

Szczepienia przeciw grypie w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych

Grzegorz Kopeć, Piotr Podolec

Wstęp

W XX w. przez świat przeszły trzy pandemie grypy. Były one wywołane kolejno przez wirusy H1N1 w 1918 r. (grypa hiszpańska), H2N2 w 1957 r. (grypa azjatycka) i H3N2 w 1968 r. (grypa Hongkong). Zniwo, jakie zebrała hiszpanka, dla której współczynnik śmiertelności wyrażano w tysiącach na 100 tys. populacji, nie było porównywalne z żadną inną pandemią grypy. W samych Stanach Zjednoczonych zachorowało 25 mln osób, z czego ok. 500 tys. zmarło [1]. Liczbę zgonów na świecie oszacowano na 40 mln [2].

Najczęściej chorowali i umierali młodzi, biali mężczyźni. Wielu z tych, którzy szczęśliwie przeżyli pandemię grypy, nie udało się jednak przeżyć kolejnej, uznanej przez Światową Organizację Zdrowia w 1969 r. za największą epidemię w dziejach ludzkości, tj. epidemii choroby wieńcowej [1]. W USA częstość zgonów z jej powodu zaczęła gwałtownie zwiększać się w połowie lat 30. XX w., osiągnął szczyt w latach 60. XX w. Podobnie jak w czasie pandemii hiszpanki, na chorobę wieńcową umierali najczęściej biali mężczyźni z tych samych kohort urodzeniowych co osoby zmarłe podczas pandemii grypy [1]. Przypuszcza się, że wcześniejsze przebycie grypy predysponowało do destabilizacji blaszki miażdżycowej i rozwoju ostrego zespołu wieńcowego. Pewne znaczenie przypisuje się tu mechanizmom autoimmunologicznym.

Biologia wirusa

Epidemie grypy u ludzi wywołane są przez dwa **typy** wirusa: A i B. W obrębie typu A – na podstawie charakterystyki dwóch antygenów powierzchniowych: hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N) – wyróżnia się **podtypy**. Od 1977 r. zachorowania na grypę u ludzi wywołują dwa podtypy wirusa grypy A, tj. H1N1 oraz H3N2, oraz wirus grypy B. Okresowo stwierdza się także występowanie podtypu H1N2 wirusa grypy A [3].

Mutacje punktowe powstające podczas replikacji wirusa są przyczyną powstawania nowych wariantów wirusa, które odpowiadają za sezonowe nawroty epidemii. Zjawisko to jest częste, szczególnie w podtypie A, dlatego wytworzenie przeciwciał przeciwko jednemu wariantowi nie chroni zupełnie przed nowo powstającymi szczepami. W związku z tym co roku zmieniany jest skład szczepionek [3].

Większe zmiany antygenowe, występujące rzadziej, mogą prowadzić do powstania nowego wirusa odpowiedzialnego za rozwój pandemii. Wirus grypy azjatyckiej powstał w wyniku wymiany materiału genetycznego pomiędzy wirusem grypy ptasiej H2N2 i ludzkiej H1N1 u człowieka lub zwierzęcia zakażonego jednocześnie dwoma wirusami. Uważa się, że hiszpanka pojawiła się na skutek bezpośredniego przeniesienia się wirusa ptasiego na czło-

wieka i jego dalszej adaptacji umożliwiającej rozprzestrzenianie się między ludźmi [4].

Epidemiologia grypy

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie na grypę zapada rocznie 5–10% dorosłych i 20–30% dzieci [5]. W Stanach Zjednoczonych grypa jest przyczyną ok. 226 tys. hospitalizacji i 36 tys. zgonów rocznie. Wynikają one z powikłań infekcji, takich jak zapalenie płuc, lub zaostrzenia istniejących chorób przewlekłych, zwłaszcza układu oddechowego i krążenia. Choć chorują najczęściej dzieci w wieku 5–9 lat, to poważne powikłania i zgony odnotowywane są głównie u osób ≥ 65 . roku życia oraz < 2 . roku życia, a także bez względu na wiek u osób obciążonych chorobami układu krążenia i układu oddechowego, z cukrzycą, niewydolnością nerek i zmniejszoną odpornością. Przykładowo, roczna umieralność z powodu grypy w USA w grupie wiekowej ≥ 65 . roku życia wynosi ok. 98/100 tys. osób [6].

Według danych Państwowego Zakładu Higieny w 2007 r. zgłoszono 374 042 zachorowania na grypę, a zapadalność wyniosła 981,3/100 tys. mieszkańców [7]. Szczyt zachorowań na grypę przypada corocznie pomiędzy styczniem a kwietniem [8].

Grypa a zdarzenia sercowo-naczyniowe

Czasowy związek między zachorowaniami na grypę a zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych był przedmiotem wielu badań obserwacyjnych, wykorzystujących różną metodykę.

Retrospektywna analiza 541 przypadków pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ChNS), przyjętych na oddział chorób zakaźnych z rozpoznaniem grypy lub paragrypy potwierdzonym serologicznie, wykazała, że u 60% z nich dochodziło do nasilenia objawów ChNS na wczesnym etapie zdrowienia, tj. pomiędzy 5. a 13. dniem od początku infekcji. Pogorszenia ChNS częściej towarzyszyły zakażeniu wirusem grypy niż paragrypy [9].

W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym stwierdzono związek czasowy pomiędzy występowaniem infekcji dróg oddechowych i zawału serca. Wśród 150 przypadków świeżego zawału serca 42 (28%) były poprzedzone infekcją dróg oddechowych. W tym samym okresie infekcję odnotowano jedynie u 23 (15%) pacjentów ze 150-osobowej grupy kontrolnej bez zawału serca [10].

Z kolei w **analizie dużej serii przypadków** (mieszkańcy Wielkiej Brytanii, pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej w latach 1987–2001), obejmującej 20 486 osób po pierwszym zawału serca i 19 063 pacjentów po pierwszym udarze mózgu z infekcją dróg oddechowych lub moczowych w wywiadzie, zaobserwowano zwiększenie czę-

stości zawałów serca i udarów mózgu w okresie pierwszych 91 dni od infekcji, przy czym ryzyko było największe w ciągu pierwszych 3 dni i zmniejszało się wraz z upływem czasu. W badaniu tym oceniano też bezpieczeństwo szczepienia przeciw grypie, nie stwierdzając wśród 19 063 zaszczepionych zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie obserwacji [11].

Wyniki tych obserwacji potwierdzili badacze z Petersburga, którzy oceniali zależność czasową pomiędzy sezonowymi epidemiami grypy a potwierdzonymi autopsyjnie zawałami serca. Wykazano, że liczba zawałów jest 1,3-krotnie większa w okresach zwiększonych zachorowań na grypę niż w pozostałych [12].

W naturalny sposób pojawiło się więc pytanie o możliwość zmniejszenia ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych przez zapobieganie zachorowaniom na grypę. Badania, w których próbowano udzielić odpowiedzi na to pytanie, przedstawiono w dalszej części artykułu.

Możliwe patomechanizmy powikłań sercowo-naczyniowych wywołanych zakażeniem wirusem grypy

W piśmiennictwie wymieniane są liczne teorie tłumaczące związek zachorowań na grypę ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Opierają się one na obserwacjach klinicznych lub eksperymentach prowadzonych zwykle na zakażonych grypą zwierzętach.

Tachykardia, stres, niedotlenienie, odwodnienie oraz idące za nimi niedociśnienie i zwiększenie wartości hematokrytu są niespecyficznymi powikłaniami ostrych infekcji, w tym także grypowych, i prawdopodobnie częściowo mogą odpowiadać za zwiększone ryzyko epizodów niedokrwiennych [13].

Badania eksperymentalne wskazują jednak na szczególną, dodatkową rolę samego patogenu, jakim jest wirus grypy. Przykładem może być publikacja Bouwmana i wsp., w której wykazano, że infekcja monocytów wirusem grypy znacznie nasila syntezę cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8, oraz hamuje produkcję działającej przeciwzapalnie IL-10, a efekt ten jest 3–5-krotnie większy niż przy zakażeniu wirusem cytomegalii lub *Chlamydia pneumoniae* [14]. Van Lenten i wsp. w badaniach na myszach wykazali, że grypa upośledza przeciwzapalne właściwości frakcji HDL cholesterolu i zwiększa naciekanie ściany naczynia przez makrofagi [15, 16]. W innych badaniach stwierdzono, że zakażenie wirusem grypy A nasila proliferację mięśni gładkich, odczyn zapalny i zakrzepicę w miejscach zmienionych miażdżycowo [17, 18].

Jedną z teorii zakłada, że antygeny wirusa grypy są podobne do antygenów występujących na powierzchni blaszki miażdżycowej. Taka **mimikra antygenowa** może powodować reakcję krzyżową pomiędzy krążącymi immunoglobulinami a blaszką miażdżycową i przyczyniać się do jej destabilizacji [18, 19].

Istnieje teoria, że omawiane na początku rozdziału zwiększenie liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej

w dziesięcioleciach następujących po pandemii hiszpanki, głównie w populacjach, w których choroba miała najcięższy przebieg (młodzi, biali mężczyźni), było wynikiem krzyżowej reakcji autoimmunologicznej z elementami blaszki miażdżycowej w przebiegu reinfekcji. Predysponowana część populacji, która zdołała przetrwać okres pandemii, ginęła więc później z powodu zawału serca. Możliwe też, że zmniejszenie w kolejnych dziesięcioleciach liczby zgonów z powodu zawału serca wynika częściowo ze zmiany struktury populacji, związanej ze stopniowym wymieraniem części zakażonej kiedyś wirusem hiszpanki [1].

Rola szczepień przeciw grypie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych

Niewiele jest badań na temat roli szczepień przeciw grypie w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Niemniej jednak kilka badań kliniczno-kontrolnych oraz dwa badania eksperymentalne sprowokowały międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne do uznania znaczenia tych szczepień w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badania obserwacyjne

Spośród badań kliniczno-kontrolnych często wymienia się trzy podobne metodycznie prace, których wyniki wskazują na znaczenie szczepienia przeciw grypie jako czynnika chroniącego przed zawałem serca, udarem mózgu i nagłym zatrzymaniem krążenia. Ich wyniki przedstawiono w tab. 1. Jednak nie wszystkim badaczom udało się wykazać korzystny wpływ szczepień przeciw grypie na ryzyko groźnych powikłań sercowo-naczyniowych. Przykładem jest badanie kohortowe Jacksona i wsp. [23], w którym oceniono retrospektywnie częstość szczepień przeciw grypie oraz incydentów sercowo-naczyniowych w kohorcie 1378 pacjentów po zawale serca, w średnim wieku 64 lat. Do badania kwalifikowani byli tylko ci pacjenci, którzy przeżyli co najmniej 90 dni od zawału. Podczas obserwacji, która trwała średnio 2,3 roku (od 10 dni do 4,2 roku), odnotowano 127 incydentów sercowo-naczyniowych, w tym 102 zawały (23 zakończone zgonem) i 15 zgonów z innych niż zawał przyczyn sercowo-naczyniowych. Z całej grupy przynajmniej raz zaszczepionych w okresie obserwacji było 74% pacjentów. Zaszczepienie przeciw grypie nie wiązało się jednak z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Badania eksperymentalne

Większość omawianych wcześniej badań obserwacyjnych pozwoliło na sformułowanie hipotezy o korzystnej roli szczepień przeciw grypie w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Ze względu na czynniki zakłócające interpretację badań obserwacyjnych, przedstawione dowody okazały się jednak niewystarczające do sformułowania silnych wniosków i zaleceń dla praktyki lekarskiej. Następnym krokiem były więc badania eksperymentalne.

W 2001 r. grupa argentyńskich badaczy przeprowadziła rekrutację do badania z randomizacją (*The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes – FLUVACS*), testującego omawianą hipotezę o ochronnej roli szczepień przeciw grypie w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych [24, 25]. Badaniem objęto 301 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w tym 200 hospitalizowanych z powodu świeżego zawału serca oraz 101 przyjętych do planowej angioplastyki tętnic wieńcowych. Chorzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup:

- interwencji – otrzymującej domięśniowo pojedynczą dawkę inaktywowanej szczepionki przeciw grypie oraz
- kontrolnej – nieszczepionej.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- drugorzędowy – złożony punkt końcowy obejmował łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał serca (podwójny punkt końcowy) lub też ponowną hospitalizację (potrójny punkt końcowy).

Podczas półrocznej obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2% pacjentów z grupy interwencji oraz 8% z grupy kontrolnej (RR = 0,25; 95% CI 0,07–0,86). Jak wynika z obliczeń autorów niniejszego opracowania, aby zapobiec jednemu zgonowi podczas 6-miesięcznej obserwacji, trzeba było jednorazowo zaszczepić przeciw grypie 17 pacjentów. Wyniki obserwacji rocznej przedstawiono w tab. 2. Poszczególne punkty

końcowe analizowano osobno w grupach chorych ze świeżym zawałem serca oraz planowej angioplastyki, stwierdzając redukcję wszystkich punktów końcowych jedynie w grupie zawału zarówno podczas obserwacji 6-miesięcznej, jak i rocznej. Warto zauważyć, że w badaniu tym nie określono skuteczności szczepienia w aspekcie częstości zachorowań na grypę, nie jest więc jasne, czy zwiększone ryzyko zgonu w grupie kontrolnej było efektem częstszych infekcji w okresie badania. Cytowane badanie przeprowadzono metodą pojedynczo ślepej próby, nie przedstawiono w nim też jasno sposobu randomizacji, dlatego w przeglądzie Cochrane uzyskało średni stopień jakości [26].

Lepiej oceniono polskie badanie (*Influenza Vaccination in Prevention From Acute Coronary Events in Coronary Artery Disease – FLUCAD*), przeprowadzone w Instytucie Kardiologii w Warszawie [27]. Było to badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym 658 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową, leczonych optymalnie, losowo przydzielono do grupy, która otrzymała szczepionkę przeciw grypie lub placebo. W obserwacji trwającej średnio 298 dni stwierdzono 2 zgony sercowo-naczyniowe (pierwszorzędowy punkt końcowy) zarówno w grupie szczepienia, jak i placebo (HR = 1,06; 95% CI 0,15–7,56, p = 0,95). Zaobserwowano natomiast tendencję do zmniejszenia liczby dużych zdarzeń sercowych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, rewaskularyzacja tętnic wieńcowych) w grupie szczepionki w porównaniu z grupą placebo [9 (3%) vs 17 (5,87%), HR 0,54

Tab. 1. Szczepienia przeciwko grypie a zdarzenia sercowo-naczyniowe – badania kliniczno-kontrolne

Badanie	Pacjenci	Metodyka	Wynik
Naghavi i wsp. [20]	122 pacjentów z kolejnym zawałem i 96 pacjentów po zawałe (grupa kontrolna)	wywiad w kierunku szczepień przeciw grypie w przeszłości	szczepienie przeciw grypie w wywiadzie niezależnie od innych czynników ryzyka zmniejsza ryzyko ponownego zawału serca
Lavallée i wsp. [21]	90 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i 180 osób zdrowych (grupa kontrolna)	wywiad w kierunku szczepień przeciw grypie w przeszłości	szczepienie przeciw grypie w wywiadzie niezależnie od innych czynników ryzyka zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu
Siscovick i wsp. [22]	342 osoby po nagłym zatrzymaniu krążenia i 542 osoby zdrowe (grupa kontrolna)	wywiad w kierunku szczepień przeciw grypie w przeszłości	szczepienie przeciw grypie w wywiadzie niezależnie od innych czynników ryzyka zmniejsza ryzyko nagłego zatrzymania krążenia

Tab. 2. Badanie FLUVACS. Wyniki – obserwacja roczna

	Szczepionka n = 151	Kontrola n = 150	RR	95% CI	p
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	9 (6%)	26 (17%)	0,37	0,17–0,71	0,002
podwójny punkt końcowy	14 (10%)	24 (16%)	0,59	0,32–1,10	0,09
potrójny punkt końcowy	32 (22%)	54 (37%)	0,59	0,4–0,86	0,004

podwójny punkt końcowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca

potrójny punkt końcowy – rehospitalizacja, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca

(0,24–1,21), $p = 0,13$] oraz istotne zmniejszenie incydentów wieńcowych: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, hospitalizacji z powodu zawału serca [16 (6,02%) vs 30 (9,97%), HR 0,54 (0,29–0,99), $p = 0,047$].

Badanie *Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes* (FLUVACS) stało się podstawą do umieszczenia zalecenia szczepienia przeciw grypie dla wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową w wytycznych American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) dotyczących profilaktyki wtórnej z 2006 r. (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) [28] oraz Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [29]. Oba przedstawione badania z randomizacją stały się również argumentem dla autorów Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w ostrym zawałe serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST (STEMI) [30], gdzie zalecenie szczepienia przeciw grypie uzyskało wskazanie IB u wszystkich chorych po STEMI.

Zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi

Szczepienie przeciwko podtypom wirusa aktualnie krążącym w populacji powinno być wykonywane co roku, ze względu na dużą zmienność antygenów powierzchniowych wirusa, za którą odpowiadają wspomniane wcześniej mutacje punktowe kodujących je segmentów (tzw. przesunięcie antygenowe). Należy stosować jedynie szczepionkę zalecaną na dany rok, ponieważ szczepionka przygotowana na miniony sezon epidemiczny może być nieskuteczna. Optymalnym czasem szczepienia jest zwykle okres między wrześniem a listopadem, a więc jeszcze przed rozpoczęciem epidemii grypy (szczyt zachorowań przypada zwykle w styczniu lub później), niemniej jednak szczepienie należy zalecać przez cały sezon epidemiczny. Dostępne są 2 rodzaje szczepionek przeciw wirusowi grypy:

- inaktywowana (z zabitych drobnoustrojów),
- zawierająca żywe, atenuowane (zmutowane) wirusy zdolne do replikacji – podawana donosowo (w Polsce nie jest zarejestrowana).

W grupie szczepionek inaktywowanych wyróżnia się szczepionki:

- I generacji z kompletnym wirionem,
- II generacji – typu *split* – z rozszczepionym wirionem,
- III generacji – typu *subunit* – szczepionki podjednostkowe zawierające jedynie antygeny powierzchniowe wirusa.

Szczepionkę inaktywowaną należy podawać domięśniowo – dzieciom starszym i osobom dorosłym w miesiąc naramienny. Maksymalne miano swoistych przeciwciał przeciwko wirusom grypy dorośli uzyskują już 2 tyg. po zaszczepieniu. Należy zaznaczyć, że osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi powinny otrzymywać tylko szczepionkę inaktywowaną [3], ponieważ zastosowanie szczepionki z żywymi, atenuowanymi wirusami może być

przyczyną infekcji w tej grupie chorych dużego ryzyka. Szczepionkę należy przechowywać w temperaturze 2–8°C i nie wolno jej zamrażać. W Polsce odsetek osób szczepionych przeciw grypie w porównaniu z innymi krajami jest niewielki [13]. Według danych Państwowego Zakładu Higieny poziom zaszczepienia społeczeństwa przeciw grypie sezonowej nie przekracza 10% ludności.

Przeciwwskazania do szczepień:

1. Szczepionki nie powinno się podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na białko jaja kurzego (wirusy stosowane w produkcji szczepionek są początkowo namnażane na zarodkach kurzych) lub na inne składniki szczepionki.

2. Wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo 6 tyg. po wcześniejszej dawce szczepionki należy uważać za przeciwwskazanie do jej dalszego stosowania.

3. U pacjentów z chorobami o ostrym przebiegu z towarzyszącą gorączką szczepienie należy przełożyć aż do czasu wyzdrowienia. Lekkie zachorowania, z gorączką lub bez niej, nie stanowią przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie [3].

Nie należy szczepić przeciwko grypie dzieci w wieku < 6 miesięcy życia. W celu ich ochrony przed zakażeniem zaszczepić należy jednak osoby mieszkające z nimi lub mające bliski kontakt.

Piśmiennictwo

1. Azambuja MI. Spanish flu and early 20th century expansion of a coronary heart disease – prone subpopulation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 14-21.
2. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 „Spanish” influenza epidemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15.
3. Zapobieganie zachorowaniom na grypę. Aktualne (2008) zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych Centers for Disease Control and Prevention. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 8/2008.
4. Belshe RB. The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-11.
5. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>
6. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-154.
7. Wojtyński B, Goryński P. (red.). Sytuacja zdrowotna ludności Polski. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2008.
8. <http://www.pzh.gov.pl/epimeld/grypa/>
9. Bondarenko SS, Tumanov FA. The effect of influenza and para-influenza on the course of ischemic heart disease. *Ter Arkh* 1992; 64: 81-3.
10. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: Prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 481-2.
11. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
12. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 1295-10.

13. The Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group. The macro-epidemiology of influenza vaccination in 56 countries. 1997–2003. *Vaccine* 2005; 23: 5133-43.
14. Bouwman JJ, Visseren FL, Bosch MC, et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 759-66.
15. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation* 2001; 103: 2283-8.
16. Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, et al. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-F4, an apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Circulation* 2002; 106: 1127-32.
17. Naghavi W, Wyde P, Litovsky P, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003; 107: 762-8.
18. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108: 2730-6.
19. Gurevich VS. Influenza, autoimmunity and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 101-5.
20. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
21. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513-8.
22. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674-7.
23. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, et al.; Vaccine Safety Datalink Study Group. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 634-40.
24. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation* 2002; 105: 2143-8.
25. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned coronary interventions (FLUVACS) Study. One year follow-up. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
26. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: 1-18.
27. Ciszewski A, Bilińska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: Flucad study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-8.
28. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
29. Undas A, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on the so-called new cardiovascular risk factors and markers, which have a potentially significant role in the strategy for the prevention of cardiovascular diseases. *Kardiol Pol* 2007; 65: 1396-98.
30. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol* 2009; 67 (supl. 2): S53-S98.

dr n. med. Grzegorz Kopeć
prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Wiesława Tracz