniu szczepionki przeciwko H1N1 1976 wynosiło <1/100 000 dorosłych.⁸² W kolejnych badaniach nie udało się potwierdzić istnienia związku między zespołem Guillaina-Barrégo a szczepieniem przeciw grypie; wydaje się, że większym zagrożeniem jest pod tym względem sama grypa.^{83,84} Pacjentów należy poinformować, że działania niepożądane szczepionki przeciwko H1N1 2009 są prawdopodobnie podobne jak szczepionki przeciwko grypie sezonowej i obejmują głównie samoograniczającą się tkliwość w miejscu wstrzyknięcia w przypadku szczepionki zawierającej

inaktywowane wirusy oraz przekrwienie błony śluzowej nosa, katar lub kaszel w przypadku szczepionki zawierającej żywe wirusy. 29 lipca 2009 r. Advisory Committee on Immunization Practices przy CDC zebrał się, aby dokonać analizy aktualnych danych epidemiologicznych i klinicznych w celu ustalenia grup, u których szczepienie przeciwko H1N1 2009 powinno być priorytetem.⁸⁵ Ustalono, że zalicza się do nich kobiety w ciąży, opiekunów i domowników przebywających z niemowlętami <6. miesiąca życia, personel ochrony zdrowia i instytucji ratunkowych, osoby w wieku od 6. miesiąca do 24. r.ż. oraz osoby między 25. a 64. r.ż. obciążone chorobami zwiększającymi ryzyko powikłań grypowych (tab. 5). Tych pięć grup obejmuje mniej więcej połowę populacji USA: są to osoby z grupy zwiększonego ryzyka powikłań grypy, osoby z racji wykonywanego zawodu szczególnie zagrożone zachorowaniem i mogące przenosić wirusa, a także osoby kontaktujące się z niemowlętami <6 m.ż., których nie można zaszczepić z racji wieku.

Na wypadek gdyby się okazało, że szczepionek jest za mało, by podać je wszystkim tym osobom, Advisory Committee on Immunization Practices zdefiniował pięć podgrup, w których szczepienie powinno być najwyższym priorytetem: kobiety w ciąży, opiekunowie i domownicy kontaktujący się z niemowlętami <6. m.ż., personel ochrony zdrowia i instytucji ratowniczych będących w bezpośrednim kontakcie z pacjentami lub materiałami zakaźnymi, dzieci między 6. miesiącem a 4. r.ż. oraz dzieci i młodzież w wieku 5-18 lat z grupy zwiększonego ryzyka powikłań grypy. W sytuacji lokalnego niedoboru szczepionki należy zaszczepić osoby z tych właśnie grup. Ich liczbę w USA szacuje się na 42 mln. Dopiero po zaszczepieniu wszystkich osób z grup objętych najwyższym priorytetem należy zacząć szczepić inne osoby między 25. a 64. r.ż. a w dalszej kolejności osoby >65. r.ż.

Niestety, zapasy szczepionki przeciwko H1N1 2009 są ograniczone. Jest kilka przyczyn takiego stanu rzeczy (http://cdc.gov/h1n1flu/vaccination/qa_vac_supply.htm). Wirus niezbędny do produkcji szczepionki namnażał się wolniej, niż się spodziewano. Ponadto do wytworzenia szczepionki o akceptowalnej sile działania konieczne okazało się użycie większej ilości wirionów. Po rozwiązaniu tych problemów przed 1 grudnia 2009 roku na rynek wprowadzono prawie 60 mln dawek szczepionki (<http://cdc.gov/h1n1flu/vaccination/vaccinesupply.htm>).

W internetowym badaniu ankietowym, w którym wzięło udział 2067 dorosłych obywateli USA, przeprowadzonym przez korporację RANA między 26 maja a 8 czerwca 2009 r. prawie połowa (49,6%) respondentów potwierdziła chęć zaszczepienia się przeciwko H1N1 2009, gdy tylko szczepionka będzie dostępna.⁸⁶ Chęć zaszczepienia się była silnie skorelowana z pobraniem recepty na szczepionkę przeciwko grypie sezonowej. Podobne wyniki przyniosły anonimowe badania ankietowe 2255 pracowników ochrony zdrowia z Hongkongu, z których tylko 47,9% miało zamiar zgodzić się na szczepienie przeciwko H1N1 2009.⁸⁷ Wyniki tego badania wskazały, że na chęć zaszczepienia się przeciwko pandemii grypy nie wpływały zmiany stopnia zagrożenia pandemią ogłaszane przez WHO.

Pacjentów należy nauczyć metod zapobiegania grypie, np. zakrywania ust i nosa chusteczką w czasie kaszlu lub kichania, prawidłowej techniki mycia rąk, stosowania środków czystości na bazie alkoholu, a także poinformować ich o konieczności unikania kontaktu z chorymi (jeśli to możliwe) i pozostaniu w domu na okres choroby (z wyjątkiem wizyt u lekarza). CDC wydała zalecenia dotyczące kontroli zakażeń H1N1 2009 w ośrodkach ochrony zdrowia.⁸⁸ Są to (w kolejności od najważniejszego): unikanie ekspozycji, działania natury logistycznej (wydzielone obszary izb przyjęć), działania administracyjne (zapewnienie szczepień i zachęcanie do nich oraz opracowanie przymusowych procedur dla chorych pracowników), a także stosowanie osobistych urządzeń ochronnych. Należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, w tym stosowania niesterylnych rękawiczek do badania każdego pacjenta, zakładanie fartucha i ochrony oczu na czas zabiegów, w czasie których może dojść do kontaktu z wydzieliną z dróg oddechowych lub innym materiałem zakaźnym. Zabiegi generujące aerozol (tab. 6)⁸⁸ najlepiej wykonywać w izolacie i przy udziale jak najmniejszej ilości osób. Środki ostrożności związane z izolacją chorego należy zachowywać przez 7 dni od momentu wystąpienia objawów choroby, zarówno u osób z potwierdzonym zakażeniem H1N1 2009, jak i u chorych, u których nie wykluczono tego zakażenia mimo podejrzenia klinicznego. W razie konieczności transportu chory powinien mieć założoną maskę (jeśli dobrze ją znosi); należy go też poinformować o konieczności częstego mycia rąk i przysłaniania ust w trakcie kaszlu. Personel ochrony zdrowia powinien przestrzegać standardowych środków ostrożności, a w czasie zabiegów generujących aerozol nosić odzież ochronną, dobrze dopasowaną maskę typu N95 lub jej odpowiednik oraz gogle ochronne.

Po analizie danych na temat skuteczności różnych rodzajów dostępnych środków ochrony dróg oddechowych Institute of Medicine zalecił, by pracownicy ochrony zdrowia używali dopasowanych masek typu N95 lub ich odpowiedników w czasie bliskiego kontaktu z osobą z objawami grypowymi lub pacjentami zakażonymi wirusem H1N1 2009. Zalecenie te oparto na danych dowodzących, że właściwie dopasowane maski typu N95 zatrzymują 95-99% zakaźnych cząstek, natomiast maseczki chirurgiczne dają znacznie bardziej zmienne wyniki. Mimo to, prawdopodobnie z powodów ekonomicznych, w niektórych instytucjach zaleca się używanie masek chirurgicznych w czasie rutynowych czynności związanych z opieką nad pacjentem, a maski N95 rezerwuje się tylko do wykonywania zabiegów generujących aerozol.

Pod koniec wizyty bezpośrednio po zdjęciu rękawiczek pracownik ochrony zdrowia powinien umyć ręce mydłem i wodą lub środkiem na bazie alkoholu. Pracownik gorączkujący z chorobą układu oddechowego powinien powiadomić swojego przełożonego lub osobę odpowiedzialną za kontrolę zakażeń. Powinien zostać odsunięty od pracy lub od kontaktu z pacjentami na 7 dni od momentu wystąpienia objawów choroby, a jeśli po tym czasie wciąż ma objawy – dłużej (można go przywrócić do pracy dopiero po 24 godz. od ustąpienia objawów). Wreszcie, wszyscy pracownicy powinni zostać zaszczepieni przeciwko zarówno grypie sezonowej, jak i pandemicznej.^{89,90}

Czytelnik powinien pamiętać, że podane zalecenia mogą się szybko zmieniać, dlatego o rekomendacje należy dopytać lokalne władze i osoby odpowiedzialne za kontrolę zakażeń.

Rozważania na przyszłość

Skutki H1N1 2009 w najbliższych miesiącach można próbować przewidzieć, analizując przebieg zachorowań na półkuli południowej. Dane z Peru wskazują, że między 9 maja 2009 a 27 września 2009 potwierdzono 8381 przypadków choroby, z czego 137 osób zmarło.⁹¹ Oznacza to umieralność rzędu 7,71% (wskaźnik na podstawie potwierdzonych przypadków). Ponieważ bez wątplenia liczba potwierdzonych przypadków jest niższa niż rzeczywista, prawdopodobnie niższa jest także umieralność. Dla porównania szacunkowa umieralność w przebiegu pandemii grypy z 1918 r. wynosiła >2,5%.⁹² Podstawowy wskaźnik reprodukcji (R0), oznaczający średnią liczbę zachorowań w podatnej populacji spowodowanych pierwszym zachorowaniem, oszacowano na 1,2-1,7, podobnie jak w innych pracach.⁹³⁻⁹⁵ Jeśli R0 jest większe niż 1, może dojść do pandemii; jeśli R0 jest <1, do pandemii nie dojdzie.^{96,97} Dla porównania wskaźnik R0 w przypadku pandemii z 1918 r. najprawdopodobniej przekraczał 1,3 i mógł sięgać 3,1.⁹⁸ Na podstawie historycznych analiz kolejnych fal epidemii z 1918 r. niektórzy podejrzewają, że wirus H1N1 2009 może stać się bardziej zjadliwy.⁹⁹ Pierwsza fala w 1918 r. przebiegała łagodnie. W drugiej wirus był bardziej zjadliwy. Pojawił się w większości miast na świecie w ciągu kilku tygodni. Wydaje się, że pierwsza fala zapewniała seroprotekcję przed drugą; ani jednak pierwsza, ani druga nie chroniły przed trzecią.¹⁰⁰ Aktualne dane nie wskazują, by wirus grypy H1N1 2009 nabierał zjadliwości; w różnych krajach, regionach i populacjach odnotowano jednak różne stopnie ciężkości epidemii, zależne od liczby zakażonych i czynników środowiskowych. Nie zgłoszono żadnego przypadku ewolucji wirusa w stronę fenotypu łatwiej przenoszonego lub bardziej patogennego. Obserwacje z południowej półkuli są podobne do obserwacji z północnej półkuli poczynionych między kwietniem a czerwcem 2009 r.

Mimo że wirus H1N1 2009 przenosi się między ludźmi, nie ma elementów molekularnych uznawanych zwykle za warunek skutecznej transmisji.¹⁸ Na przykład w pozycji 627 białko PB2 zawiera kwas glutaminowy, co jest charakterystyczne dla wirusów grypy ptasiej, ale nie ludzkiej (te wirusy zwykle zawierały w tej pozycji lizynę).¹⁰¹⁻¹⁰³ Takie odkrycia wskazują, że badanie tego wirusa może poszerzyć naszą wiedzę o molekularnych mechanizmach transmisji zakażenia.

Mimo że wirus jest wrażliwy na inhibitory neuraminidazy, opisano liczne przypadki jego oporności na ozeltamiwir.¹⁰⁴ U 2 pacjentów z upośledzoną odpornością zakażonych H1N1 2009 (mieszkańców stanu Washington), niekontaktujących się ze sobą, doszło do rozwoju oporności na ozeltamiwir w trakcie leczenia. Izolaty od obu pacjentów były początkowo wrażliwe na ozeltamiwir; w trakcie leczenia doszło jednak do mutacji polegającej na zamianie histydyny na tyrozynę w pozycji 275 (H275Y) genu NA, co wywołało oporność wirusa. Zanamiwir jest skuteczny w lecze-

niu zakażeń tym mutantem. Później opisano dwa przypadki infekcji H1N1 2009 szczepem opornym na ozeltamiwir związane pod względem epidemiologicznym; były to dwie nastolatki z Karoliny Północnej, które w czasie letnich wakacji przebywały w tym samym domku kempingowym.⁶⁵ Te izolaty zawierały mutację H275Y, a także inną, nieopisaną wcześniej mutację I223V. W razie podejrzenia oporności na ozeltamiwir lekarz ma do wyboru podanie zanamiwiru lub skojarzenie ozeltamiwiru z amantadyną lub rymantadyną.

Wnioski

Wirus H1N1 2009 spowodował pierwszą od ponad 40 lat pandemię grypy. Inaczej niż w przypadku poprzednich pandemii część populacji była odporna na ten podtyp. Wirus H1N1 2009 nieproporcjonalnie częściej niż wirus grypy sezonowej zakaża młode osoby. Jego zjadliwość jest podobna jak wirusów grypy sezonowej. Wirus H1N1 2009 jest oporny na pochodne adamantanu, ale z nielicznymi wyjątkami pozostał wrażliwy na inhibitory neuraminidazy. Próby kliniczne ze szczepionkami potwierdzają, że u osób >9. r.ż.

wystarczy jedna dawka, natomiast u dzieci między 6. m.ż. a 9. r.ż. konieczne jest podanie dwóch dawek. Trwają duże badania kliniczne oceniające skuteczność szczepionki. Nie wiadomo, czy wirus ten zastąpi aktualne szczepy sezonowe, czy też będzie wywoływał równoległe zakażenia. Zaleca się, by lekarze śledzili najnowsze wiadomości o H1N1 na stronach internetowych CDC i lokalnych władz. Koniecznym warunkiem skutecznego przeciwdziałania tej pandemii i zmniejszenia chorobowości oraz umieralności jest gotowa do pracy, zaszczepiona i dobrze poinformowana służba zdrowia.

Oświadczenie

Dr Poland jest przewodniczącym Komitetu Oceny Bezpieczeństwa ds. badań nad peptydową szczepionką na grype prowadzonych przez Merck Research Laboratories. Jest konsultantem ds. nowych szczepionek w firmach Novartis Vaccines, Merck, Avianax, Wyeth, GlaxoSmithKline, Theraclone Sciences, MedImmune, Liquidia Technologies, Emergent BioSolutions i Novavax. Dr Jacobson jest przewodniczącym dwóch badań nad szczepionkami na pneumokoki prowadzonych przez firmę Wyeth. Opinie zawarte w tym artykule są osobistymi opiniami autorów i niekoniecznie muszą reprezentować poglądy instytucji oraz organizacji, których autorzy są członkami.

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A(H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(15):400-402.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: swine influenza A(H1N1) infections—California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(16):435-437.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A(H1N1) virus infection—Mexico, March–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(21):585-589.
- World Health Organization. Current WHO phase of pandemic alert. World Health Organization website. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html. Accessed November 10, 2009.
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective—emergence of influenza A(H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009;361(3):279-285.
- Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med.* 1936;63(5):669-684.
- Nakajima K, Nobusawa E, Nakajima S. Genetic relatedness between A/Swine/ Iowa/15/30(H1N1) and human influenza viruses. *Virology.* 1984;139(1):194-198.
- Gorman OT, Bean WJ, Kawaoka Y, Donatelli I, Guo YJ, Webster RG. Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *J Virol.* 1991;65(7):3704-3714.
- Kanegae Y, Sugita S, Shortridge KF, Yoshioka Y, Nerome K. Origin and evolutionary pathways of the H1 hemagglutinin gene of avian, swine and human influenza viruses: cocirculation of two distinct lineages of swine virus. *Arch Virol.* 1994;134(1-2):17-28.
- Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology.* 1978;87(1):13-20.
- Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):9-14.
- Gaydos JC, Top FH Jr, Hodder RA, Russell PK. Swine influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):23-28.
- Scholtissek C, von Hoyningen V, Rott R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1). *Virology.* 1978;89(2):613-617.
- Rizza SR, Tangalos EG, McClees MD, et al. Nelfinavir monotherapy increases naïve T-cell numbers in HIV-negative healthy young adults. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:1605-1609.
- Vincent AL, Lager KM, Ma W, et al. Evaluation of hemagglutinin subtype 1 swine influenza viruses from the United States. *Vet Microbiol.* 2006;118(3-4):212-222.
- Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A(H1N1) in humans in the United States, 2005-2009 [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361(1):102]. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2616-2625.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361(1):102]. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-2615.
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325(5937):197-201.
- Kaiser J. A one-size-fits-all flu vaccine? [published corrections appear in *Science.* 2006;312(5779):1472 and 2006;312(5776):999]. *Science.* 2006;312(5772):380-382. www.sciencemag.org/cgi/reprint/312/5772/380.pdf. Accessed November 30, 2009.
- Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 2009;459(7250):1122-1125.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, PA:Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
- Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine.* 2008;26(suppl 3):C8-C14.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* 2009;459(7249):931-939.
- Noble GR, Kaye HS, Kendal AP, Dowdle WR. Age-related heterologous antibody responses to influenza virus vaccination. *J Infect Dis.* 1977;136(suppl):S686-S692.
- Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol.* 2009;45(3):174-178.
- Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology.* 1983;127(2):361-373.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol.* 1998;72(9):7367-7373.
- Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol.* 1994;68(6):3667-3673.
- Takizawa T, Matsukawa S, Higuchi Y, Nakamura S, Nakanishi Y, Fukusa R. Induction of programmed cell death (apoptosis) by influenza virus infection in tissue culture cells. *J Gen Virol.* 1993;74(pt 11):2347-2355.
- Noble RL, Lillington GA, Kempson RL. Fatal diffuse interstitial pneumonia: premortem diagnosis by lung biopsy. *Chest.* 1973;63(4):644-646.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. CDC website. http://www.dphss.guam.gov/docs/swine_flu/H1N1_Guidance/case%20def%20June%201.pdf. Accessed November 10, 2009.
- Nicas M, Jones RM. Relative contributions of four exposure pathways to influenza infection risk. *Risk Anal.* 2009;29(9):1292-1303.
- Fabian P, McDevitt JJ, DeHaan WH, et al. Influenza virus in human exhaled breath: an observational study. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2691.
- Maines TR, Jayaraman A, Belsler JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science.* 2009;325(5939):484-487.
- Temte JL. Basic rules of influenza: how to combat the H1N1 influenza (swine flu) virus [editorial]. *Am Fam Physician.* 2009;79(11):938-939.
- Jeannot AC, Hamoudi M, Bourayou N, et al. First cases of secondary transmission of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in France [in French] [published online ahead of print July 23, 2009]. *Med Mal Infect.* doi:10.1016/j.medmal.2009.06.014.
- Lye DC, Chow A, Tan A, et al. Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. In: Program and Abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, September 12-15, 2009 [abstract V-1269c].
- Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1352-1355.

39. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis.* 2006;193(6):760-764. *Mayo Clin Proc.* January 2010;85(1):64-76. doi:10.4065/mcp.2009.0588 • www.mayoclinicproceedings.com 75 2009 H1N1 INFLUENZA For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings.
40. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient [letter]. *N Engl J Med.* 2003;348(9):867-868.
41. World Health Organization. Preliminary information important for understanding the evolving situation: pandemic (H1N1) 2009 briefing note 4. WHO website. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_situation_20090724/en/index.html. Accessed November 11, 2009.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum crossreactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):521-524.
43. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Clinical features of cases of influenza A(H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(29). pii: 19272. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19272>. Accessed December 9, 2009.
44. Belgian Working Group on Influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v virus infections in Belgium, May-June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(28). pii:19270. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19270>. Accessed December 9, 2009.
45. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school—New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(17):470-472.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):536-541.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(27):749-752.
48. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302(17):1872-1879.
49. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302(17):1880-1887.
50. Rello J, Rodríguez A, Ibanez P, et al; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain [published online ahead of print September 11, 2009]. *Crit Care.* 2009;13(5):R148. doi:10.1186/cc8044.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A(H1N1) virus infection. CDC Web site. www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm. Accessed November 11, 2009.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1)—United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(38):1071-1074.
53. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121(4):258-264.
54. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:2060-2085.
55. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
56. Vaillant L, La Roche G, Tarantola A, Barboza P; Epidemic Intelligence Team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(33). pii 19309. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309>. Accessed December 9, 2009.
57. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE.* 2009;4(6):e6051.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu: Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. CDC Web site. www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm. Accessed November 11, 2009.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu: Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. CDC Web site. www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm. Accessed November 11, 2009.
60. Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3(4):171-176.
61. Chan KH, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009;45(3):205-207.
62. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [letter]. *N Engl J Med.* 2009;361(7):728-729.
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus— United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(30):826-829.
64. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460(7258):1021-1025.
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis—North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(35):969-972.
66. Leung TWC, Tai ALS, Cheng PKC, Kong MSY, Lim W. Detection of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 virus in Hong Kong [letter]. *J Clin Virol.* 2009;46:298-299.
67. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1568-1575.
68. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1003-1032.
69. Food and Drug Administration. Emergency use authorization (EUA) review oseltamivir phosphate for swine influenza A. FDA Web site. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM153547.pdf. Accessed November 11, 2009.
70. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ.* 2007;176(4):463-468.
71. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiovascular hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998;148(11):1094-1102.
72. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women [editorial]. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(1):95-100.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A(H1N1) virus infections in three pregnant women—United States, April-May 2009 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):541]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(18):497-500.
74. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ.* 2009;181(1-2):55-58.
75. Toovey S, Rayner C, Prinsse E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2008;31(12):1097-1114.
76. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-1373.
77. Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, et al. Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study. *Clin Ther.* 2002;24(11):1786-1799.
78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on influenza A(H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(39):1100-1101.
79. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine—preliminary report [published online ahead of print September 10, 2009]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa0907413. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907413.pdf> ?resourcetype=HWCIT. Accessed November 12, 2009.
80. Fauci AS. Statement by Dr. Anthony Fauci, Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, regarding early results from clinical trials of 2009 H1N1 influenza vaccines in healthy adults. US Dept Health and Human Services Web site. www.hhs.gov/news/press/2009pres/09/20090911a.html. Accessed November 12, 2009.
76. Mayo Clin Proc. January 2010;85(1):64-76. doi:10.4065/mcp.2009.0588 www.mayoclinicproceedings.com 2009 H1N1 INFLUENZA For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings.
81. Price LC. Should I have an H1N1 flu vaccination after Guillain-Barré syndrome? *BMJ.* 2009;339:b3577.
82. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110(2):105-123.
83. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):382-388.
84. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with *Campylobacter*, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE.* 2007;2(4):e344.
85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of influenza A(H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR10):1-8.
86. Maurer J, Harris KM, Parker A, Lurie N. Does receipt of seasonal influenza vaccine predict intention to receive novel H1N1 vaccine: evidence from a nationally representative survey of U.S. adults. *Vaccine.* 2009;27(42):5732-5734.

87. Chor JS, Ngai KL, Goggins WB, et al. Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. *BMJ*. 2009;339:b3391.
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected novel influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting. CDC Web site. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm. Accessed on September 13, 2009.
89. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine*. 2005;23:2251-2255.
90. Poland GA. Health care workers and influenza vaccine: first do no harm, then do the right thing. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004;44(5):637-638.
91. Gomez J, Munayo C, Arrasco J, et al. Pandemic influenza in a southern hemisphere setting: the experience in Peru from May to September, 2009. *Euro Surveill*. 2009 Oct 22;14(42): pii 19371. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19371>. Accessed December 9, 2009.
92. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pademics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):15-22.
93. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009;324(5934):1557-1561.
94. Bo#elle PY, Bernillon P, Desenclos JC. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March-April 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(19). pii 19205. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19205>. Accessed December 9, 2009.
95. Nishiura H, Wilson N, Baker MG. Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand [letter]. *N Z Med J*. 2009;122(1299):73-77.
96. Anderson RM, May RM, Anderson B. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York, NY: Oxford University Press; 1991:viii-757.
97. Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. New York, NY: John Wiley and Sons, Ltd; 2000:xi-301.
98. Sertsov G, Wilson N, Baker M, Nelson P, Roberts MG. Key transmission parameters of an institutional outbreak during the 1918 influenza pandemic estimated by mathematical modelling. *Theor Biol Med Model*. 2006 Nov 30;3:38.
99. Barry JM; Massachusetts Institute of Technology Engineering Systems Division. White paper on novel H1N1—prepared for the MIT Center for Engineering Systems Fundamentals. Working paper series. Revised July 27, 2009. <http://esd.mit.edu/WPS/2009/esd-wp-2009-07-072709.pdf>. Accessed November 13, 2009.
100. Barry JM, Viboud C, Simonsen L. Cross-protection between successive waves of the 1918-1919 influenza pandemic: epidemiological evidence from US Army Camps and from Britain. *J Infect Dis*. 2008;198(10):1427-1434.
101. Conenello GM, Zamarin D, Perrone LA, Tumpey T, Palese P. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS Pathog*. 2007;3(10):1414-1421.
102. Steel J, Lowen AC, Mubareka S, Palese P. Transmission of influenza virus in a mammalian host is increased by PB2 amino acids 627K or 627E/701N. *PLoS Pathog*. 2009;5(1):e1000252.
103. Zamarin D, Ortigoza MB, Palese P. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice. *J Virol*. 2006;80(16):7976-7983.
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivirresistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients— Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(32):893-896.

Piśmiennictwo ze str. 84:

81. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al; US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation*. 1996;94(11):2800-2806.
82. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al; MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302.
83. Bundkirchen A, Brixius K, Bölcck B, Nguyen Q, Schwinger RH. 1- adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol: a comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol*. 2003;460(1):19-26.
84. de Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53(4):167-170.
85. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer SA, et al; BEST Investigators. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with b-blockade in patients with heart failure: the b-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation*. 2003 Nov 11;108(19):2336-2341. Epub 2003 Nov 3.
86. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and -blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 25;103(30):11288-11293. Epub 2006 Jul 14.
87. Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 6;49(9):963-971. Epub 2007 Feb 20.
88. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al; COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007 Aug;93(8):968-973. Epub 2007 Jan 19.
89. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al; COMET investigators. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2259-2268. Epub 2005 Jul 21.
90. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001;141(6):899-907.
91. Katus HA, Tendera M, Mohacsi P, et al; COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on major clinical events in patients with severe heart failure and an extremely depressed ejection fraction: results of the COPERNICUS study [abstract 810-2]. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(suppl 1):155A
92. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-1443.