

# Szczepienie przeciw grypie w prewencji wtórnej choroby wieńcowej. Aktualne zalecenia europejskiego i amerykańskich towarzystw kardiologicznych

Influenza vaccination in the secondary prevention of coronary artery disease. The review of current guidelines

Andrzej Ciszewski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiologia Polska 2009; 67: 677-680

## Aktualne rekomendacje towarzystw naukowych

Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (AHA, ACC) wydały w 2006 r. zalecenie, aby regularnie szczepić przeciwko grypie wszystkie osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia, a jesienią 2008 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w *Standardach leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST* zaleciło szczepienie przeciw grypie „u chorych po przebytym zawału serca STEMI, podobnie jak u wszystkich osób z chorobą wieńcową” (klasa I, poziom referencyjności B) [1, 2]. Wprowadzenie aktualnych zaleceń jest poważnym zobowiązaniem dla wszystkich lekarzy, zwłaszcza lekarzy rodzinnych, internistów i kardiologów praktykujących w Polsce, Europie i Stanach Zjednoczonych, oraz dużym wyzwaniem organizacyjnym dla systemu opieki zdrowotnej. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań autorzy zaleceń uznali, że może zmniejszyć to liczbę hospitalizacji z powodu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), zaostrzenia przewlekłej choroby wieńcowej, a także śmiertelność z przyczyn kardiologicznych [3–7]. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFP), jako pierwsza organizacja kardiologiczna, już w czerwcu 2007 r. zaleciło powszechne szczepienia u osób z przewlekłymi chorobami układu krążenia [8].

Optymalnym czasem dorocznego szczepienia przeciw grypie jest wrzesień i październik, jeszcze przed cyklicznym wzrostem zachorowań, lecz zalecane są one przez cały okres epidemiczny, który zazwyczaj trwa do kwietnia. Szczyt zachorowań na grypę przypada w Polsce nieco później niż w Europie Zachodniej, zazwyczaj pomiędzy styczniem a marcem. Rokrocznie na podstawie wytycznych

WHO przygotowywana jest nowa szczepionka, o zmieniającym się składzie antygenowym 3 wirusów, które najprawdopodobniej będą krążyć w populacji w nadchodzącym sezonie. Przeciwwskazania do szczepienia są nieliczne i obejmują uczulenie na białko jaja kurzego oraz przebyte natychmiastowe reakcje alergiczne po poprzednich szczepieniach przeciw grypie [9].

## Grypa a choroba wieńcowa

Fakt, że liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia wzrasta w czasie i po fali zachorowań na grypę, stwierdzono po raz pierwszy blisko 100 lat temu po epidemii hiszpanki w latach 1918–1920. Ostatnio zauważono, że przynajmniej 1/4 zawałów serca jest bezpośrednio poprzedzona ostrą infekcją układu oddechowego oraz że roczny szczyt występowania zawałów serca przypada w tym samym okresie co zwiększona zachorowalność na grypę [10, 11]. Obecnie na chorobę wieńcową nie patrzemy, tak jak przed laty, jako na powolny proces degeneracyjny, lecz jak na stan zapalny, którego nasilenie podlega dynamicznym zmianom. Uznano, że ostre infekcje i stany zapalne są bardzo prawdopodobnym czynnikiem destabilizującym blaszkę miażdżycową i bezpośrednią przyczyną OZW, a białko C-reaktywne (CRP) oraz inne markery zapalne uważa się za niezależne czynniki prognostyczne choroby wieńcowej. Dzięki teorii niestabilnej blaszki miażdżycowej rozumiano, dlaczego u wielu osób, zwłaszcza młodych, zawał serca jest pierwszym objawem choroby wieńcowej, często poprzedzonym jedynie ostrą infekcją układu oddechowego.

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Andrzej Ciszewski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 660 510 763, faks: +48 22 812 13 46, e-mail: aciszewski@ikard.pl

Wyobraźmy sobie chorego z ciasnym zwężeniem jednej z głównych tętnic wieńcowych, który nagle zapada na ostrą infekcję grypową z tachykardią, wysoką temperaturą, odwodnieniem i wzrostem krzepliwości. Ryzyko zamknięcia się tętnicy wieńcowej i zawału serca bardzo się wtedy zwiększa. Jest to najprostsze wytłumaczenie wzrostu liczby OZW i śmiertelności wśród osób z chorobą wieńcową w okresach epidemicznych grypy. Szczepienia profilaktyczne są najskuteczniejszą i najtańszą metodą zapobiegania wczesnym i odległym kardiologicznym powikłaniem grypy.

U osób z chorobami układu krążenia, a zwłaszcza chorobą wieńcową i niewydolnością serca, w okresach epidemicznych grypy należy również pamiętać o innych możliwościach działania. Leki przeciwwirusowe, inhibitory neuraminidazy – oseltamiwir i zanamiwir, zastosowane w ciągu 2 dni od pierwszych objawów zmniejszają liczbę ciężkich powikłań grypy. Leki z tej grupy są zarejestrowane w profilaktyce i leczeniu grypy, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami lub w okresie pierwszych 2 tygodni po szczepieniu. Statyny, ze względu na swoje działanie plejotropowe i stabilizujące blaszkę, mogą odegrać dużą rolę, również w profilaktyce i leczeniu, w wypadku kolejnej pandemii grypy, zakładając szybkie wyczerpanie się zapasów szczepionki i leków przeciwwirusowych.

### Wpływ szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby wieńcowej

Duże, populacyjne badania epidemiologiczne, kliniczne analizy retrospektywne oraz dwa prospektywne badania z randomizacją wykazały, że szczepienie przeciw grypie zmniejsza śmiertelność ogólną i z przyczyn kardiologicznych, liczbę zawałów serca, udarów mózgu i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (Tabela I).

W roku 2000 Naghavi i wsp. jako pierwsi, w retrospektywnym badaniu wykonanym metodą *case-control* w grupie 218 chorych po zawale serca stwierdzili, że szczepienie przeciwko grypie zmniejsza istotnie o 67% (95% CI 18–87%) ryzyko ponownego zawału [5]. W tym samym roku Siscovic i wsp. w innym badaniu *case-control* stwierdzili istotne zmniejszenie ryzyka pierwotnego nagłego zatrzymania krążenia u osób zaszczepionych przeciw grypie w porównaniu z grupą kontrolną (OR 0,51, 95% CI 0,33–0,79) [6]. Lavall i wsp. wykazali, że szczepienie przeciwko grypie zmniejsza także liczbę niedokrwiennych udarów mózgu (OR 0,50, 95% CI 0,26–0,94,  $p = 0,03$ ) [7].

W dużym obserwacyjnym badaniu epidemiologicznym w grupie ponad 140 tys. osób w wieku  $\geq 65$  lat Nichol i wsp. stwierdzili, że szczepienie przeciw grypie jest związane ze zmniejszeniem: o 50% śmiertelności ogólnej, o 19% liczby hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych, a o 23% liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [12].

W prospektywnym badaniu z randomizacją FLUVACS, w grupie 301 chorych hospitalizowanych z powodu zawału serca bądź planowej angioplastyki wieńcowej już w okre-

sie 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono znamienne statystycznie, znaczne zmniejszenie śmiertelności: 2% w grupie szczepionej przeciw grypie vs 8% wśród osób nieszczepionych (RR 0,25, 95% CI 0,07–0,86,  $p = 0,01$ ), a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia potrójnego punktu końcowego: zgon sercowy, zawał serca, hospitalizacja wieńcowa: 11 vs 23% (RR 0,50, 95% CI 0,29–0,85,  $p = 0,009$ ) [3].

W Instytucie Kardiologii w Warszawie, w zespole prof. W. Rużyłto, we współpracy z prof. L. Brydak z Krajowego Ośrodka ds. Grypy PZH, w grupie 658 osób z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową przeprowadzono prospektywne badanie z randomizacją 1 : 1, kontrolowane placebo, wykonane metodą podwójnie ślepej próby – FLUCAD [4]. W rocznym okresie obserwacji stwierdzono, że szczepienie przeciw grypie zmniejsza znamienne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego badania, na który składały się: zgon sercowy, zawał serca, rewaskularyzacja (PCI lub CABG) lub hospitalizacja wieńcowa: odpowiednio 6,02% w grupie szczepionej vs 9,97% w grupie kontrolnej (HR 0,54, 95% CI 0,29–0,99,  $p = 0,047$ ). Ciekawe jest spostrzeżenie tego badania, że korzystny efekt szczepienia utrzymywał się przez cały okres obserwacji, a więc także po zakończeniu okresu epidemicznego grypy i cyrkulacji wirusa.

### Możliwy mechanizm korzystnego działania szczepienia przeciw grypie

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów tłumaczących korzystny wpływ szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby wieńcowej. Pierwszym jest zmniejszenie ostrych kardiologicznych powikłań grypy. Mechanizm ten nie musi być specyficzny dla grypy, lecz typowy dla zmniejszenia następstw wielu ostrych infekcji przebiegających z gorączką, tachykardią, odwodnieniem i wzrostem krzepliwości. Wydaje się, że potwierdzają go wyniki badań, w których stwierdzono wzrost częstości występowania zawału serca nie tylko po infekcjach układu oddechowego, ale także po ostrych infekcjach układu moczowego [13]. Epstein i wsp. zaproponowali bardzo ciekawą koncepcję łącznego „ładunku infekcyjnego” (ang. *infectious burden*) jako czynnika ryzyka choroby wieńcowej [14]. Ponadto ostatnio wykazano, że także szczepienie przeciw pneumokokom jest związane z 50-procentowym zmniejszeniem częstości występowania zawału serca w 2-letnim okresie obserwacji [15].

Istnieje również szereg dowodów sugerujących specjalne relacje pomiędzy grypą, odpowiedzią immunologiczną a chorobą wieńcową. Madjid i wsp. wykazali, że w wypadku grypy proces zapalny, w przeciwieństwie do innych infekcji, toczy się głównie w obrębie istniejących już blaszek miażdżycowych, a w mniejszym stopniu dotyczy prawidłowych fragmentów naczynia [16]. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach udowodniono, że zakażenie wirusem grypy typu A doprowadza do zmian w tętnicach wieńcowych podobnych jak w zawale serca. Van Lenten i wsp. stwierdzili, że w czasie grypy cholesterol HDL traci

**Tabela I.** Najważniejsze badania oceniające wpływ szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby wieńcowej i występowanie incydentów sercowo-naczyniowych

Publikacja	Metody	Badana grupa	Wynik
Naghavi i wsp. <i>Circulation</i> 2000; 102: 3039-45	<i>case-control</i>	218 osób po zawale serca	zmniejszenie o 67% ryzyka ponownego zawału (95% CI 18–87%, $p = 0,017$ )
Siscovick i wsp. <i>Am J Epidemiol</i> 2000; 152: 674-7	<i>case-control</i>	342 osoby po pierwotnym nagłym zatrzymaniu krążenia	zmniejszenie ryzyka pierwotnego nagłego zatrzymania krążenia (OR 0,51, 95% CI 0,33–0,79)
Lavallee i wsp. <i>Stroke</i> 2002; 33: 513-8	<i>case-control</i>	90 osób ze świeżym udarem mózgu	zmniejszenie liczby niedokrwiennych udarów mózgu (OR 0,50, 95% CI 0,26–0,94, $p = 0,03$ )
Nichol i wsp. <i>N Engl J Med</i> 2003; 348: 1322-32	retrospektywne badanie epidemiologiczne	140 tys. osób w wieku $\geq 65$ lat	zmniejszenie całkowitej śmiertelności o 50% i hospitalizacji sercowo-naczyniowych o 23%
Gurfinkel i wsp. <i>Circulation</i> 2002; 105: 2143-7	FLUVACS – prospektywne badanie z randomizacją	301 osób po zawale serca lub PCI, 6-miesięczny okres obserwacji	zmniejszenie śmiertelności: 2 vs 8% w porównaniu z osobami nieszczepionymi (RR 0,25, 95% CI 0,07–0,86, $p = 0,01$ )
Ciszewski, Bilińska, Brydak, Rużyłto i wsp. <i>Eur Heart J</i> 2008; 29: 1350-58	FLUCAD – prospektywne badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	658 osób z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, 12-miesięczny okres obserwacji	zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon sercowy, zawał serca, PCI lub CABG, hospitalizacja wieńcowa) – 6,02 vs 9,97% w grupie kontrolnej (HR 0,54, 95% CI 0,29–0,99, $p = 0,047$ )

swoje właściwości przeciwwzapalne, a także dochodzi do zwiększonej migracji makrofagów do ściany naczynia, co przyspiesza miażdżycę i może destabilizować blaszkę miażdżycową [17, 18].

Wysunięto także ciekawą teorię antygenowego podobieństwa (ang. *antigen mimicry*) pomiędzy antygenami wirusa grypy a antygenami blaszki miażdżycowej. Według niej dochodzi do krzyżowej reakcji, w której antygeny wirusa grypy wywołują reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko antygenom blaszki miażdżycowej, doprowadzając do progresji miażdżycy bądź jej destabilizacji [16, 19]. Istnieje interesująca hipoteza, że pandemia grypy hiszpanki mogła przyczynić się do epidemii choroby wieńcowej w 2. połowie XX wieku poprzez zainicjowanie niekorzystnej reakcji immunologicznej. W badaniu ekologicznym stwierdzono, że wzrost zachorowań na chorobę wieńcową dotyczy tej samej populacji, która najczęściej przechodziła i najbardziej ucierpiała w przebiegu hiszpanki [20]. We wspomnianym badaniu FLUCAD wykazano, że korzystny efekt szczepienia utrzymuje się również po zakończeniu okresu epidemicznego grypy, co może potwierdzać tę teorię i świadczyć o niedocenianiu immunologiczno-zapalnego mechanizmu miażdżycy. Ostatnio stwierdzono, że także szczepienie przeciw pneumokokom jest związane z 50-procentowym zmniejszeniem częstości występowania zawału serca w 2-letnim okresie obserwacji [15]. Wykazano, że przeciwciała IgM przeciw *Streptococcus pneumoniae*, wytworzone po szczepieniu przeciw pneumokokom, wiążą również cząsteczki oksy-LDL i przez to spowalniają tworzenie się komórek tucznych, formowanie blaszki miażdżycowej i w efekcie mogą zmniejszać ryzyko zawału serca [15].

## Grupy docelowe szczepienia

Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) co rok uaktualnia swoje zalecenia odnośnie do szczepień przeciw grypie [21]. Ostatnie zalecenia obejmują: wszystkie osoby w wieku  $\geq 50$  lat, kobiety planujące ciążę w najbliższym sezonie epidemicznym, dzieci w wieku 5–18 lat, osoby z chorobami przewlekłymi (układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, układu krwiotwórczego lub choroby metaboliczne, w tym cukrzyca), osoby z upośledzeniem odporności (w tym HIV i immunosupresja), osoby z upośledzonym usuwaniem wydzieliny z drzewa oskrzelowego lub ze zwiększonym ryzykiem zachłyśnięcia (np. choroba Alzheimera i stany po urazach rdzenia kręgowego), pensjonariuszy domów opieki, pracowników ochrony zdrowia oraz osoby mieszkające lub opiekujące się dziećmi poniżej 5. roku życia i seniorami.

Nowością w aktualnych rekomendacjach ACIP jest zalecenie szczepienia wszystkich dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat. Ze względu na słabnącą z wiekiem skuteczność immunologiczną szczepionki i zwykle ograniczoną liczbę kontaktów międzyludzkich osób starszych, w niektórych krajach zastosowano strategię polegającą na większym nacisku na powszechne szczepienia przeciw grypie u dzieci i młodzieży niż na szczepienie osób starszych. Fiore i wsp. w opublikowanych wynikach badań stwierdzają, że zaszczepienie 50–85% dzieci w wieku szkolnym wpłynęło na znaczne zmniejszenie śmiertelności wśród nieszczepionych dorosłych w okresie grypy. Autorzy ci wykazali, że szczepienia ratowały życie jednej osoby dorosłej na każde 420 zaszczepionych dzieci [21].

Osoby starsze stanowią jednak nadal tradycyjnie najważniejszą grupę docelową szczepień, ponieważ 90% zgonów klasyfikowanych jako powikłania grypy dotyczy osób po 65. roku życia. W krajach rozwiniętych osiągnięto ostatnio odsetek 60–70% zaszczepionych wśród osób starszych, jednak pozostaje on stosunkowo niski, ok. 25–30% dla osób w wieku 25–64 lat, osiągając ok. 50% jedynie u chorych „wysokiego ryzyka”, tzn. z przewlekłymi chorobami układu krążenia, oddechowego, nerek oraz cukrzycą i nowotworami.

Polska jest niestety jednym z krajów Unii Europejskiej o najniższym poziomie profilaktyki grypy, w którym corocznie szczepi się mniej niż 10% obywateli [9]. Ze względu na to, że jesteśmy dużą populacją, w europejskich przygotowaniach do kolejnej pandemii grypy stanowimy niewiadomą i potencjalne zagrożenie dla lepiej przygotowanych sąsiadów. Należy mieć nadzieję, że Polskie Towarzystwo Kardiologiczne wesprze swoim autorytetem akcje informacyjne wśród lekarzy dotyczące wyników ostatnich badań naukowych i aktualnych zaleceń, a także bezpłatne akcje szczepienia finansowane przez samorządy, aby poprawić skuteczność nowoczesnej profilaktyki kardiologicznej.

## Podsumowanie

Obowiązujące wytyczne zarówno AHA, ACC, jak i ESC jednoznacznie zalecają szczepienie przeciw grypie w prewencji wtórnej u osób z chorobami układu krążenia, a w szczególności z chorobą wieńcową i po przebytych zawałach serca. Według autorów wytycznych istnieje wystarczająco dużo dowodów, pochodzących z wielu różnych badań naukowych, że przyczyni się to do zmniejszenia liczby hospitalizacji kardiologicznych, OZW, a zdaniem niektórych autorów także do zmniejszenia śmiertelności ogólnej i z przyczyn kardiologicznych.

Obowiązek wprowadzenia aktualnych zaleceń spoczywa na praktykujących lekarzach ogólnych i kardiologach, lecz niezbędne jest włączenie się NFZ, samorządów lokalnych i organizacji lekarskich, które dysponują odpowiednimi środkami finansowymi, strukturą i autorytetem, aby przeprowadzić skuteczną i powszechną akcję profilaktyczną.

## Piśmiennictwo

- 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: 2130-9.
- 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: 2909-45.
- Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, et al. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105: 2143-7.
- Ciszewski A, Bilińska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-8.
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674-7.
- Lavallee P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513-8.
- Podolec P, Kopeć G. Szczepienie przeciw grypie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. *Forum Profilaktyki* 2007; 2 (7): 3-4.
- Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka. *Termedia*, Poznań 2003.
- Pesonen E, Siitonen O. Acute myocardial infarction precipitated by infectious disease. *Am Heart J* 1981; 101: 512-3.
- 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.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall A, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Eng J Med* 2004; 351: 2611-8.
- Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20-8.
- Binder CJ, Horkko S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003; 9: 736-43.
- Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, et al. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108: 2730-6.
- 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: 2283-8.
- Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, et al. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Circulation* 2002; 106: 1127-32.
- Gurevich VS. Influenza, autoimmunity and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 101-5.
- 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 Publica* 2002; 18: 557-77.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-60.