

Grypa a choroby układu sercowo-naczyniowego

Influenza and cardiovascular diseases

Iwona Gorczyca-Michta¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹ Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Instytut Zdrowia Publicznego, Kielce

WSTĘP

Grypa jest jedną z najczęściej występujących infekcji. Choć chorzenie to znane jest od wielu lat, nadal wywołuje największe epidemie. Wiąże się to ze znaczną zmiennością antygenową wirusa grypy. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) każdego roku na świecie choruje na grypę około 330–990 mln ludzi, a z powodu powikłań pogrypowych umiera 0,5–1 mln osób [1]. W Polsce, w zależności od sezonu epidemiologicznego, roczna zapadalność na grypę waha się od kilkudziesięciu tysięcy do kilku milionów. Najczęstszym powikłaniem grypy jest zapalenie płuc, ale zaobserwowano także wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie epidemii grypy i po jej zakończeniu.

SEZONOWA ZMIENNOŚĆ WYSTĘPOWANIA INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Najwięcej zachorowań na grypę obserwuje się corocznie od stycznia do marca [2]. W miesiącach zimowych notuje się również zwiększoną zachorowalność na zawał serca (MI). W celu oceny częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w poszczególnych porach roku Spencer i wsp. [3] poddali analizie 259 891 przypadków MI. Wyraźny szczyt zapadalności na MI przypadła na miesiące zimowe, kiedy to rejestrowano o 53% więcej zachorowań niż w miesiącach letnich. Korelacja ta występowała niezależnie od płci, wieku i regionu geograficznego. Sheth i wsp. [4] wykazali skorelowaną z wiekiem sezonową zmienność występowania zgonów z powodu MI, na podstawie analizy 159 884 takich zdarzeń. Stwierdzono zmienność występowania zgonów z powodu MI w miesiącach zimowych w porównaniu z miesiącami letnimi: o 5,8% u osób < 65. roku życia, o 8,3% w wieku 65–74 lat, o 13,4% w wieku 75–84 lat oraz o 15,8% u osób > 85. roku życia. Badanie to udowodniło, że wiek jest istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w miesiącach zimowych.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH A ZACHOROWANIA NA GRYPĘ

Epidemie grypy wiążą się ze wzrostem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W 1932 roku Collins [5] jako pierwszy wykazał, że każdej epidemii grypy towarzyszy wzrost liczby zgonów z powodu chorób serca. Na podstawie prospektywnej obserwacji Spodick i wsp. [6] stwierdzili, że w 28% przypadków MI wystąpienie incydentu wieńcowego poprzedzała infekcja dróg oddechowych. W tym samym czasie infekcję notowano u 15% badanych w populacji bez MI, stanowiącej grupę kontrolną. W analizie brytyjskich autorów [7] obejmującej 20 486 pacjentów po pierwszym MI i z wywiadem infekcji dróg oddechowych zaobserwowano największy wzrost częstości występowania MI w ciągu pierwszych 3 dni infekcji. Meier i wsp. [8], którzy badali chorych z MI poniżej 75. roku życia, stwierdzili częstsze niż w grupie kontrolnej występowanie infekcji dróg oddechowych w okresie 10 dni poprzedzających incydent sercowo-naczyniowy (2,8% v. 0,9%).

ATEROGENNE DZIAŁANIE WIRUSA GRYPY

Działanie wirusa grypy prowadzące do wzrostu częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest wielokierunkowe. Infekcja grypowa prowadzi do nasilenia procesu zapalnego w blaszkach miażdżycowych, poprzez wzrost stężenia interleukiny-1 (IL-1), IL-6, IL-8, czynnika martwicy nowotworu α (TNF, *tumour necrosis factor α*), interferonu α (INF α), INF β , INF γ oraz zmniejszenie wydzielania IL-10, charakteryzującej się działaniem przeciwzapalnym. Zakażenie wirusem grypy powodowało wzrost stężenia interleukin prozapalnych 5-krotnie większy niż infekcja Cytomegalowirusem lub *Chlamydia pneumoniae* [9]. Dotychczas nie udało się wykazać obecności materiału wirusa grypy w blaszkach miażdżycowych. Proces zapalny w obrębie blaszki miażdży-

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Kliniczny Oddział Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel. +48 41 36 71 510, faks: +48 41 36 71 396, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 14.02.2010 r. Zaakceptowana do druku: 17.02.2010 r.

Tabela 1. Wpływ wirusa grypy na układ krzepnięcia

Zwiększona synteza i aktywność	Zmniejszona synteza i aktywność	Wydłużony
Płytki krwi	Antytrombina III	Czas krzepnięcia
Fibrynogen	Czynniki V, VIII	Czas protrombinowy
Czynnik tkankowy	Plazminogen	Czas koalinowo-kefalinowy
Czynniki VII, X	Alfa1 antytrypsyna	
Monocyty	Alfa2 makroglobulina	

cowej jest wtórny do aktywacji układu immunologicznego w związku z uogólnionym stanem zapalnym, który wiąże się również ze wzmożonym uwalnianiem metaloproteinaz.

Proces zapalny wywołany infekcją wirusem grypy, poza destabilizującym wpływem na blaszkę miażdżycową, prowadzi także do stanu nadkrzepliwości. Jest on potęgowany przez objawy związane z infekcją, podwyższoną temperaturę ciała i odwodnienie. Wpływ infekcji grypowej na układ krzepnięcia przedstawiono w tabeli 1.

Ponadto wirus grypy zmniejsza przeciwwzpalne działanie cholesterolu frakcji HDL. W badaniu na myszach zakażonych wirusem grypy wykazano, że już w 4. dobie od początku zakażenia dochodzi do redukcji stężenia enzymów biorących udział w procesach obniżających stężenie cholesterolu LDL, czyli do upośledzenia głównego protekcyjnego przeciwmiażdżycowego mechanizmu działania cząsteczek HDL [10]. Pod wpływem wirusa grypy cząsteczki HDL tracą również zdolność przeciwdziałania wzmożonej aktywności chemotaktycznej monocytów, indukowanej przez cząsteczki LDL wraz z rozwojem infekcji. W odpowiedzi na stan zapalny dochodzi do wzrostu stężenia glukozy oraz triglicerydów w surowicy krwi, co sprzyja pogłębieniu dysfunkcji śródbłonna i upośledzeniu relaksacji mięśniówki gładkiej naczyń [10].

Aterogenne działanie wirusa grypy przejawia się także jego wpływem na aktywację utajonych zakażeń innymi patogenami, do których należą: Cytomegalowirus, *Herpes simplex virus* lub *Chlamydia pneumoniae*, co prowadzi do nasilenia stanu zapalnego w obrębie miażdżycowo zmienionych naczyń [11].

Znana jest teoria zakładająca, że antygeny wirusa grypy są podobne do antygenów identyfikowanych na powierzchni blaszki miażdżycowej. Zjawisko to zwane mimikrą antygenową powoduje krzyżową reakcję między przeciwciałami a antygenami na blaszkach miażdżycowych, prowadząc do jej destabilizacji. Wydaje się, że ten mechanizm odpowiada za wzrost liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, które wystąpiły po pandemii grypy „hiszpanki” w latach 1918–1919. Część populacji, która przeżyła infekcję, umierała w następnych latach z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, prawdopodobnie wskutek reinfekcji wirusem grypy i krzyżowej reakcji autoimmunologicznej z elementami blaszki miażdżycowej [12].

SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE W PROFILAKTYCE OSTRYCH INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Znane są badania potwierdzające skuteczność szczepień przeciw grypie w zmniejszaniu częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu oceniającym wpływ szczepienia na częstość występowania MI w grupie liczącej 218 pacjentów z potwierdzoną chorobą niedokrwinną serca Naghavi i wsp. [13] odnotowali 67-procentową redukcję częstości wystąpienia MI w badanej grupie poddanej szczepieniom przeciw grypie w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w retrospektywnym badaniu epidemiologicznym oceniającym populację liczącą około 140 000 osób powyżej 65. roku życia stwierdzono zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 30% i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23% [14]. Nie wszystkie badania wykazały korzyści płynące ze szczepień przeciwko grypie. W retrospektywnej obserwacji Jacksona i wsp. [15] u 1378 pacjentów po MI szczepienia przeciw grypie nie wpływały na zmniejszenie częstości występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w grupie poddanej szczepieniom. Pierwszym prospektywnym badaniem z randomizacją oceniającym rolę szczepień w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych było *Flu Vaccination Acute Coronary Syndrome* (FLUVACS) [16]. Włączono do niego 301 chorych, w tym 200 hospitalizowanych z powodu MI i 101 przyjętych do szpitala w celu wykonania planowej plastyki naczyń wieńcowych. Losowo przydzielono pacjentów do grupy poddawanej szczepieniu przeciwko grypie i do grupy kontrolnej, nieszczepionej. Po 6-miesięcznej obserwacji śmiertelność w grupie osób szczepionych wynosiła 2%, a w grupie nieszczepionych — 8%. Na złożony punkt końcowy składały się: zgon, ponowny MI lub hospitalizacja. Wystąpił on u 11% chorych z grupy badanej i u 23% osób z grupy kontrolnej [16]. W randomizowanym badaniu klinicznym *Influenza Vaccination in Prevention From Acute Coronary Events in Coronary Artery Disease* (FLUCAD), z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym u 658 chorych, kryterium włączenia stanowiło ponad 50-procentowe zwężenie tętnic wieńcowych. U chorych losowo włączonych do grupy poddawanej szczepieniom ochronnym zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego, na który składały się: zgon sercowy, MI, rewaskularyzacja i hospitalizacja z przyczyn wieńcowych. Złożony punkt

końcowy w grupie osób szczepionych występował z częstością 6,02% w porównaniu z 9,97% w grupie otrzymującej placebo (HR 0,54; 95% CI 0,29–0,99; $p = 0,047$). Natomiast nie wykazano różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych: w obu grupach zmarły po 2 osoby (HR 1,06; 95% CI 0,15–7,56; $p = 0,95$). U optymalnie leczonych osób z chorobą wieńcową ochronne szczepienia przeciw grypie poprawiły przebieg kliniczny choroby, a jego korzystny wpływ utrzymywał się również po okresie zwiększonych zachorowań na grypę [17].

GRYPA A INCYDENTY ZATOROWO-ZAKRZEPOWE TĘTNIC MÓZGOWYCH

Sheth i wsp. [4], w cytowanej już pracy, najwyższą liczbę zgonów z powodu udaru mózgu zarejestrowali w miesiącach zimowych. Autorzy potwierdzili, podobnie jak w przypadku MI, sezonową zmienność występowania udarów mózgu i śmiertelności z tego powodu u osób powyżej 65. roku życia. W analizie 136 157 zgonów z powodu udaru mózgu stwierdzono zmienność występowania zgonów w miesiącach zimowych w porównaniu z miesiącami letnimi, odpowiednio: o 11,6% u chorych w wieku 65–74 lat, o 15,2% u osób między 75. a 84. rokiem życia oraz o 19,3% u osób powyżej 85. roku życia [4]. Korzystną rolę szczepień w prewencji udarów mózgu wykazano w obserwacji chorych w wieku powyżej 60. roku życia po przebytych udarach mózgu. Zaobserwowano, że pacjenci, u których wystąpił udar mózgu, rzadziej byli poddawani szczepieniom przeciw grypie niż osoby w podobnym wieku i z podobnymi schorzeniami towarzyszącymi, ale bez udaru mózgu. Obliczono, że szczepienie redukowało ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 55%. Prewencyjny wpływ szczepień utrzymywał się 5 lat po szczepieniu [18].

GRYPA A NIETYDOLNOŚĆ SERCA

Przewlekły zastój w krążeniu płucnym usposabia do częstszych infekcji dróg oddechowych. Związek między zaostrezeniem przebiegu niewydolności serca podczas infekcji grypowej wynika głównie z objawów ogólnych: podwyższonej temperatury ciała, odwodnienia, tachykardii, które destabilizują układ sercowo-naczyniowy. Ponadto w czasie infekcji dochodzi do wzrostu stężenia cytokin prozapalnych, których stężenie w przebiegu niewydolności serca jest już wyjściowo podwyższone, a dodatkowy wzrost ich stężenia pogarsza rokowanie. Niekorzystny wpływ infekcji jest potęgowany przez negatywne działanie na układ sercowo-naczyniowy niskiej temperatury otoczenia, prowadzącej do skurczu naczyń i zwiększenia obciążenia wstępnego. W obserwacji 1340 chorych powyżej 65. roku życia z niewydolnością serca wykazano, że szczepienie przeciw grypie wiązało się z 37-procentowym obniżeniem śmiertelności w czasie 3-letniej obserwacji. Oszacowano także, że podanie szczepionki 122 osobom zapobiegało 1 zgonowi [19]. W innym badaniu odnotowano 29-procentową redukcję hospitalizacji z powodu zastoino-

wej niewydolności serca i 45-procentową redukcję śmiertelności całkowitej w grupie osób w wieku podeszłym, szczepionych przeciw grypie [20].

GRYPA A ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu grypy nie jest zjawiskiem częstym, występuje u 1,3% pacjentów zakażonych wirusem grypy typu A, u 0,7% z wirusem grypy typu B oraz u 0,3% z wirusem grypy typu C [21]. Patogen prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego poprzez bezpośrednie toksyczne działanie na jego komórki lub inicjując reakcję autoimmunologiczną. Zwykle choroba objawia się po 7–10 dniach od początku infekcji. Obraz kliniczny może być bardzo różnorodny. Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego oceniano w populacji 672 672 fińskich poborowych. Zapalenie mięśnia sercowego, pod maską MI, wystąpiło u 98 z nich, nagły zgon z powodu tej choroby wystąpił u 10 poborowych, natomiast u 9 z nich rozwinęła się w krótkim czasie po infekcji kardiomiopatia rozstrzeniowa. Spośród 55% poborowych, u których udało się zidentyfikować czynnik infekcyjny, obecność wirusa grypy typu A stwierdzono u 3 osób, a wirusa grypy typu B u 1 pacjenta [22].

SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE — OBOWIĄZUJĄCE WYTYCZNE

Dwa amerykańskie towarzystwa naukowe — *American Heart Association* (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) w 2006 roku na podstawie przesłanek z badań klinicznych i doświadczalnych uzgodniły wspólne stanowisko dotyczące szczepień przeciw grypie. Szczepienia przeciw grypie zalecono pacjentom z chorobą wieńcową i innymi chorobami naczyniowymi na podłożu miażdżycowym, uznając to działanie za istotny element prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B) [23]. W 2007 roku Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia zaleciło powszechne szczepienia przeciw grypie u osób z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [24]. Wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) ogłoszone w 2008 roku dotyczące postępowania w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST zalecają szczepienia przeciw grypie u wszystkich chorych po przebytych MI z uniesieniem odcinka ST oraz u wszystkich osób z chorobą wieńcową (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B), u których nie występują przeciwwskazania do takiego postępowania [25]. Natomiast europejskie wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca zalecają, by rozważyć szczepienie przeciw grypie u chorych z objawową niewydolnością serca (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C) [26]. Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP, *Advisory Committee on Immunisation Practices*) rekomenduje szczepienia przeciw grypie grupom, do których zaliczają się:

- osoby w wieku > 50 lat;
- kobiety, które w czasie najbliższego sezonu epidemicznego grypy planują zajście w ciążę;
- osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, krwiotwórczego, nerek, wątroby, układu nerwowego, schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, z chorobami metabolicznymi lub z zaburzeniami poznawczymi;
- osoby leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV (*Human Immunodeficiency Virus*);
- pensjonariusze placówek przewlekłej opieki pielęgnacyjnej;
- personel placówek ochrony zdrowia;
- osoby mieszkające wspólnie lub opiekujące się dziećmi w wieku < 5 lat lub osobami w wieku > 50 lat oraz pacjentami z chorobami powodującymi duże ryzyko ciężkich powikłań grypy [27].

PODSUMOWANIE

Infekcja wirusem grypy, obok czynników zapalnych, hemostatycznych i markerów dysfunkcji śródbłonka, została uznana przez Polskie Forum Profilaktyki za nowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Uwzględnienie tego czynnika może mieć znaczenie w zapobieganiu chorobom serca i naczyń [24]. W ciągu ostatnich lat opublikowano wyniki badań, w których wykazano korzyści ze szczepień przeciwko grypie, w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób starszych. Znane są jednak również doniesienia stwierdzające brak takich korzyści. Celowość powszechnego stosowania szczepień przeciw grypie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych wymaga przeprowadzenia dalszych badań i obserwacji. Niemniej jednak obowiązujące wytyczne zalecają rozważenie szczepień u osób należących do określonych grup ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Machała MK, Brydak LB. Grypa w różnych aspektach. *Pol Mer Lek*, 2006; 123: 277–285.
2. www.pzh.gov.pl.
3. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC et al. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1226–1233.
4. Sheth T, Nair C, Muller J et al. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1916–1919.
5. Collins S. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Pub Health Rep*, 1932; 47: 2159–2179.
6. 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: 481–482.
7. 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: 2611–2618.
8. Meier CR, Jick SS, Derby LE et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*, 1998; 351: 1467–1471.
9. Bouwman JJ, Visseren FL, Bosch MC et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. *Eur J Clin Invest*, 2002; 32: 759–766.
10. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation*, 2001; 103: 2283–2288.
11. Zhou YF, Wanishawad C, Epstein SE. Chlamydia pneumonia-induced transactivation of cytomegalovirus: potential synergy of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33 (suppl A): 260A.
12. Azambuja MI, Duncan BB. Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Cad Saude Pub*, 2002; 18: 557–577.
13. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 102: 3039–3045.
14. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1322–1332.
15. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR et al. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol*, 2002; 156: 634–640.
16. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O et al. 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: 2143–2148.
17. 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: 1350–1358.
18. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*, 2002; 33: 513–518.
19. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*, 2009; 30: 209–216.
20. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J et al. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology*, 1996; 42: 274–279.
21. www.who.int/en.
22. Karjalainen J, Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*, 1999; 20: 1120–1125.
23. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. 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. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2130–2139.
24. 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: 1396–1398.
25. Van de Werf F, Bax J, Bertiu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2909–2945.
26. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 933–989.
27. Fiore AE, Shay DK, Broder K et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 2009; 58: 1–52.