

PROFILAKTYKA, DIAGNOSTYKA I TERAPIA ZAKAŻEŃ WIRUSEM GRYPY NA TERENIE PLACÓWEK SŁUŻBY ZDROWIA

dr n. med. Tomasz Ozorowski

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. o zdr. Aleksandra Mączyńska

Szpital Uniwersytecki w Galway, Saolta University Health Care Group

lek. Grzegorz Dubiel

Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

dr n. med. Weronika Rymer

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych

Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zakażenia szpitalne wirusem grypy mogą być istotnym powikłaniem hospitalizacji w okresie jego sezonowego występowania. Przenoszeniu wirusa sprzyja zagęszczenie pacjentów, brak szybkiej i skutecznej diagnostyki zakażenia, ograniczenia w możliwości izolacji chorych oraz bardzo niski poziom szczepień wśród personelu medycznego. Zarówno pacjenci, osoby odwiedzające jak i chory personel medyczny może stanowić źródło zakażeń, które w sprzyjających okolicznościach może przybrać charakter epidemicznego rozprzestrzeniania się w oddziale [1]. Personel medyczny jest w szczególności narażony na zakażenie i może stanowić źródło zakażenia nie odstępując od pracy ze względu na mało nasilone objawy grypy lub z powodu niedoborów kadrowych [2]. Ryzyko transmisji patogenu w kontakcie między chorym pacjentem lub personelem może sięgać 50% [3]. Szpitalne zakażenia powodowane przez wirusa grypy występują u pacjentów szczególnie podatnych na ciężki przebieg choroby. Szpitalne zakażenie może skutkować wystąpieniem niewydolności oddechowej i wiąże się z wyższą śmiertelnością niż w przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy nabytej poza szpitalem oraz znacznym wydłużeniem hospitalizacji [4].

Zapobieganie szpitalnym zakażeniom powodowanym przez wirus grypy opiera się na skoordynowanych działaniach wielomodułowych, które mogą zapobiegać 40% zakażeń [5]. Do najskuteczniejszych działań profilaktycznych należą: przestrzeganie higieny rąk, szczepienia ochronne personelu medycznego, szczepienie pacjentów przed przyjęciem lub na początku hospitalizacji, izolacja pacjentów, leczenie antywirusowe oraz stosowanie masek ochronnych [5].

Zapobieganie transmisji wirusa grypy w szpitalu powinno opierać się na następujących działaniach:

1. Szczepienia personelu medycznego przeciw grypie
2. Zachęcanie do szczepień pacjentów przed planowanym przyjęciem do szpitala w sezonie grypowym oraz zalecanie szczepień w wypisowej karcie informacyjnej, u osób u których występuje do tego wskazanie
3. Dostęp do informacji o rozpoczęciu i zakończeniu sezonu grypowego w regionie
4. Identyfikacja podejrzeń grypy przy planowych i ostrych przyjęciach do szpitala
5. Dostęp do szybkiej i wiarygodnej diagnostyki
6. Izolacja chorych na grypę
7. Terapeutyczne i profilaktyczne podawanie inhibitorów neuraminidazy
8. Odstępowanie od pracy personelu z objawami grypy
9. Ograniczenia odwiedzin dla osób z objawami infekcji dróg oddechowych

Zespół kontroli zakażeń szpitalnych powinien identyfikować utrudnienia w optymalnym stosowaniu działań zapobiegawczych.

Okres inkubacji

- Okres inkubacji, rozumiany jako okres od kontaktu z chorym do pojawienia się pierwszych objawów:
 - dla wirusa typu A wynosi średnio 1,4 dnia; u 5% objawy pojawiają się w ciągu 0,7 dnia a u 95% w ciągu 2,8 dni [6],
 - dla wirusa typu B wynosi średnio 0,6 dnia; u 5% objawy pojawiają się w ciągu 0,3 dnia a u 95% w ciągu 1,1 dnia [6].

Okres zakaźności

- Wydalanie wirusa jest stwierdzone 24-48 godz. przed wystąpieniem pierwszych objawów zakażenia, jednakże w bardzo niewielkim stężeniu i zakaźność w tym okresie najprawdopodobniej jest niewielka.
- Okres maksymalnej zakaźności: pierwsze trzy doby od początku wystąpienia objawów [7].
- Okres zakaźności najczęściej ustępuje w ciągu 7 dni w niepowikłanych zakażeniach [8,9].
- Wydłużenie okresu wydalania wirusa może być stwierdzone u następujących pacjentów:
 - z ciężkim przebiegiem grypy, wymagający hospitalizacji: wydalanie wirusa typu A w 7 dobie objawów jest stwierdzone u ok. 60% chorych, dla wirusa typu B wynosi 70% [10],
 - w zaawansowanym wieku, z chorobami towarzyszącymi, przyjmujących leki sterydowe [10],
 - u małych dzieci wydalanie wirusa może wynosić do 10 dni [7],
 - pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności związanymi z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego: wydalanie wirusa trwa średnio 19 dni [11].
- Zastosowanie oseltamiwru w ciągu pierwszych 4 dni trwania objawów, znacząco skraca czas wydalania wirusa. U pacjentów leczonych w szpitalu z ciężkim przebiegiem grypy, podanie oseltamiwru w pierwszych dwóch dobach występowania objawów powoduje spadek odsetka osób wydalających wirusa w 7 dobie z 57% do 13%, a podanie leku w ciągu pierwszych 3-4 dni do 35% [10,12].

Transmisja wirusa grypy

- Droga kropelkowa: podstawowa droga transmisji na odległość do 1 m od osoby chorej, poprzez kaszel, nieżyt nosa, mowę.
- Droga kontaktowa: poprzez ręce zanieczyszczone wydzieliną chorego i autoinokulację na błony śluzowe dróg oddechowych, znaczenie tej drogi transmisji nie jest jasne, jednakże nie może być wykluczone.
- Droga oddechowa: najprawdopodobniej możliwa na większą odległość podczas stosowania zabiegów generujących powstawanie aerozoli [13-16].

Obraz kliniczny

- Typowy obraz kliniczny: nagły początek, gorączka (37,8-40°C), bóle głowy, bóle mięśniowe, osłabienie oraz objawy ze strony układu oddechowego: kaszel, objawy zapalenia gardła, nieżyt nosa [17,18].
- Nasilenie objawów do silnie zaznaczonych objawów ogólnych bez cech zakażenia układu oddechowego.
- U osób starszych może dominować brak łaknienia, osłabienie, zaburzenia równowagi bez cech zakażenia układu oddechowego.
- U dzieci: gorączka może być wyższa, u 10-20% występują wymioty i/lub biegunka.

Pacjenci z ciężką gripą wymagający hospitalizacji

- W większości przypadków (60%) stwierdzane są choroby przewlekłe.
- U ¼ pacjentów obecne są powikłania grypy: zapalenie płuc, zaostrzenie POCHP oraz astmy, powikłania kardiologiczne, głównie niewydolność krążenia, ostry zespół wieńcowy i migotanie przedsionków.
- Śmiertelność: ok. 5%, średni czas od przyjęcia do zgonu wynosi 7 dni.
- Tlenoterapia wymagana jest u połowy pacjentów (19).

Pacjenci z gripą w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym

- Zastosowanie następujących kryteriów: temperatura >37,8°C oraz obecność kaszlu lub zapalenia gardła w okresie sezonowych zachorowań na gripę charakteryzuje czułość zaledwie 36% i specyficzność 78% w grupie chorych pojawiających się w SOR [20].
- Wielu pacjentów zakażonych wirusem grypy jest przyjmowanych z innych przyczyn, głównie niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności krążenia.
- Badania CRP, poziomu leukocytów, obecność nacieków w badaniu radiologicznym płuc nie pomagają różnicować grypy z innymi zakażeniami układu oddechowego [21].

Pacjenci z gripą przyjmowani do Oddziału Intensywnej Terapii

- Objawy zapalenia płuc lub innej infekcji dróg oddechowych w sezonie grypowym mogą wskazywać na zakażenie wirusem grypy [22].
- Objawy u pacjentów przyjmowanych do OIT z potwierdzeniem grypy na próbie 126 pacjentów [23]:
 - średnia temperatura: grypa typu A 37,1°C (36,4-37,7), grypa typu B 36,7°C (36,1-37,8), grypa typu AH1N1 37,7°C (37,3-38,2),
 - objawy oddechowe występują u ponad 90% chorych,

- rozpoznanie zakażenia układu oddechowego jest stawiane u ok. 40% chorych.
- Wartość markerów zapalnych przy przyjęciu:
 - WBC 6,9 (4,1-12,5) x 10⁹/L,
 - poziom CRP 109 (29-200) mg/dL [23].
- Badania radiologiczne
 - zapalenie płuc stwierdzone jest w badaniu radiologicznym u 69-88% chorych, z tego zmiany obustronne u 94% [23],
 - najczęściej stwierdzone odchylenia w tomografii komputerowej: obraz mlecznej szyby (89%), zagęszczenia (89%) z tego obustronne zagęszczenia u 94% [24].

Obraz kliniczny u noworodków

- Główne objawy to tachypnoe, wzrost ilości wydzieliny, bezdech, gorączka, rzężenia. Stwierdza się desaturację.
- Obraz kliniczny sprawia trudności w różnicowaniu z sepsą [25,26].

Diagnostyka laboratoryjna grypy

Szybkie testy wykrywające obecność antygeny wirusa grypy dostarczają wynik w ciągu 10-15 minut. Testy charakteryzuje bardzo wysoka swoistość ok.98% i niska czułość ok. 54% dla wirusa typu A i 53% dla wirusa typu B, czułość szybko spada z czasem trwania objawów [27].

Badania genetyczne w oparciu o metodę RT-PCR są uznane za metodę najbardziej czułą, różnicującą między typami i podtypami wirusa. Wykonanie badania w laboratorium zajmuje ok 1-8 godzin, natomiast jego istotną wadą jest brak możliwości szybkiego zastosowania przy przyjęciu pacjenta do szpitala.

Szybkie badania genetyczne tzw. „point of care”, opierające się na wykrywaniu RNA, umożliwiają wykrycie wirusa grypy w ciągu 30 minut i ponadto mogą być zastosowane w takich miejscach jak Izba Przyjęć czy Szpitalny Oddział Ratunkowy. W tych sytuacjach już przy przyjęciu do szpitala może być postawiona właściwa diagnoza a pacjent z grypą od samego początku może być izolowany. W porównaniu z testami RT-PCR czułość szybkich testów genetycznych wynosi 95% [27].

Wskazania do wykonania badań diagnostycznych u pacjentów przyjmowanych do szpitala i/lub podanych hospitalizacji [28]

- W trakcie sezonu grypowego:
 - badanie powinno zostać wykonane u wszystkich pacjentów wymagających hospitalizacji z ostrym schorzeniem układu oddechowego, w tym zapaleniem płuc, niezależnie od obecności gorączki,
 - badanie powinno być wykonane u wszystkich pacjentów przyjmowanych od szpitala z powodu zaostrzenia przewlekłego schorzenia układu oddechowo-krążeniowego (POChP, astma, choroba wieńcowa, niewydolność serca), gdyż grypa może być przyczyną ich zaostrzeń,
 - badanie powinno zostać wykonane przy przyjęciu u wszystkich pacjentów z niedoborami odporności lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań, u których stwierdzone są ostre objawy oddechowe, niezależnie od obecności gorączki,
 - badanie powinno zostać wykonane u wszystkich hospitalizowanych pacjentów, u których w trakcie leczenia w szpitalu wystąpiły ostre objawy oddechowe niezależnie od obecności gorączki lub niewydolność oddechowa bez innej uchwytnej przyczyny.
- W okresie poza sezonem grypowym:
 - badanie powinno zostać wykonane u wszystkich przyjmowanych pacjentów z ostrym schorzeniem oddechowym niezależnie od obecności gorączki, u których stwierdzono związek epidemiologiczny z osobą chorą na grypę, u których objawy oddechowe wystąpiły w trakcie obecności ogniska epidemicznego, lub które podróżowały w obszary o nieznannej aktywności grypy,
 - wykonanie badania powinno zostać rozważone u pacjentów z ostrym schorzeniem układu oddechowego, przebiegającym z gorączką, zwłaszcza dzieci i dorosłych z niedoborami odporności lub wysokiego ryzyka powikłań, kiedy wynik badania może wpłynąć na leczenie lub podawanie chemioprophylaktyki u osób wysokiego ryzyka powikłań przebywających w kontakcie domowym.

Wybór metody diagnostycznej

- U hospitalizowanych pacjentów należy stosować metody genetyczne ze względu na wyższą czułość badania.
- Badania genetyczne typu multiplex, obejmujące wirusa grypy, należy stosować u pacjentów z niedoborami odporności ze względu na częstą obecność koinfekcji.
- Szybkie testy immunologiczne, wykrywające antygen wirusa grypy, nie powinny być stosowane u hospitalizowanych pacjentów, z wyjątkiem sytuacji, w których szybkie badania genetyczne nie są dostępne, jednakże w tych sytuacjach ujemny wynik badania powinien zostać zweryfikowany badaniem genetycznym [28].

Pobranie materiału na badanie genetyczne

- Pobranie materiału powinno odbywać się zgodnie z zaleceniem producenta testu.
- Pobranie materiału powinno odbywać się w ciągu 5 dni od wystąpienia pierwszych objawów (najlepiej w ciągu 48 godz.), po 5 dniach materiał może być pobrany u osób z utrzymującymi się lub pogarszającym się objawami, u małych dzieci i osób z niedoborami odporności [29].
- Rodzaj materiału [28]:
 - badanie materiału pobranego z nosogardła charakteryzuje się największą czułością,
 - wymaz z nosa i gardła pobrany równocześnie i umieszczony w tej samej próbówce jest metodą alternatywną,
 - u pacjentów OIT z cechami zapalenia płuc, należy pobierać aspirat tchawiczy lub popłuczyny oskrzelowe, pobieranie materiału jedynie z górnych dróg oddechowych charakteryzuje się mniejszą czułością [29] .

Optymalna diagnostyka zakażeń wirusowych układu oddechowego w szpitalu opiera się na:

- Uwzględnieniu specyfiki pacjentów hospitalizowanych w szpitalu.
- Organizacji pracy sprzyjającą szybkiemu uzyskaniu wyniku, który będzie wpływał na decyzje terapeutyczne i epidemiologiczne.
- Analizie kosztów diagnostyki w porównaniu do kosztów ponoszonych w związku z nierozpoznanem grypy przy przyjęciu, z uwzględnieniem niepotrzebnej antybiotykoterapii, przedłużenia czasu hospitalizacji, transmisją wirusa na innych pacjentów i personel [28,29,30,31].

Leczenie grypy przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy

- W leczeniu przyczynowym grypy stosowane są inhibitory neuraminidazy, z których w Polsce jest dostępny oseltamiwir [32].
- Dowody na skuteczność leczenia inhibitorami neuraminidazy w poszczególnych grupach chorych:
 - stosowanie leków przeciwwirusowych w grypie bez powikłań i u osób bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu może skracać czas trwania objawów o 0,5-1 dnia, powodując objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego (ryzyko wymiotów ok. 5% oraz nudności ok. 4%) Ryzyko wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych jako objawów ubocznych leczenia pozostaje nieokreślone [33,34],
 - stosowanie leków w grypie przebiegającej z powikłaniami, gdy wymagana jest hospitalizacja zmniejsza śmiertelność o 25% jeżeli leczenie jest wdrożone w ciągu 48 godz. od rozpoczęcia objawów; leczenie wdrażane powyżej 48 godz. od początku objawów, skutkowało zmniejszeniem śmiertelności jedynie w grupie chorych wymagających leczenia w oddziałach intensywnej terapii [35,36],

- o stosowanie leków u pacjentów z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu grypy: badania obserwacyjne bez randomizacji wskazują na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji o ok. 30%, zmniejszenie ryzyka zapaleń płuc oraz w wybranych grupach chorych zmniejszenie ryzyka zaostrzenia schorzeń kardiologicznych i neurologicznych [32].

Tabela 1. Klasyfikacja zakażeń powodowanych przez wirusa grypy [37,38]

Grypa niepowikłana	Grypa przebiegająca z objawami: gorączka, nieżyt nosa, objawy ogólne (ból głowy, osłabienie, bóle mięśniowe, bóle stawów) i możliwe objawy żołądkowo-jelitowe (dzieci)
Grypa powikłana	Zachorowanie wymagające hospitalizacji pacjenta i/lub objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych (hipoksemia, duszność, nacieki w badaniu radiologicznym płuc), objawy neurologiczne i/lub istotne dla zdrowia pogorszenie chorób przewlekłych
Grypa u pacjentów z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu	<p>Dzieci < 2 roku życia,</p> <p>Dorośli > 65 roku życia,</p> <p>Osoby z przewlekłymi schorzeniami płucnymi (w tym astma), kardiologicznymi (z wyjątkiem nadciśnienia), nerek, wątroby, hematologicznymi, metabolicznymi (w tym cukrzyca) oraz neurologicznymi,</p> <p>Osoby z niedoborami odporności,</p> <p>Kobiety w ciąży lub we wczesnym okresie po porodzie (w ciągu 2 tygodni od porodu),</p> <p>Osoby < 19 roku życia leczeni przewlekłe aspiryną lub innymi lekami zawierającymi salicylany,</p> <p>Rezydenci domów opieki długoterminowej,</p> <p>Osoby ze skrajną otyłością</p>

Leczenie grypy przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy jest zalecane u następujących pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem grypy:

- U osób hospitalizowanych.
- W przypadku ciężkiej, powikłanej lub progresywnej choroby.
- U osób z czynnikami ryzyka powikłań grypy [37,38,39].

Inne zasady leczenia grypy

- Leczenie u pozostałych osób, uprzednio zdrowych i bez czynników ryzyka powikłań grypy powinno być rozważone na podstawie indywidualnej oceny, jeżeli może być wdrożone w ciągu pierwszych 48 godz. od początku objawów.
- W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia grypy i wskazań do leczenia, powinno ono zostać wdrożone w ciągu pierwszych 48 godz. od wystąpienia objawów. Wdrożenie leczenia później niż 48 godz. trwania objawów może przynosić korzyści u ciężarnych, osób z ciężkim lub postępującym zakażeniem.
- Oczekiwanie na wynik badania nie powinno opóźniać wdrożenia leczenia.
- Wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie nie wyklucza zakażenia u pacjentów z objawami grypy.
- Nie należy stosować sterydoterapii jako wspomagające leczenie grypy i jej powikłań gdy nie zaistniały inne wskazania kliniczne [28].
- Nie należy stosować immunoglobuliny jako wspomagające leczenie grypy [28].

Tabela 2. Leczenie przy zastosowaniu osletamiwiru [28,39]

Czas leczenia	5 dni	<p>Wydłużenie leczenia powinno zostać rozważone u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których objawy zakażenia nie ustępują • u pacjentów z niedoborami odporności czas leczenia może być wydłużony bezpiecznie do 10 dni gdy zakażenie ma ciężki przebieg • gdy pacjent wymaga leczenia w oddziale intensywnej terapii, czas kuracji może być określany kliniczną odpowiedzią i kontrolnymi badaniami wirusologicznymi
Dawkowanie u osób dorosłych	75 mg co 12 godz.	<p>Brak badań wskazujących na wzrost skuteczności leczenia przy zastosowaniu większych dawek u pacjentów z niedoborami odporności.</p> <p>W badaniach obserwacyjnych nie wykazano przewagi podwojenia dawki u pacjentów oddziałów intensywnej terapii [40].</p>
Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek	<p>Klirens kreatyniny w ml/min</p> <p>>60: bez modyfikacji</p> <p>30-60: 30 mg co 12 h</p> <p>10-30: 30 mg co 24 h</p> <p>Leczenie hemodializą:</p> <p>30 mg niezwłocznie i następnie 30 mg po każdej dializie przez 5 dni (zakładając przeprowadzenie trzech hemodializy w ciągu 5 dni</p>	<p>Ciągła terapia nerkozastępcza CRRT [41,42]:</p> <p>30 mg co 24 h przez 5 dni lub 75 mg co 48 h przez 5 dni</p>
Dawkowanie u dzieci [39]	<p>>40 kg: 75 mg co 12 h</p> <p>23-40 kg: 60 mg co 12 h</p> <p>15-23 kg: 45 mg co 12 h</p> <p>≤15 kg 30 mg co 12 h</p> <p>Niemowlęta w wieku 9-11 mies.: 3,5 mg/kg co 12 h</p> <p>Noworodki donoszone i niemowlęta w wieku 0-8 mies.: 3 mg/kg co 12 h</p>	<p>FDA (Food and Drug Administration) dopuszcza stosowanie w leczeniu grypy oseltamiwiru u dzieci od 2 tygodnia życia (w tym wcześniaków), korzyści przeważają potencjalne objawy uboczne leku.</p> <p>W Polsce lek zarejestrowany u dzieci powyżej 1 roku życia</p>

Profilaktyka poekspozycyjna przy zastosowaniu inhibitorów neuraminidazy

- Najlepszą metodą profilaktyki zakażeń grypy są coroczne szczepienia.
- W wybranych grupach osób należy rozważyć ściśle monitorowanie wystąpienia objawów i szybkie podanie leków jako alternatywa do wdrażania profilaktycznego podawania inhibitorów neuraminidazy.
- Stosowanie oseltamiwiru jako profilaktyka poekspozycyjna zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów grypy o 55%, jednakże zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych, wystąpienia bólów głowy, nudności oraz zaburzeń nerkowych [43].
- Stosowanie profilaktyczne inhibitorów neuraminidazy powinno zostać zawężone do ściśle określonych sytuacji:
 - jako jedno z działań wygaszania ogniska epidemicznego grypy w oddziale,
 - u wybranych osób, które przebywały w bliskim kontakcie z chorym i są narażone na ciężki przebieg grypy [44]; jako blisko kontakt należy uznać pacjentów przebywających w tej samej sali chorych oraz inne osoby prowadzący rozmowę twarzą w twarz, lub mające kontakt z wydzieliną z dróg oddechowych chorej osoby [45]; osoby narażone na ciekły przebieg grypy zostały określone w tabeli 1.
- W warunkach domowych profilaktyka poekspozycyjna powinna zostać wdrożona u dorosłych i dzieci ≥ 3 mies., u których stwierdzone są czynniki ryzyka ciężkiego i/lub powikłanego przebiegu grypy i które nie zostały wcześniej zaszczepione.
- Lek powinien być podany tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 48 godz. od ekspozycji; profilaktyka nie powinna być wdrażana gdy czas od ekspozycji jest dłuższy niż 48 godz.
- Czas podawania profilaktyki: przez czas trwania ekspozycji i do siedmiu dni od ostatniej ekspozycji [46]
- W warunkach szpitalnych:
 - w przypadku sporadycznego zachorowania pacjenci pozostający w kontakcie z chorym w tej samej sali powinny otrzymać profilaktykę poekspozycyjną,
 - profilaktyczne podawanie leku powinno zostać wdrożone u wszystkich pacjentów oddziału, w którym jest stwierdzone szpitalne ognisko epidemiczne; czas podawania oseltamiwiru w ognisku epidemicznym:
 - przez 7 dni od ostatniego dnia hospitalizacji u pacjentów wypisywanych do domu,
 - zlecenie profilaktyczne leków przeciw-wirusowych powinno trwać przez minimum 14 dni od rozpoznania ogniska epidemicznego i do 7 dni od początku objawów u ostatniego pacjenta z ogniska epidemicznego; podawanie leku jest niezależne od wcześniejszego szczepienia.

- Dawkowanie oseltamiwiru w profilaktyce:
 - osoby dorosłe: 75 co 24 godz.
 - kobiety w ciąży: 75 mg co 24 godz.
 - dzieci 23-40 kg: 60 mg co 24 godz.
 - dzieci 15-23 kg: 45 mg co 24 godz.
 - dzieci ≤ 15 kg: 30 mg co 24 godz.
 - niemowlęta 9-11 mies.: 3,5 mg/kg co 24 godz.
 - donoszone noworodki, niemowlęta 0-9 mies.:
 - 3mg/kg co 24 godz. u niemowląt ≥ 3 mies.
 - brak rekomendacji u niemowląt < 3 mies.; indywidualna ocena, brak badań potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność
 - dawkowanie profilaktyczne oseltamiwiru u pacjentów z niewydolnością nerek wg klirensu kreatyniny ml/min.:
 - >60 : bez modyfikacji
 - 30-60: 30 mg co 24 godz.
 - 10-30: 30 mg co 48 godz.
 - hemodializa: 30 mg niezwłocznie oraz po co drugiej dializie

Działania podejmowane w Izbie Przyjęć / Szpitalnym Oddziale Ratunkowym w okresach zwiększonych zachorowań na grypę

- W obszarach pierwszego kontaktu z pacjentem należy umieścić informacje dotyczące postępowania w przypadku objawów infekcji dróg oddechowych.
- Personel medyczny jest przeszkolony w zakresie udzielania pacjentowi porad właściwej higieny kaszlu, w tym konieczności osłonięcia ust i nosa w czasie kaszlu i kichania, oraz prowadzenia higieny rąk po kontakcie z wydzieliną z dróg oddechowych.
- Zapewnienie dostępu do masek chirurgicznych, bezdotykowych pojemników do usuwania zużytych chusteczek higienicznych.
- Zapewnienie dostępu do stanowiska dezynfekcji rąk.

Prowadzenie w okresie zwiększonych zachorowań na gripę aktywnego monitorowania objawów zakażenia dróg oddechowych u pacjentów i personelu medycznego

Aktywne monitorowanie oznacza:

- Kierowanie przez personel medyczny pytań do pacjentów, dotyczących występowania objawów wskazujących na gripę:
 - przy przyjęciu:
 - w szpitalu jest ustalony sposób komunikacji między biurem przyjęć a oddziałem w przypadku identyfikacji objawów wskazujących na gripę przy planowym przyjęciu pacjenta,
 - personel medyczny Izby Przyjęć/Szpitalnego Oddziału Ratunkowego prowadzi wstępną identyfikację objawów wskazujących na zakażenie wirusem grypy,
 - w trakcie hospitalizacji, we wszystkich oddziałach a co najmniej w oddziałach, w których stwierdzono ognisko epidemiczne, stan pacjentów jest codziennie weryfikowany w zakresie objawów wskazujących na gripę.
- Identyfikację personelu medycznego z objawami przy rozpoczynaniu pracy.

Postępowanie z pacjentami z podejrzeniem, lub potwierdzeniem grypy

Umieszczenie pacjenta

- Pacjent jest poddawany izolacji kropelkowej w osobnej sali [47].
- Zasady izolacji kropelkowej podane są w wytycznych SES i PSPE „Zalecenia izolacji chorych w trakcie hospitalizacji, 2017” (www.ses.edu.pl).
- Brak możliwości umieszczenia pacjenta w sali jednoosobowej:
 - kohortowanie pacjentów z gripą jest dopuszczone według wytycznych towarzystw [28,47],
 - izolacja stanowiskowa w sali wieloosobowej: brak dowodów na bezpieczeństwo w przypadku grypy; należy dopuszczać jedynie gdy brak innych możliwości, z zachowaniem odległości nie mniejszej niż 1-2 metry pomiędzy stanowiskami i stosowaniem przegrody /parawanu między stanowiskami [47].

Środki ochrony osobistej

- Jednorazowa maska chirurgiczna powinna być zakładana jeżeli kontakt z pacjentem będzie wynosił < 1 metra [48,49,50].
- Maski z filtrem FFP2/FFP3 (N95), są stosowane przy wykonywaniu procedur z wysokim ryzykiem powstania aerozolu, do których należą:

- intubacja/ ekstubacja,
 - manualna wentylacja,
 - nieinwazyjna wentylacja (np. BiPAP),
 - bronchoskopia,
 - założenie rurki tracheotomijnej.
- Nebulizacja i fizjoterapia oddechowa nie należy do procedur wysokiego ryzyka.
 - Procedury wysokiego ryzyka powstawania aerozolu
 - procedury te powinny być przeprowadzane u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem grypy, jeśli są one konieczne z medycznego punktu widzenia i nie można ich przełożyć,
 - w trakcie wykonywania procedur należy ograniczyć liczbę pracowników medycznych obecnych podczas zabiegu tylko do tych osób, które są niezbędne. Podobnie jak w przypadku wszystkich pracowników ochrony zdrowia, w szczególności pracownicy, którzy uczestniczą w procedurach z wysokim ryzykiem powstawania aerozoli powinni być zaszczepieni przeciwko grypie
 - procedury powinny być wykonywać w pomieszczeniach z ujemnym ciśnieniem, z 6-12-krotną wymianą powietrza i filtrem HEPA (w Polsce z reguły brak takich pomieszczeń),
 - środki ochrony osobistej, które należy stosować w trakcie wykonywania procedur z wysokim ryzykiem powstawania aerozolu to: maska FFP 2 lub FFP 3, fartuch z długim rękawem, okulary ochronne, rękawiczki.
 - po zakończeniu wykonywania procedury pokój powinien być umyty/zdezynfekowany .

Maski chirurgiczne i N95 ulegają zanieczyszczeniu wirusem grypy na zewnętrznych powierzchniach, muszą być traktowane jak jednorazowe, po ich zdjęciu należy przeprowadzić dezynfekcję rąk [51].

- Osoby odwiedzające: zalecane jest założenie maski chirurgicznej, jednakże w przypadku osób narażonych na wcześniejszy kontakt domowy z osobą chorą np. rodzic dziecka, można rozważyć rezygnację ze stosowania tych środków ochrony [52].

Postępowanie z pacjentem z gripą w oddziale intensywnej terapii

- Wybór materiału na badanie wirusologiczne:
 - jeżeli zakażenie obejmuje górne drogi oddechowe należy pobrać wymazy z nosogardła,
 - jeżeli zakażenie obejmuje dolne drogi oddechowych zalecane jest pobieranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego lub aspiratu tchawiczego.
- Rola badań kontrolnych: brak jest wystarczających danych, żeby na podstawie kontrolnych badań diagnostycznych oceniać skuteczność terapii lub oceniać konieczność izolacji chorego, jednakże ich wykonanie

może wspierać ocenę kliniczną skuteczności leczenia. Wykonanie badań może być rozważone w celu oceny wskazań do kontynuacji leczenia jeżeli brak jest poprawy lub stan pacjenta pogarsza się po 5 dniach.

- Leczenie:
 - na podstawie badań obserwacyjnych nie wykazano większej skuteczności podwojenia dawki oseltamiwiru,
 - optymalny czas leczenia nie został ustalony, powinien być oceniany indywidualnie. Wydłużenie leczenia do 10 dni może być rozważone u pacjentów w przypadku braku uzyskania wyraźnej poprawy i u osób z niedoborami odporności,
 - Stosowanie sterydów nie jest zalecane, ich stosowanie jest związane ze zwiększeniem śmiertelności.
- Umiejscowienie pacjenta
 - pacjent powinien być umieszczony w izolatce,
 - w przypadku braku możliwości leczenia pacjenta w sali jednoosobowej: odległość od następnego stanowiska powinna wynosić > 2 metry, oddzielona przesłoną, u pacjentów zaintubowanych należy stosować układ zamknięty do odsysania [40,53].

Personel medyczny z objawami infekcji dróg oddechowych w sezonie grypowym

W szpitalu jest ustalony sposób postępowania z personelem medycznym w przypadku stwierdzenia objawów wskazując na zakażenie wirusem grypy.

Personel medyczny z objawami gorączki i objawami ze strony układu oddechowego powinien być:

- Poinformowany, aby nie zgłaszać się do pracy lub jeśli jest w pracy, aby nie wykonywał działań związanych z opieką nad pacjentem oraz zakładał maskę chirurgiczną w kontakcie z innymi osobami i przed opuszczeniem pracy.
- Wyłączony z pracy przez co najmniej 24 godzin od momentu ustąpienia gorączki (bez stosowania leków przeciwgorączkowych).
- W przypadku opieki nad pacjentami w środowisku izolacji ochronnej, szczególnie na oddziałach przeszczepów, hematologicznych, personel medyczny powinien być wyłączony z pracy przez 7 dni od momentu wystąpienia objawów choroby lub 24 godzin po ustąpieniu gorączki i objawów oddechowych .

Podawanie profilaktycznie inhibitorów neuraminidazy personelowi po ekspozycji:

- Należy zachęcać personel do szczepienia przeciwko grypie nawet w okresie epidemicznych zachorowań.
- Podawanie profilaktyczne leku jest zalecane u osób podatnych na ciężki przebieg grypy i w przypadku rozpoznania w oddziale ogniska epidemicznego.
- Działania uboczne oseltamiwiru są zgłaszane przez 22% personelu, głównie ze strony przewodu pokarmowego, objawy uogólnionej lub zlokalizowanej choroby, zaburzeń ze strony centralnego układu nerwowego [54].

Postępowanie w trakcie wystąpienia ogniska epidemicznego grypy [28]

- Aktywny nadzór nad nowymi przypadkami powinien zostać wdrożony tak szybko, jak to możliwe, gdy został zidentyfikowany jeden przypadek grypy potwierdzony laboratoryjnie będący zakażeniem szpitalnym.
- Jeśli w ciągu 72 godzin zostaną stwierdzone 2 przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie, u pacjentów na tym samym oddziale, należy rozpoznać ognisko epidemiczne i wprowadzić tak szybko, jak to jest możliwe środki zapobiegawcze, w tym profilaktykę antywirusową pacjentów z kontaktu oraz aktywny nadzór nad występowaniem nowych przypadków.
- Po wykryciu ogniska epidemicznego grypy, badania w kierunku grypy powinny być wykonane u każdego pacjenta, u którego występuje jeden lub kilka ostrych objawów oddechowych, niezależnie od wystąpienia gorączki, lub dowolnymi z następujących objawów bez objawów oddechowych: wzrost lub spadek temperatury, zmiana zachowania.
- W trakcie trwania ogniska epidemicznego, empiryczne leczenie przeciwwirusowe należy podać jak najszybciej każdemu pacjentowi z podejrzeniem grypy, nie czekając na wyniki badań diagnostycznych.
- **Profilaktyka antywirusowa** powinna być podawana tak szybko, jak to jest możliwe, wszystkim narażonym pacjentom, u których nie występuje podejrzenie lub potwierdzenie laboratoryjne grypy, niezależnie od historii szczepień przeciwko grypie.
 - Można rozważyć podanie profilaktyki nieszczepionemu personelowi, zwłaszcza pracownikom, u których profilaktyka może być wskazana z powodu występowania chorób przewlekłych u nich lub członków rodziny z którymi razem mieszkają.
 - Można rozważyć podanie profilaktyki przeciwwirusowej u pracowników szczepionych przeciwko grypie, gdy czas pomiędzy szczepieniem a narażeniem był krótszy niż 14 dni.
 - Można rozważyć podanie profilaktyki przeciwwirusowej wszystkim narażonym pracownikom bez względu na szczepienie, aby zmniejszyć ryzyko niedoboru personelu w oddziałach, w których występuje ograniczona ilość personelu.
- **Wdrożenie środków ostrożności w trakcie ogniska epidemicznego grypy**
 - Należy rozważyć wstrzymanie przyjęć nowych pacjentów do oddziału.
 - W przypadku nie wystarczającej ilości izolatek, pacjentów z tym samym typem grypy można kohortować.
 - Na drzwiach wejściowych do oddziału należy umieścić informację o ograniczeniu odwiedzin.
 - Należy ograniczyć możliwość pracy personelu z oddziału objętego ogniskiem grypy na innych oddziałach.
 - Ognisko grypy można uznać za wygaszone, jeśli nie pojawiły się nowe przypadki zachorowań po 8 dniach od wystąpienia objawów u ostatniego pacjenta.

Szczepienie personelu medycznego

- Osoby zatrudnione w placówkach medycznych, z racji częstego kontaktu z osobami chorującymi na grypę, są populacją obarczoną wyższym ryzykiem zakażenia. Potwierdziły to wyniki metaanalizy poświęconej zachorowaniom na grypę pracowników medycznych w czasie epidemii w 2009 r. Stwierdzono, że w tym czasie szansa zachorowania osoby zatrudnionej w placówce medycznej była dwukrotnie wyższa w porównaniu do grupy porównywanej (w grupie lekarzy i pielęgniarek pięć razy wyższa) [55].
- Zakażenia wirusem grypy personelu szpitalnego (zarówno objawowe jak i bezobjawowe) stanowią istotny czynnik zakażeń szpitalnych pacjentów. Stwierdzono, że chorujący pracownicy często kontynuują pracę zwiększając ryzyko transmisji wirusa na pacjentów i współpracowników. Uważa się, że prowadzenie szczepień przeciw grypie wśród personelu medycznego wpływa na zmniejszenie zapadalności i śmiertelności hospitalizowanych pacjentów oraz poprawia ich bezpieczeństwo w czasie pobytu w szpitalu. Amerykańskie Krajowe Forum Jakości (*National Quality Forum*, NQF) zalicza szczepienie przeciw grypie pracowników medycznych do listy 30 praktyk poprawiających bezpieczeństwo chorych [56].
- Cele szczepienia przeciw grypie personelu medycznego i innych osób zatrudnionych w placówkach służby zdrowia:
 - ochrona pacjentów przed transmisją wirusa od zakażonego pracownika (profilaktyka zakażeń szpitalnych); dotyczy przede wszystkim osób mających zawodowy kontakt z pacjentami o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu grypy (osoby starsze, dzieci poniżej 2 r.ż., osoby z upośledzoną odpornością, leczeni w OIT),
 - ochrona pracownika przed zakażeniem w przypadku kontaktu z chorym na grypę,
 - zmniejszenie absencji personelu w okresie grypowym.
- Szczepienia są zalecane również personelowi administracyjnemu oraz uczniom i studentom odbywającym zajęcia i praktyki w placówkach medycznych.
- Skuteczność szczepienia
 - Wykazano wysoką skuteczność szczepień prowadzonych w grupie pracowników medycznych (70,5-90,5%). Ta metoda profilaktyki pozwala na zmniejszenie liczby zarówno zakażeń objawowych jak i tych przebiegających bez objawów klinicznych [57,58,59,60,61,62]. Odpowiedź na szczepienie jest słabsza u osób w stanie immunosupresji.
- Schemat szczepienia
 - Ze względu na pojawianie się nowych wariantów grypy A (efekt przesunięcia antygenowego), szczepienie powtarzane jest co roku. W Polsce dostępne są jedynie preparaty inaktywowane (*inactivated influenza vaccine – IIV*), zawierające fragmenty wirusa grypy (preparaty typu „split”) lub same antygeny powierzchniowe wirusa (preparaty typu „subunit”). Skład szczepionki dla północnej półkuli co roku jest ustalany i zalecany przez Światową Organizację Zdrowia. W sezonie 2018/2019 dostępne są w Polsce szczepionki czterowalentne zawierające antygeny dwóch szczepów wirusa A i dwóch szczepów wirusa B.

- Osobom dorosłym podaje się jednorazową dawkę szczepienia domięśniowo lub w przypadku osób z zaburzeniami krzepnięcia - głęboko podskórnice.
- Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)
 - Najczęściej występują reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, obrzęk). Reakcje ogólne (złe samopoczucie, ból głowy, ból mięśni i stawów, zwiększona potliwość, gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia) występują rzadziej i zwykle ustępują w ciągu 1-2 dni. Inne NOP występują rzadko (<1:1000) i bardzo rzadko (<1:10000): reakcje alergiczne w tym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, przejściowa małopłytkowość, przejściowe powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia neurologiczne, zapalenie naczyń krwionośnych i inne.
 - Należy podkreślić, że powikłania związane ze szczepieniem zdarzają się znacznie rzadziej w porównaniu z poważnymi powikłaniami w przypadku zachorowania na grypę.
- Przeciwwskazania do szczepienia
 - Przeciwwskazaniem do szczepienia jest reakcja anafilaktyczna na białko jaja kurzego oraz nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu. Względny przeciwwskazaniem jest ostra choroba gorączkowa, szczepienie należy wówczas odroczyć.
- Realizacja szczepień w Polsce
 - Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2019 r. szczepienie przeciw grypie jest szczepieniem zalecanym wszystkim pracownikom ochrony zdrowia – zarówno personelowi medycznemu niezależnie od specjalizacji, jak i personelowi administracyjnemu [63].
 - W celu podniesienia poziomu wyszczepialności przeciw grypie pracowników zaleca się, aby zakłady opieki zdrowotnej aktywnie opracowywały strategię szczepień oraz analizowały ich realizację. W tym celu zaleca się ułatwienie dostępu do szczepień w miejscu pracy, bezpłatne szczepienia pracowników, kampanie edukacyjne i motywowanie do szczepienia, wprowadzenie wymogu szczepienia przy pracy na określonym stanowisku.

**PERSONEL MEDYCZNY I PLACÓWKI MEDYCZNE
MAJĄ ETYCZNY I MORALNY OBOWIĄZEK OCHRONY PACJENTÓW,
NAD KTÓRYMI PEŁNIĄ OPIEKĘ, PRZED ZACHOROWANIEM NA GRYPĘ.**

Piśmiennictwo

1. Bridges C., Kuehnert M., Hall C.: Transmission of influenza: implications in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1094-1101.
2. Jena A., Meltzer D., Press V., i wsp.: Why physicians work when sick. *Arch Intern Med* 2012;172:1107-8.
3. Salgado C., Farr B., Hall K., i wsp.: Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2:145-55.
4. Jhung M., D'Mello T., Perez A., i wsp.: Hospital –onset influenza hospitalizations- United States, 2010-2011. *Am J Infect Control* 2014;42:7-11.
5. Blanco N., Eisenber M., Stillwell T., i wsp.: What transmission precautions best control influenza spread in a hospital. *Am J Epidemiol* 2016;183:1045-54.
6. Lessler J., Reich N., Brookmeyer R., i wsp.: Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
7. Red Book 2018-2021 Report of the committee of infectious diseases, 31st edition, American Academy of Pediatrics.
8. Lau L., Cowling B., Fang V., i wsp.: Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010; 201:1509-14.
9. Leekha S., Zitterkopf N., Espy M., i wsp.: Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1071-5.
10. Lee N., Chan P., Hui D., i wsp.: Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500.
11. Memoli M., Athota R., Reed S., i wsp.: The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs. nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58:214-24.
12. Aoki F., Boivin G.: Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol* 2009; 44:255-9.
13. Kutter J., Spronken M., Fraaij P., i wsp.: Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Op Virol* 2018;28:142-151.
14. Killingley B., Nguyen Van-Tam J.: Routes of influenza transmission. *Influenza Other Res Viruses* 2013;7 suppl 2:42-51.
15. Yan J., Grantham M., Pantelic J., i wsp.: . Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:1081-6.
16. Loeb M., Dafoe N., Mahony J. I wp.: Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009 ;302:1865-71.
17. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 8th Ed 2015, Churchill Livingstone Elsevier.

18. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th Ed 2019, Saunders Elsevier.
19. Lee N., Choi K., Chan P., i wsp.: Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510-5.
20. Dugas A., Valsamakis A., Atreya M., i wsp.: Clinical diagnosis in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2015;33:770-5.
21. Hoeven A., Scholing M., Wevwer P., i wsp.: Lack of discriminating signs and symptoms in clinical diagnosis of patients admitted to the hospital. *Infection* 2007;35:65-8.
22. Kuster S., Katz K., Blair J., i wsp.: When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results of population –based active surveillance in Toronto. *Crit Car* 2011;15:R182.
23. Ylipalosaari P., Kokko-Ala T., Laurila J., i wsp.: ICU-treated influenza A H1N1 pdm09 infections more severe post pandemic than during 2009 pandemic: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:728.
24. Rohani P., Jude Cecilia M., Chan K.: Chest radiological findings of patients with severe H1N1 pneumonia requiring intensive care. *J Intensiv Care Med* 2014;31:1.
25. Vij N., Stryker C., Esper F., i wsp.: Influenza A/H1N1/09-10 infections in a NICU during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Pediatrics* 2011;128:e1297-e1301.
26. Tsagris V., Nika A., Kyriakou D., i wsp.: Influenza A/H1N1/2009 outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2012;81:36-40 .
27. Merckx J., Wali R., Schiller I., i wsp.: Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:394-9.
28. Uyeki T., Bernstein H., Bradley J., i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 19 December 2018 ahead of pub.
29. Ginocchio C., McAdam J.: Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Microbiol* 2011;49: S44-S48.
30. www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm.
31. Charlton C. Babady E., Ginocchio Ch., i wsp.: Practical guidance for clinical microbiology laboratories: viruses causing acute respiratory tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2018; 32: e00042-18.
32. European Centre for Diseases Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza – review of recent systematic reviews and meta-analyses. Stockholm: ECDC 2017.
33. Jefferson T., Jones M., Doshi P., i wsp.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008965.

34. Dobson J., Whitley R., Pocock S., i wsp.: Oseltamivir treatment for influenza in adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729-37.
35. Muhturi S., Venkatesen S., Myles P., i wsp.: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1 pdm09 virus: a metaanalysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2: 395-404.
36. Muthuri S., Myles P., Venkatesan S., i wsp.: Impact of neuramidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A (H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients, *J Infect Dis* 2013;207:553-63.
37. United States Centers for Diseases Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
38. Grohskopf L., Sokolow L., Broder K., i wsp.: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2018-19 influenza season, *MMWR* 2018;67, No. 3 .
39. American Academy of Pediatrics: Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019.
40. Wieurszewki P., Linn D.: Contemporary management of severe influenza diseases in the intensive care unit. *J Crit Care* 2018;48:48-55.
41. Elyer R., Heung M., Pleva M., i wsp.: Pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis and/or extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 2012;32:1061-9.
42. Kucers's The use of antibiotics, CRC Press 2018.
43. Jefferson T., Jones M., Doshi P., i wsp.: Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments, *BMJ* 2014 2014;348:g2545.
44. Fiore A., Fry A., Shay D., i wsp: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1.
45. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2010-2011 season. http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob2011.htm (Accessed on January 11, 2011).
46. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on December 30, 2018).
47. Siegel J., Rhinehart E., Jackson M., i wsp.: Health care infection control practices. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007;35:S65-164.

48. Macintyre C., Chughati A.,: Facemasks for prevention of infection in healthcare and community settings. *BMJ* 2015;350:h694.
49. Offeddu V., ung Ch., Low M., i wsp.: Effectiveness of masks and respirators against infections in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1934-42.
50. Coia J., Ritchie L., Adisesh A., I wsp.: Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect*; 2013; 85: 3, 170-82.
51. Blachere F., Lindsley W., McMillen C., i wsp.: Assessment of influenza virus exposure and recovery form contaminated surgical masks and N95 respiratos. *J Virol Meth* 2018;260:98-106.
52. Munoz-Price S., Banach D, Bearman G, i wsp.: Isolation precautions for visitors. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015; 36: 747-58.
53. Public Health England: Seasonal influenza: guidance for adult critical care units, 2017.
54. Kato H., Hagihara M., Kato Y., i wsp.: Adverse events of prophylactic anti-influenza agents in medical staff, *J Infect Chemother* 2017;23: 683-86.
55. Lietz J., Westermann C., Nienhaus A., i wsp.: The Occupational Risk of Influenza A (H1N1) Infection among Healthcare Personnel during the 2009 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11: e0162061.
56. Poland G., Tosh P, Jacobson R.: Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005, 23: 2251-5.
57. Dini G., Toletone A., Sticchi L., i wsp.: Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14:772-89.
58. Restivo V., Costantino C., Bono S., i wsp.: Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: a systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 14: 724-35.
59. Kuster S., Shah P, Coleman B., i wsp.: Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6:e26239.
60. Ng AN, Lai CK.: Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *J Hosp Infect* 2011; 79:279-86.
61. Lietz J., Westermann C., Nienhaus A., i wsp.: . The Occupational Risk of Influenza A (H1N1) Infection among Healthcare Personnel during the 2009 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2016; 11(8): e0162061.
62. Kliner M., Keenan A., Sinclair D., i wsp.: Influenza vaccination for healthcare workers in the UK: appraisal of systematic reviews and policy options. *BMJ Open* 2016;6:e012149.
63. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, pozycja 104.

PROFILAKTYKA, DIAGNOSTYKA I TERAPIA ZAKAŻENÍ WIRUSEM GRYPY NA TERENIE PLACÓWEK SŁUŻBY ZDROWIA