

Onemocnění pandemickým chřipkovým virem H1N1 2009 vyžadující intenzivní péči: soubor nemocných z jednoho centra v Austrálii

N. Kloth, L. Weisbrodt, A. McLean, M. Nalos

Department of Intensive Care Medicine, University of Sydney, Nepean Hospital, Austrálie, přednosta prof. Anthony S. McLean, MD, FRACP, FJFICM

Souhrn: *Úvod:* Koncem května roku 2009 propukla epidemie onemocnění novým typem viru chřipky A/H1N1 (H1N1) na jižní polokouli. Předmětem tohoto sdělení je popis klinických a epidemiologických charakteristik nemocných s H1N1 vyžadujících přijetí na jednotku intenzivní péče (ICU) v Univerzitní nemocnici v Sydney. *Metody:* Retrospektivně jsme hodnotili výsledky všech pacientů s pozitivním výsledkem vyšetření na H1N1 provedené polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) stěru z nosohltanu či endobronchiálního sekretu. *Výsledky:* Od 1. června 2009 do 31. srpna 2009 vyžadovalo 17 pacientů s H1N1 přijetí na ICU v Nepean Hospital. Průměrný věk těchto 9 mužů a 8 žen byl 42 let. Při přijetí do nemocnice měli všichni nemocní chřipkové příznaky spolu s častou dechovou tísní a tachykardií a vyžadovali přijetí na ICU do 48 hod. U více než poloviny pacientů byly popsány roztroušené/skrvnité infiltráty na RTG snímcích plic. Nemocní, u kterých se rozvinula intersticiální pneumonie a ARDS, měli jednotně fyziologický počet leukocytů v krevním obraze s lymfopenií v diferenciálním rozpočtu, současně elevaci C-reaktivního proteinu, kreatinkinázy, aminotransferáz, při normálních hladinách urey a kreatininu. U 14 pacientů byla zapotřebí endotracheální intubace s invazivní plicní ventilací a u 2 neinvazivní plicní ventilace. Několik pacientů, kteří byli testováni s negativním výsledkem PCR stěru z nosohltanu, byli pozitivní při testování endobronchiálního sekretu. Rychlý test na chřipkový antigen byl sledován nespolehlivým. Dva nemocní z celého souboru zemřeli po přijetí na ICU, nikoliv však na dechové selhání nebo jeho následky. Doba pobytu na ICU byla v průměru 12 dní a hospitalizace 18 dní. *Diskuze:* Profil pacientů a jejich výsledků z Nepean Hospital je obdobný jako u všech nemocných přijatých na ICU s H1N1 v Austrálii a na Novém Zélandu. Onemocnění chřipkovým virem A/H1N1 může působit těžkou respirační infekcí, především u mladších a nemocných středního věku. Dochází k vyšším nárokům na intenzivní péči, než je tomu u běžné sezónní chřipky. U intubovaných nemocných doporučujeme provedení PCR H1N1 endobronchiálního sekretu pro vyšší spolehlivost.

Klíčová slova: chřipka A – kritické onemocnění – H1N1 – virová pneumonie

Impact of pandemic H1N1 2009 influenza virus on critical care in Australia: A single centre case series

Summary: *Introduction:* In late May 2009, an outbreak of the novel swine – influenza A virus (H1N1) was identified in the Southern hemisphere. We describe the clinical and epidemiologic characteristics of patients infected with H1N1 requiring intensive care (ICU) admission at a Sydney University Hospital. *Methods:* We retrospectively reviewed medical charts and laboratory results of all patients who tested positively for H1N1 by viral polymerase chain reaction (PCR) on nasopharyngeal smear or endobronchial secretions. *Results:* From June 1st until August 31st, 2009 a total of 17 patients required admission to the Intensive Care Unit at Nepean Hospital, a tertiary teaching hospital. There were 9 males and 8 females with a mean age of 42 years. The majority of patients were admitted to the ICU within 48 hours of hospital presentation. All patients had flu like symptoms and most presented with respiratory distress and tachycardia. More than half of patients had patchy alveolar infiltrates on chest X ray. Patients who developed acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) typically presented with normal leukocyte count, lymphopenia, raised C-reactive protein, creatinkinase, transaminases but normal urea and creatinine. Fourteen patients required intubation while two received non-invasive ventilation. Several patients tested negative for H1N1 on nasopharyngeal smear PCR but tested positive on endobronchial secretions and the rapid flu antigen test proved unreliable. Two patients died during hospital admission but neither from respiratory failure or its consequences. The median duration of intensive care stay was 12 days while hospital stay was 18 days. *Discussion:* The Nepean Hospital's patient profile and outcomes are similar to the data for all H1N1 associated ICU admission in Australia and New Zealand. H1N1 is capable of causing severe respiratory infection especially in the young to middle aged and the impact on intensive care units is disproportionate to seasonal flu. To reliably test for H1N1 in intubated patients we recommend performing viral PCR on endobronchial secretions.

Key words: flu A – critically ill – H1N1 influenza – viral pneumonia

Úvod

V průběhu zimy roku 2009 na jižní polokouli mělo onemocnění virem chřipky A/H1N1 (H1N1) významný vliv na zdravotnictví Austrálie, především však na

jednotky intenzivní péče (ICU). Od 1. června 2009 do 31. srpna 2009 bylo hospitalizováno v Austrálii a na Novém Zélandu celkem 722 nemocných s potvrzenou infekcí H1N1 [1]. Předmětem

tohoto sdělení je popis klinických a epidemiologických charakteristik nemocných s H1N1 vyžadujících přijetí na jednotku intenzivní péče (ICU) v Univerzitní nemocnici v západní Sydney v Austrálii.

Tab. 1. Laboratorní hodnoty.

	Průměrné hodnoty	Meze laboratorních hodnot
kreatinin	126,3	45–90 µmol/l
urea	8,4	2,5–6,1 mmol/l
PCT	18,9	< 0,1 µg/l
CRP	120,94	< 10 mg/l
trombocyty	234	150–400 × 10 ⁹ /l
lymfocyty	2,14	1,0–4,0 × 10 ⁹ /l
leukocyty	9,33	3,9–11,1 × 10 ⁹ /l
CK	982,86	55–170 U/l
AST	240,24	< 45 U/l
ALT	142,2	< 33 U/l

Metody

Tuto retrospektivní, observační studii jsme provedli v Nepean Hospital, nemocnici se 420 lůžky, která slouží pro spád přibližně 330 000 obyvatel. Intenzivní péče v Nepean Hospital je poskytována na 18lůžkové ICU a zahrnuje péči o široké spektrum kriticky nemocných. U všech H1N1 pozitivních nemocných z polymerázové řetězové reakce (PCR) stěru z nosohltanu nebo endobronchiálního sekretu byly hodnoceny denní záznamy, radiologické a laboratorní vyšetření. Taktéž byly prováděna post infekční sérologická testování nemocných. Všechna tato stanovení a vyšetření byla prováděna jako součást běžné klinické praxe.

Výsledky

Soubor nemocných

Většina pacientů (14/17) měla osobní anamnézu interních onemocnění. Sedm pacientů trpělo chronickým plicním onemocněním, jako je chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) nebo astma bronchiale. Tři nemocní neměli žádnou vysledovatelnou anamnézu interních chorob. Průměrný věk našich pacientů činil 41,6 (s rozpětím 18–73) roku. Jedna nemocná byla současně těhotná a jedna k nám byla přeložena již zaintubována po provedení císařského řezu indikovaného pro dechovou tíseň rodičky. Pouze 2 nemocní byli starší 65 let. Většina (82,3%) pacientů s H1N1 byla přijata na ICU do 48 hod od prezentace svých příznaků v nemocnici. Všichni pacienti si stěžovali

na příznaky chřipkového onemocnění. Teplotu vyšší než 37 °C mělo 14 ze 17 nemocných, 8 z nemocných bylo febrilních (> 38,5 °C). Při přijetí byla většina pacientů normotenzních a nevyžadovali podporu oběhu vazopresory nebo inotropiky. Tachykardie (> 100/min) byla přítomna u 15 pacientů. Až na jednoho pacienta měli všichni nemocní dechovou tíseň a prezentovali se s periferní saturací kyslíkem mezi 72 a 96%.

Laboratorní výsledky

Zánětlivé ukazatele

Při příjmu na ICU měli všichni pacienti značně zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP). Fyziologický počet bílých krvinek byl pozorován u 70% nemocných (12/17). Lymfopenie (od 0,2 do 0,7 × 10⁹/l) byla zastižena u 8 pacientů. Hodnoty prokalcitoninu (PCT) byly zvýšeny u 13 případů, což poukazuje na možnost souběhu bakteriální infekce či možnost bakteriální superinfekce (tab. 1).

Jaterní testy, renální testy a kreatinikáza

Elevace aminotransamináz byla pozorována u 10 nemocných s ALT > 35 U/l a AST > 52 U/l (tab. 1). U 2 pacientů byl pozorován izolovaný vzestup hodnot ALT. U 5 pacientů byly naměřeny vyšší hodnoty kreatininu a urey. Kreatinikáza byla změřena u 7 nemocných při příjmu na ICU. U 5 nemocných byly pozorovány vyšší hladiny (průměrně 982 U/l) (tab. 1).

Mikrobiologické výsledky

Většina mikrobiologických kultur při příjmu byla negativní: celkem bylo odebráno 12 vzorků z bronchioalveolárních laváží (BAL), 10 sad hemokultur a 8 kultivací moči. U dvou nemocných byl pozitivní nález *Streptococcus pneumoniae*, jeden měl pozitivní antigen pneumokoka v moči a druhý měl pozitivní antigen pneumokoka v BAL-u. U jednoho pacienta došlo k pomnožení *Staphylococcus aureus* senzitivního na metilicilin v BAL-u.

RTG nálezy: snímky plic

Časné nálezy na snímcích plic byly reprezentovány skvrnitými alveolárními zastřeny u 65% pacientů anebo nálezem konsolidace plic u 23% pacientů v den příjmu na ICU (obr. 1).

Antivirotika a antibiotika

Oseltamivir byl podáván pacientům, kteří byli přijati do nemocnice do 72 hod od začátku příznaků. První dávka byla ordinována na ICU u 14 ze 17 nemocných. Antibiotika pak byla podávána u 94,1% přijatých. Většina pacientů byla léčena kombinací ceftriaxonu (12) s azithromycinem (11), roxitromycinem (3), kombinací gentamicinu s timentinem (4). Další antibiotika byla ordinována v několika případech v pozdějším průběhu onemocnění. Intravenózní kortikoidy byly podány 12 pacientům, z toho z části pro exacerbaci COPD.

Klinický průběh

Dechové selhání vyžadující umělou plicní ventilaci (UPV) bylo zaznamenáno u 16 nemocných (94,1%). Intubováno a napojeno na UPV bylo 14 pacientů a 2 byli léčeni neinvazivní UPV. Ti, kteří vyžadovali UPV, měli často potřebu vyšších hodnot pozitivního přetlaku na konci expirace (PEEP) k udržení adekvátní oxygenace. Plicní poddajnost byla typicky jen mírně snížena, k významnému poklesu compliance plic došlo pouze při současném tekutinovém přetížení spojeném s oligurickým selháním ledvin.

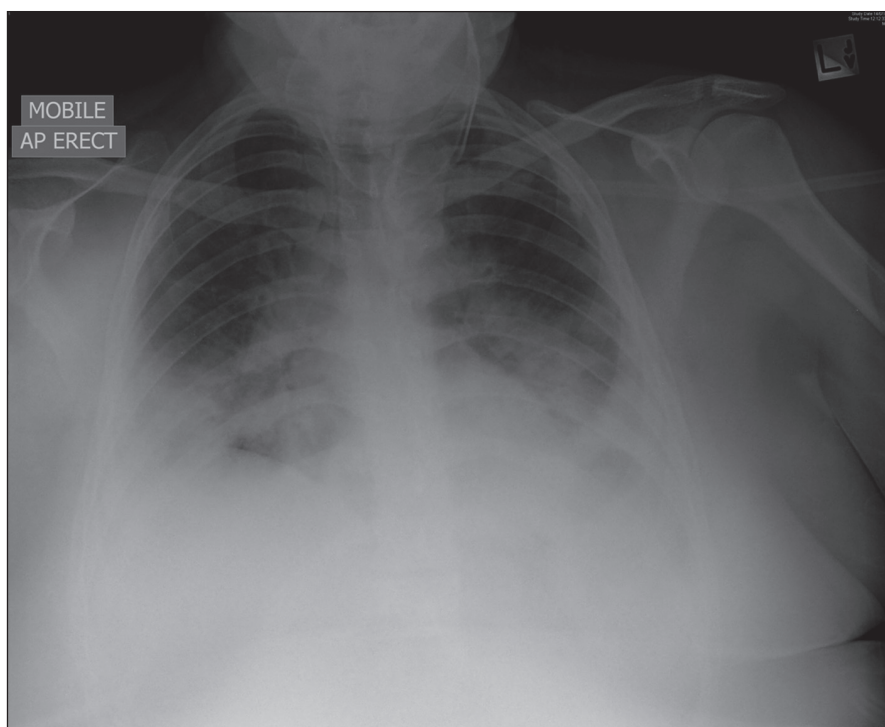
Intubovaní nemocní s intersticiální pneumonií/syndromem akutního respiračního selhání (ALI/ARDS) vyžadovali hlubokou úroveň sedace a svalové relaxace pro časté epizody kašle následované těžkými desaturacemi periferní krve kyslíkem pod 80%. Žádný z našich pacientů nebyl ventilován v pronační poloze, i když byly popsány pozitivní výsledky tohoto opatření [2,3].

Průměrná doba trvání léčby na ICU byla 12,3 dne a celkové hospitalizace 17,6 dne. U 10 nemocných v souboru došlo k rozvoji dalších komplikací, jako jsou akutní selhání ledvin, delirium, žilní trombóza a polymyoneuropatie kriticky nemocných. Noradrenalin jako vazopresor pro podporu oběhu bylo nutné použít u 8 pacientů. Delirium bylo charakterizováno epizodami agitace a autonomní nestability a často vyžadovalo léčebnou intervenci. V léčbě deliria byla nejčastěji ordinována farmaka dexmedetomidin a quetiapin. Celková mortalita na H1N1 byla na naší jednotce 12,5% (2/17), což bylo v souladu s obvyklou mortalitou všech našich ICU pacientů. Příčina smrti u našich 2 pacientů nebyla ve vztahu s hypoxemickým respiračním selháním. Jeden nemocný zemřel na hypoxické postižení mozku po kardiopulmocerebrální resuscitaci a jeden na krvácení do mozku.

Epidemiologická opatření

Veškerý personál ICU a rodinní příslušníci (návštěvy byly povoleny jen nejbližším členům rodiny) používali osobní ochranné bariérové pomůcky jako rukavice, jednorázové nepropustné pláště, brýle a ochranné roušky typu N95, pokud se přibližovali k pacientovi s podezřením či prokázanou H1N1 na vzdálenost menší než 2 m.

Pokusili jsme se nemocné s potenciální infekcí H1N1 soustředit do jedné části ICU, nicméně tato část nebyla od zbylé zcela oddělena. Ti nemocní, kteří byli již po 5 dnech terapie oseltamivirem shledáni jako neinfekční, byli z této vyhrazené části přemístováni. Všechny výdechové části okruhů venti-



Obr. 1. Typický snímek plic pořízený mobilním RTG přístrojem.

látorů byly opatřeny antivirovými filtry. Péče o pacienty, kteří vyžadovali jen neinvazivní UPV, se v žádném aspektu neodlišovala od ostatních nemocných vyžadujících UPV, ale bylo obzvláště dbáno na správné používání osobních bariérových opatření. Stejně jako při rozpojování dýchacích okruhů a odsávání u intubovaných pacientů.

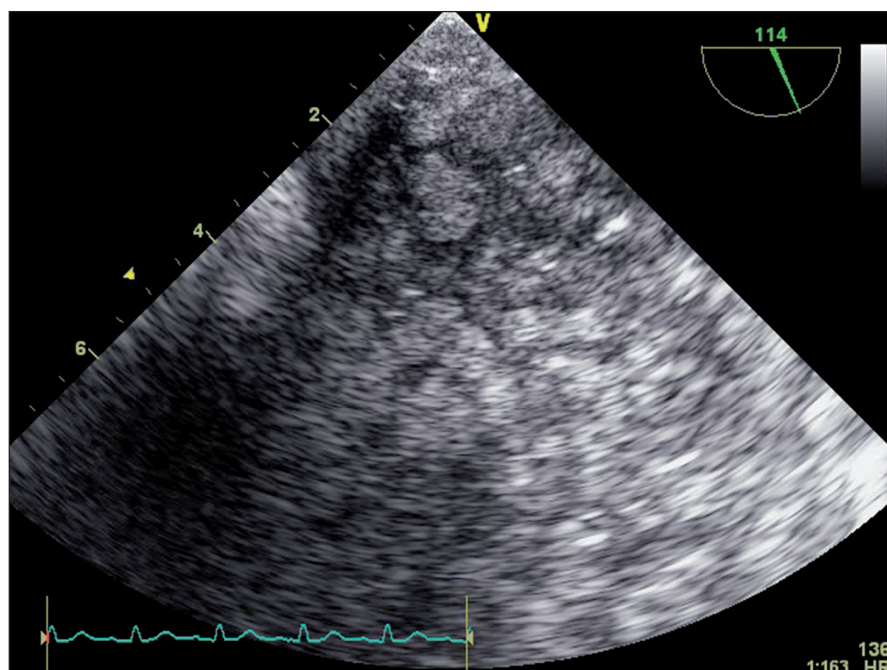
Diskuze

Naše data z Nepean Hospital odpovídají rozsáhlejší databázím obsahujícím většinu ICU v Austrálii a na Novém Zélandu. Shodují se především v tom, že ICU pacienti postižení infekcí H1N1 jsou mladší než nemocní s onemocněním obvyklou sezónní chřipkovou epidemií. Průměrný věk hospitalizovaných v Nepean ICU byl 41,6 let. Oproti národní databázi však v Nepean ICU bylo pozorováno vyšší procento pacientů vyžadujících UPV, což činilo 94% (16/17) v porovnání s 64% v ostatních ICU. Celková doba strávená na ICU byla v průměru 12,3 dne, což je jen o 5 dní méně, než je průměrná celková doba hospitalizace u těchto pacientů. Tento výsledek naznačuje, že zotavení nemocných přeživších infekci H1N1 je vcelku

rychlé. Někteří nemocní vykazovali významné známky celkové nestability, pro jejich přežití se jeví jako nezbytná časná a agresivní úvodní léčebná opatření. Tyto nestabilní nemocné je nezbytné přijmout na ICU již v časně fázi onemocnění.

Případy 2 našich nemocných ilustrují potřeby zvláštních metod ventilace, jako je použití vysokofrekvenční oscilace (HFOV) a zároveň demonstrují možné použití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).

Prvním nemocnou je 27letá žena, která navštívila periferní nemocnici 2krát za sebou s příznaky respiračního infektu. Tato nemocná byla morbidně obézní (170 kg), byla v dětství léčena pro astma a v současnosti byla kuřačka cigaret. Pro diagnózu infektu ji byl ordinován amoxicillin a roxitromycin. Při příjezdu na emergency nemocnice Nepean byla tachypnoická s dechovou frekvencí přes 40 dechů za minutu, byla letargická a febrilní s periferní cyanózou. V analýze krevních plynů byla zastižena kompenzovaná metabolická acidóza s pH 7,34 a excesem bazí -9 mmol/l. PaCO₂ bylo 3,1 kPa a PaO₂ 6,3 kPa (meze pH 7,35–7,45;



Obr. 2. Hustě konzolidovaná tkáň plic zobrazená při transezofageálním ultrazvuku v průběhu kanylace pro ECMO.

BE $\pm$ 2,5 mmol/l; PaO₂ 9,8–14,2 kPa; PaCO₂ 4,8–5,8 kPa) při oxygenoterapii 15/l.min⁻¹ maskou s kyslíkovým rezervoárem. Byla neutropenická s celkovým počtem leukocytů $2,2 \times 10^9$ /l a měla jen mírný vzestup aminotransamináz (ALT 76 U/l, AST 300 U/l). Tato nemocná byla intubována na emergency a přeložena na ICU. V jejím případě se jednalo o extrémně obtížnou UPV v průběhu následujících 2 dnů i přes používání svalové relaxace a oxidu dusnatého. V průběhu 2. dne po přijetí rozvinula anurické selhání ledvin, které vyžadovalo kontinuální náhradu jejich funkce. Čtvrtý den hospitalizace byla nabídnuta pro ECMO a za pomoci specializovaného externího týmu byla zahájena ECMO na naší ICU před tím, než byla nemocná transportována na ECMO jednotku. Samotná ECMO však nebyla schopna zajistit adekvátní podporu nemocné a bylo nutné kombinovat ECMO/HFOV. Tato nemocná

přežila po dlouhodobé, 7 týdnů trvající hospitalizaci (obr. 2).

Druhá pacientka navštívila periferní nemocnici pro 9 dní trvající chřipkové příznaky a produktivní kašel, kdy byla postupně přeléčena dvěma antibiotiky. Při příjmu do nemocnice Nepean byla zpočátku hemodynamicky stabilní a s dobrou saturací kyslíkem (> 90%). Následně byla zahájena terapie intravenózními antibiotiky a oseltamivirem. Nicméně v průběhu 12 hod od přijetí se její stav rychle zhoršoval a nemocná byla přeložena na ICU. Při vstupu na ICU byly její pH 7,47; PaCO₂ 4,7 kPa a PaO₂ 7,4 kPa. Nemocná byla intubovaná a péče o ni vyžadovala vysoké dávky sedace a svalové relaxace. V průběhu prvních 24 hod UPV docházelo k významnému zhoršování ventilace. Za pomoci konvenční UPV nebylo dosaženo uspokojivé oxygenace a celkem již 48 hod od přijetí do nemocnice byla zahájena HFOV. U nemocné stav

dále neprogredoval a nebylo nutné zahajovat ECMO. Tato pacientka rovněž přežila tuto těžkou formu infekce H1N1 a mohla být propuštěna domů.

Shrnutí

Data prezentovaného souboru případů s H1N1 infekcí pozitivních nemocných přijatých na terciární jednotku intenzivní péče ze Západní Sydney mohou pomoci evropským lékařům v průběhu zimy roku 2009 efektivně diagnostikovat a pečovat o nemocné s H1N1 infekcí na jednotkách intenzivní péče. Klademe především důraz na potřebu dobře organizovaného multidisciplinárního přístupu k diagnostice H1N1 za pomoci PCR. U intubovaných nemocných tato diagnostika vyžaduje necílený, hluboký BAL i v případě, kdy úvodní stěry z nosohltanu mohou být (falešně) negativní. Je však možné, že klinické i epidemiologické vlastnosti pandemické chřipky H1N1 se mohou v budoucnu měnit v závislosti na mutaci viru a za situace současných očkovacích programů.

Literatura

1. ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *New Engl J Med* 2009; 361: 1–10.
2. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamoni D, Ponce de Leon S et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680–689.
3. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: E1–E8.

MUDr. Marek Nalos
www.nepean.med.usyd.edu.au
e-mail: mareknalos@gmail.com

Doručeno do redakce: 8. 11. 2009
Přijato pro recenzi: 11. 11. 2009