


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicinesciences.com">www.medicinesciences.com</a>	
--	--	---

## Cardioprotective effect of influenza vaccine in patients with cardiovascular disease

Laura Adomaitytė<sup>1</sup>, Jurgita Kupčinskaitė<sup>1</sup>, Kamilė Račkelytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Science, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

### Abstract

Cardiovascular disease remains the leading cause of morbidity and mortality. The cardiovascular system and upper respiratory tract pathologies are closely connected. A connection between influenza infection and cardiovascular disease has been observed since the early 20th century. Once infected an inflammatory response is activated. This is manifested by sudden fever, tachycardia, dehydration, hypoxemia, endothelial dysfunction, hypercoagulability and increased secretion of cytokines. Such stress can have a profound effect on patients with chronic heart disease, angina pectoris or asymptomatic patients with reduced ventricular function or severe coronary artery stenosis. Epidemiological studies have scientifically substantiated the benefits of vaccination in this risk group - influenza vaccination has a major impact on the course of cardiovascular disease. Currently, the influenza vaccine has the most evidence of a positive effect on patients with cardiovascular disease. Attempts are now being made to demonstrate the efficacy of this vaccine, not only as a preventive measure, but also as a factor that has an immunomodulatory effect on the body. The role of influenza vaccination has not been fully elucidated and requires further studies to prove the cardioprotective effect of this vaccine.

**Keywords:** influenza, vaccine, cardiovascular disease.

# Kardioprotekcinis gripo vakcinės poveikis pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis

Laura Adomaitytė<sup>1</sup>, Jurgita Kupčinskaitė<sup>1</sup>, Kamilė Račkelytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

## Santrauka

Širdies ir kraujagyslių ligos išlieka pagrindine mirtingumo ir mirštamumo priežastimi pasaulyje. Kardiovaskulinė sistema bei kvėpavimo takų patologijos yra glaudžiai susijusios. Jau nuo XX amžiaus pradžios pastebėtas ryšys tarp gripo infekcijos ir širdies-kraujagyslių ligų. Infekcijos, patekę į organizmą, aktyvina uždegiminį atsaką. Tai pasireiškia staigiu karščiavimu, tachikardija, dehidratacija, hipoksemija, endoteline disfunkcija, hiperkoaguliacija ir padidėjusia uždegiminių faktorių sekrecija. Toks stresas gali turėti didelę įtaką pacientams, sergantiems lėtine širdies liga, krūtinės angina arba asimptomiems pacientams su sumažėjusia kairiojo skilvelio funkcija arba sunkia vainikinių arterijų stenoze. Atlikti epidemiologiniai tyrimai mokslškai pagrindžia vakcinacijos naudingumą šios rizikos grupės pacientams - vakcinacija nuo gripo turi didelę reikšmę širdies ir kraujagyslių ligų eigai. Šiuo metu būtent gripo vakcina turi daugiausiai įrodymų dėl teigiamo poveikio širdies kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams. Dabar bandoma įrodyti šios vakcinės efektyvumą ne tik kaip prevencinės priemonės, bet ir kaip faktoriaus, turinčio imunomoduliacinį poveikį organizmui. Vakcinacijos nuo gripo vaidmuo nėra iki galo išaiškintas bei reikalauja tolimesnių tyrimų, galinčių įrodyti šio skiepo kardioprotekcinį poveikį.

**Raktiniai žodžiai:** gripas, vakcinacija, Širdies ir kraujagyslių ligos.

## **Ivadas**

Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirtingumo ir mirštamumo priežastis. Kasmet 7,2 milijonai žmonių visame pasaulyje miršta nuo kardiovaskulinių ligų [1]. Pirminė ir antrinė prevencija kartu sumažina kardiovaskulinių ligų riziką, tačiau tik pusei pacientų, sergančių ūmia širdies ir kraujagyslių liga, tokie epizodai nepasikartoja per artimiausius penkerius metus [1]. Širdies ir kraujagyslių sistema bei kvėpavimo takų patologijos yra glaudžiai susijusios. Naujausios Europos kardiologų draugijos (EKD) kardiovaskulinių ligų prevencijos gairės rekomenduoja gripo vakcinaciją prevencijai ir gydymui kardiovaskulinėmis ligomis sergantiems pacientams [2]. Tačiau rekomendacijų stiprumas (IIb klasė/C lygis) nėra pakankamai didelis [3]. Kai kurios kitos EKD gairės nurodo aukštesnės klasės (I klasė) gripo ir pneumokokinės vakcinos rekomendacijas širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai [2].

Kardiovaskulinių ligų epizodai yra dažnesni žiemą ir esant gripo epidemijoms [4]. Respiratorinės infekcijos yra pagrindinė pacientų su širdies nepakankamumu hospitalizavimo priežastis bei yra siejamos su padidėjusiu mirtingumu [5]. Epidemiologiniai tyrimai patvirtino sąsają tarp pneumokokinės ir gripo viruso sukeltų infekcijų bei kardiovaskulinių susirgimų [2]. Corrales – Medina ir bendraautoriai nustatė 4 kartus didesnę miokardo infarkto ar mirčių dėl kardiovaskulinės sistemos ligų riziką per 30 dienų po persirgtos pneumonijos, kuri laipsniškai mažėja, bet išlieka 1,5 karto didesnė iki 10 metų [6]. Smeeth ir bendraautoriai kitose studijose nustatė reikšmingai didesnę dažnį miokardo infarkto per 90-ties dienų

periodą po ūmios apatinio kvėpavimo trakto infekcijos [7].

Pasak pasaulio sveikatos organizaciją (PSO), skiepais nuo gripo visų pirma siekiama apsaugoti pažeidžiamas didelės rizikos grupes, tai yra vyresnio amžiaus žmones, arba asmenis, sergančius tam tikromis lėtinėmis ligomis, siekiant išvengti sunkių su gripu susijusių komplikacijų ar mirties [8]. Tiek Amerikos širdies asociacija, tiek Europos kardiologų draugija rekomenduoja kasmetinę gripo vakciną asmenims, turintiems diagnozuotą širdies - kraujagyslių sistemos ligą [9 - 11]. Tačiau pneumokokinės vakcinos veiksmingumas nebuvo pilnai patvirtintas daugiausiai dėl perspektyvių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų trūkumo ir daugelio šioje srityje atliktų neigiamų tyrimų rezultatų [12,13].

## **Gripas ir jo vakcina**

Gripas – tai ūminė kvėpavimo takų infekcija, plintanti oro lašeliniu būdu. Ją sukelia RNR virusai, priklausantys Orthomyxoviridae šeimai. Yra išskiriami trys jų tipai: Influenza A, B ir C [14].

Šie virusai yra 80 - 120 nm dydžio. Iš išorės juos gaubia lipidinis apvalkalas, ant kurio išsidėsto paviršiniai antigenai: hemagliutininas (HA) ir neuraminidazė (NA) (C tipo viruso paviršiuje vietoje šių antigenų yra hemagliutinuojantis-esterazinis–membranų susiliejimo baltymas), o virusų viduje yra nukleokapsidė ir matricos proteinai (vidiniai antigenai) [15, 26]. Iš visų tipų labiausiai žmonėms patogeniški yra A ir B tipo virusai. A tipas toliau klasifikuojamas į potipius: yra žinoma 18 HA ir 11 NA potipių, o B tipas skirstomas į dvi antigeniškai skirtingas linijas (Victoria ir Yamagata) [22].

Influenza A ir B tipo virusai yra pavojingiausi, sukelia sezonines epidemijas – ženklų sergamumo gripu padidėjimą tarp vėlyvo rudens ir ankstyvo pavasario [21]. Gripo simptomai, tokie kaip gerklės, galvos skausmas, bendras silpnumas, nuovargis, raumenų skausmai, sumažėjęs apetitas, nemiga ir sausas, neproduktyvus kosulys, pasireiškia praėjus 2 - 3 dienoms po kontakto su virusu [16]. Dauguma užsikrėtusių asmenų patiria šiuos simptomus arba jiems pasireiškia asimptominė ligos eiga. Tačiau dalis pacientų gali susirgti sunkia ligos forma su komplikacijomis. Šiai rizikos grupei priklauso pagyvenę asmenys (virš 65 metų amžiaus), vaikai (nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus), imunosupresuoti (infekuoti ŽIV, vartojantys imunosupresinius vaistus), sergantys lėtinėmis ligomis (astma, cistine fibroze, lėtine obstrukcine plaučių liga, cukriniu diabetu), hemodinamiškai reikšmingomis širdies ligomis, vėžiu, turintys lėtinį inkstų funkcijos nepakankamumą ir nėščios moterys [17].

Dažniausiai pasitaikanti gripo komplikacija yra pneumonija. Ji gali būti pirminė, sukelta pačio viruso, ir antrinė, išsivystanti prisidėjus bakterinei infekcijai. Tipiniai sukėlėjai yra *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* ir kitos Gram neigiamos lazdelės, o atipiniai – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Kitoms gripo komplikacijoms priklauso lėtinių plaučių ligų paūmėjimas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, ūminis kvėpavimo nepakankamumas. Taip pat pasireiškia ir ekstrapulmoninės komplikacijos, tokios kaip aseptinis meningitas, encefalomyelitas, meningoencefalitas, Guillain – Barre sindromas, miozitas [18]. Be to, pastebėtos širdies ir

kraujagyslių sistemos komplikacijos: miokarditas, perikarditas, širdies nepakankamumas, aritmijos bei lėtinių kardiovaskulinių ligų paūmėjimas [19]. Efektyviausias būdas išvengti gripo ir jo komplikacijų yra vakcinacija. Ji turėtų būti atliekama kasmet prieš gripo sezoną rizikos grupės asmenims ir sveikatos sistemos darbuotojams, turintiems tiesioginį kontaktą su pacientais [23]. Pastaruoju metu Pasaulinė sveikatos organizacija rekomenduoja skiepytis trivalente vakcina, į kurios sudėtį įeina du Influenza A viruso potipiai: H1N1 ir H3N2 bei viena Influenza B viruso linija arba keturvalente vakcina, į kurią įtraukta ir antra B tipo viruso linija [24].

Nepaisant to, kad pirmos vakcinės išrastos ir taikomos jau nuo 1933 metų, gripas vis tiek išlieka reikšminga, epidemijas galinčia sukelti liga. Nuolatinės spontaninės genų, koduojančių viruso paviršinius antigenus – neuraminidazę ir hemagliutininą, mutacijos sukelia viruso pakitimus. Susiformuoja naujos viruso potipio padermės, kurioms žmonių populiacija neturi arba turi labai mažą atsparumą. Šis procesas vadinamas antigeniniu dreifu ir yra būdingas Influenza A ir B tipo virusams [20]. Atsižvelgiant į tai, vakcinų sudėtis kasmet peržiūrima ir keičiama pagal numatomą viruso padermę, kuri cirkuliuos ateinančių gripo sezoną. Taip siekiama užtikrinti apsauginį vakcinacijos efektą [25, 27].

#### **Kardioprotekcinis vakcinų poveikis**

Gripo vakcina apsaugo ne tik nuo infekcijos, bet ir nuo su ja susijusių komplikacijų [28]. Be to, buvo pastebėtas ir teigiamas vakcinacijos poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms.

Egzistuoja du galimi gripo vakcinų apsauginio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai mechanizmai – specifinis ir nespecifinis.

Nespecifinis mechanizmas aiškinamas tuo, jog gripas yra viena labiausiai paplitusių ūminių infekcijų, pasireiškianti staigiu karščiavimu, tachikardija, dehidracija, hipoksemija, endotelinė disfunkcija, hiperkoaguliacija ir padidėjusia uždegiminių faktorių sekrecija [47]. Toks stresas gali turėti didelę įtaką pacientams, sergantiems lėtine širdies liga, krūtinės angina arba asimptomiems pacientams su sumažėjusia kairiojo skilvelio funkcija arba sunkia vainikinių arterijų stenozė [47]. Pacientams, sergantiems minėtomis ligomis, ūmi infekcija dažnai sukelia ūmų širdies nepakankamumą, plaučių edemą arba nestabilią krūtinės anginą su ūmiu koronariniu sindromu arba staigia mirtimi [29 - 31]. Nustatyta, kad nespecifinis apsauginis mechanizmas yra paremtas uždegimine aterosklerozės teorija ir plonasienės fibroateromos plyšimu, kuris sukelia ūmų koronarinį sindromą [32, 33]. Aterosklerozė yra arterijos sienelės uždegimas, sukeltas mažo tankio lipoproteinų (MTL) infiltracijos intimoje bei makrofagų aktyvacijos. Taip pat atliktose studijose buvo nustatyta, jog C reaktyvinis baltymas (CRB) ir kiti uždegimo mediatoriai yra kaip nauji kardiovaskulinių ligų rizikos faktoriai, kurie geriau nei cholesterolio lygis atspindi mažą ir vidutinę miokardo infarkto riziką [34]. Uždegiminiai citokinai, kurie yra atpalaiduojami vykstant ateroskleroziniams procesams, turi keletą skirtingų poveikių tiek širdžiai, tiek kraujagyslėms. Kvėpavimo takų infekcijos sukeltas uždegiminis procesas taip pat gali pakenkti inotropinei širdies funkcijai. Esant ūmiam uždegimui tumoro

nekrozės faktoriaus alfa (TNF- $\alpha$ ) ir interleukino-1 $\beta$  produkcija gali sumažinti miocitų kontraktiškumą [35 - 39, 48]. Taip pat šie mechanizmai apima sŕingomielinazės kelio aktyvavimą ir keičia azoto oksido kelią, dėl ko blogėja betaadrenerginis širdies miocitų atsakas [38, 40 - 42, 48]. Ilgalaikė citokinių ekspresija gali sąlygoti nepalankią miokardo remodeliaciją ir padidinti metaloprotezių matricos bei jų audinių inhibitorių produkciją. Taigi nespecifinis apsauginis vakcinų poveikis yra siejamas su dažniausiai pasitaikančių infekcijų eliminavimu, dėl kurių, įvykus staigiai uždegimo kaskados aktyvacijai, destabilizuojamas arterijos sienelės lėtinis aterosklerozinis uždegimas. Buvo atlikti bandymai su pelėmis – joms buvo suleista aterosklerozinio apolipoproteino-E (apoE) – pelėms, sergančioms A tipo gripu, stebėtas uždegiminių ląstelių padidėjimas, fibrino atsidedėjimas bei trombozė [43,48]. Šie procesai buvo susieti su kairiojo skilvelio išsiplėtimu ir kolageno kiekio padidėjimu miokarde, kas pakatino širdies nepakankamumo išsivystymą [38]. Taigi, vakcinacija nuo gripo buvo sukurta, siekiant užkirsti kelią infekcijos aktyvuojamam uždegiminiam atsakui, kuris daro neigiamą įtaką miokardo kontraktiškumui, skatina fibrozę ir aterogenezę [44, 45].

Specifinis mechanizmas. Daugumoje studijų, tyrinėjusių vakcinuotus nuo gripo pacientus, sergančius širdies kraujagyslių ligomis (ŠKL) buvo nustatyta, jog apsauginis skiepų poveikis neapsiriboja tik gripo sezono metu [47]. Širdies ligų atvejų vakcinuotiems pacientams taip pat buvo pastebimai sumažėję vasaros mėnesiais bei tokia tendencija išlikusi iki sekančio skiepavimo [1,3,46]. Yra siūloma „antigenų mimikrijos“ teorija tarp

infekcinių sukėlėjų ir aterosklerozinės plokštelės antigenų [49]. Naudojant virtualios spektroskopijos metodą, kuris analizuoja baltymų tarpusavio sąveiką, buvo nustatyta, kad bradikinino 2 receptorių (BKB2R) yra pagrindinis baltymas, tarpininkaujantis molekuliniam procesams, sukeliantiems kardioprotekcinį poveikį. Įrodyta, kad BKB2R yra susijęs su antiaritminiu ir antitrombotiniu poveikiu. Per jį veikiantis kalikreinas-kininas pasižymi antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu, o azoto oksidas reguliuoja miokardo deguonies poreikį esant širdies nepakankamumui. Remiantis tuo teigiama, kad kai kurie po vakcinacijos susiformavę antikūnai veikia kaip agonistai. Jie suaktyvina su BKB2R susijusius signalizacijos kelius, prisidedančius prie apsaugos nuo kardiovaskulinių ligų [50].

#### **Gripo vakcina ir širdies nepakankamumas**

Dėl glaudaus ryšio tarp kvėpavimo takų ligų ir širdies nepakankamumo, vakcinacija vaidina vis didesnę vaidmenį šią širdies patologiją turinčių pacientų gydyme.

Viename danų kohortiniame tyrime [51] buvo siekiama išsiaiškinti, ar vakcinacija nuo gripo yra susijusi su didesniu išgyvenamumu, sergantiems širdies nepakankamumu. 3,7 metų vykdytame stebėjime dalyvavo visi Danijos piliečiai, vyresni nei 18m., kuriems nuo 2003 m. sausio 1 d. iki 2015 m. birželio 1 d. buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas (iš viso 134 048 pacientai). Atsižvelgus į vakcinacijų skaičių ir dažnį, tiriamųjų gretutines ligas, vartojamus vaistus, socialinę padėtį ir kitus duomenis, buvo gauti rezultatai, kad vakcinuojant širdies nepakankamumu sergančius pacientus, mirties rizika tiek dėl širdies ir

kraujagyslių sistemos patologijos, tiek dėl kitų priežasčių sumažėjo 18% ( $P < 0.001$ ). Be to, tyrimo metu nustatyta, kad kasmet po diagnozės nustatymo skiepytų pacientų rezultatai buvo geresni lyginant su pacientais, kurie buvo skiepyti mažiau nei kartą per metus. Taip pat vakcinacija ankstyvuoju gripo sezono metu (t.y. rugsėjo ir spalio mėnesiais) labiau sumažino mirtingumą ne tik dėl širdies bei kraujagyslių ligų, bet ir kitų mirties priežasčių, lyginant su vakcinacija vėlyvuoju laikotarpiu (t.y. lapkričio ir gruodžio mėnesiais). Taigi, galima teigti, kad gripo vakcinos reikšmingai pagerina širdies nepakankamumu sergančių pacientų išgyvenimą.

Be to, įrodyta, kad vakcinacija nuo gripo gali sumažinti širdies nepakankamumu sergančių pacientų hospitalizacijų skaičių. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime [31] buvo analizuojami 1990 - 2013m. pirminės ir antrinės sveikatos priežiūros duomenys, siekiant įvertinti vakcinacijos nuo gripo ir hospitalizacijų skaičiaus bei priežasties ryšį. Tyrimo metu lygintas hospitalizacijų atvejų skaičius per metus prieš ir po vakcinacijos pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu. Buvo nustatyta, kad tarp 59 202 širdies nepakankamumu sergančių pacientų hospitalizacijos rizika dėl širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjo 27%, dėl kvėpavimo takų infekcijų 17%, dėl visų priežasčių 4%. Taigi, širdies nepakankamumu sergantiems pacientams gripo vakcinacija yra susijusi su mažesne hospitalizacijos rizika, ypač dėl širdies ir kraujagyslių ligų.

Sergančiųjų širdies nepakankamumu, kaip ir kitomis lėtinėmis ligomis, humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas į vakcinaciją lyginant su sveika populiacija yra silpnesnis. [52, 53]. Dėl šios

priežasties pradėta galvoti, kad pacientams su širdies nepakankamumu reikėtų taikyti agresyvesnius skiepavimo būdus. Viename atsitiktinių imčių, dvigubai aklame ir aktyviai kontroliuojamame tyrime [54] buvo tirti 28 širdies nepakankamumu sergantys pacientai. Dalis pacientų buvo vakcinuoti standartine gripo vakcinos doze, o likusi dalis vakcinuota dviguba vakcinos doze. Antikūnų titras po 2 – 4 savaičių dvigubos dozės grupėje buvo žymiai didesnis lyginant su standartine doze gavusia grupe (3.3 vs. 1.6 for A/H3N2,  $P < 0.001$ ; 1.9 and 1.1 for A/H1N1,  $P = 0.009$ ; and 1.7 and 1 for B-type,  $P = 0.02$ ). Tačiau tiriant antikūnų titrus po 4 - 6 savaičių reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Taigi, didesnės gripo vakcinos dozės gali sukelti didesnę imuninę atsaką pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, tačiau būtina atlikti didesnės imties tyrimus, kad būtų nustatyta tinkama ir saugi gripo vakcinos dozė šiai pacientų grupei.

#### **Gripo vakcina ir prieširdžių virpėjimas**

Gripo infekcija, suaktyvindama sisteminių uždegiminių atsaką ir padidindama simpatinės nervų sistemos aktyvumą, yra svarbus veiksnys prieširdžių virpėjimo patogenezėje [55, 56].

Viename atvejo kontrolės tyrime [57] nustatyta, kad gripo infekcija 18% padidina prieširdžių virpėjimo išsivystymo riziką. Tame pačiame tyrime buvo tirta, ar vakcinacija nuo gripo gali sumažinti prieširdžių virpėjimo riziką. Palyginus kontrolinę grupę (gripu nesirgę ir neskiepyti pacientai,  $n = 38\ 353$ ) su grupe neskiepytų, bet sirgusių gripu pacientų ( $n = 1369$ ), prieširdžių virpėjimo rizika buvo ženkliai didesnė šioje grupėje (šansų santykis = 1,182;  $P = 0.032$ ). Gripu nesirgusiųjų, bet skiepytų grupėje ( $n = 16\ 452$ )

prieširdžių virpėjimo rizika buvo mažiausia (šansų santykis = 0,881;  $P < 0.001$ ). Pasiskiepijusių, bet gripu susirgusių grupėje prieširdžių virpėjimo rizika buvo panaši kaip ir kontrolinėje grupėje (šansų santykis = 1,136;  $P = 0.214$ ). Taigi, gripo infekcija yra reikšmingai susijusi su padidėjusia rizika išsivystyti prieširdžių virpėjimui, tačiau ją galima sumažinti taikant vakcinaciją nuo gripo.

Prieširdžių virpėjimas yra tiesiogiai susijęs su išeminio insulto rizika, nepaisant tinkamos antitrombozinės profilaktikos. Viename kohortiniame tyrime [58] buvo siekta išsiaiškinti, ar vakcinacija nuo gripo gali sumažinti išeminio insulto riziką, sergantiems prieširdžių virpėjimu. Į tyrimą buvo įtraukti 6570 pacientai, iš kurių 38,77% buvo pasiskiepijusių nuo gripo grupėje ir 61,23% buvo nesiskiepijusių grupėje. Išeminio insulto rizikos santykis buvo gautas taikant Cox proporcinį rizikos modelį. Tyrimo metu nustatyta, kad išeminio insulto rizika buvo mažesnė vakcinuotų pacientų grupėje nei nevakcinuotų (rizikos santykis = 0,55;  $P < 0.001$ ). Taigi, pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, vakcinacija nuo gripo gali sumažinti išeminio insulto išsivystymo riziką.

#### **Gripo vakcina ir išeminė širdies liga**

Įrodyta, kad gripo infekcija gali sustiprinti aterosklerozės progresavimą ir skatinti ūminių koronarinių įvykių pasireiškimą. [59, 60]. Dėl šios priežasties atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kuriais bandyta išsiaiškinti, ar vakcinacija nuo gripo galėtų apsaugoti koronarinių arterijų liga sergančius pacientus.

Vienoje iš tokių atsitiktinių imčių FLUVACS studijoje [61] buvo atrinkti 200 pacientų, persirgusių miokardo infarktu, ir 101 pacientas,

kuriems buvo suplanuota perkutaninė angioplastika. Abiejų grupių pacientams buvo atsitiktinai paskirta gripo vakcina arba placebo. Pacientai stebėti metus laiko, siekiant išsiaiškinti galimai teigiamą gripo vakcinos kaip antrinės koronarinių įvykių profilaktikos priemonės poveikį. Per vienerius stebėjimo metus nustatyta, kad nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių ir mirties atvejų rizika buvo ženkliai mažesnė paskiepytų pacientų grupėje lyginant su kontroline grupe (6%, lyginant su 17% kontrolinėje grupėje;  $P = 0.002$ ).

FLUCAD studijoje [62] buvo siekta įvertinti gripo vakcinos poveikį koronarinių įvykių pasireiškimo dažniui pacientams, kuriems angiografiškai patvirtinta vainikinių arterijų liga. Šis tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas. Tyrime dalyvavo 658 pacientai, iš kurių 325 gavo gripo vakciną, o 333 pacientai – placebo. Pacientai buvo stebėti vidutiniškai 298 dienas. Tyrimo rezultatai atskleidė reikšmingą ryšį tarp vakcinacijos nuo gripo ir širdies išemijos įvykių dažnio. Tiriamojoje grupėje mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarkto, vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos bei hospitalizacijų dažnis dėl miokardo išemijos buvo mažesnis nei kontrolinėje placebo grupėje (atitinkamai 6,02% ir 9,97%,  $P = 0.047$ ).

Dar viename randomizuotame placebo kontroliuojamame tyrime [46] buvo atrinkti 439 pacientai, persirgę ūminiu koronariniu įvykiu. Daliai pacientų buvo skirta gripo vakcina, likusi dalis pacientų buvo kontrolinė grupė. Paciento kontrolė ir stebėjimas vykdytas vienerius metus. Nustatyta, kad vakcinuotų pacientų grupėje hospitalizacija dėl pakartotinio ūmaus koronarinio

įvykio, širdies nepakankamumo ar insulto pasireiškė rečiau nei kontrolinėje grupėje (9,5% palyginti su 19,3%;  $P = 0.004$ ).

Taigi, tyrimai patvirtina, kad gripo vakcina sumažina didžiuosius kardiovaskulinius įvykius pacientams, sergantiems išemine širdies liga.

### **Išvados**

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligos yra glaudžiai susijusios, o vakcinacija nuo gripo vaidina vis didesnę vaidmenį širdies patologiją turinčių pacientų gydyme. Gripo vakcinos reikšmingai pagerina širdies nepakankamumu sergančių pacientų išėtis. Taip pat širdies nepakankamumu sergantiems pacientams gripo vakcinacija yra susijusi su mažesne hospitalizacijos rizika, o sergantiems prieširdžių virpėjimu, vakcinacija nuo gripo gali sumažinti išeminio insulto išsivystymo riziką. Be to, tyrimai patvirtina, kad gripo vakcina sumažina didžiuosius kardiovaskulinius įvykius pacientams, sergantiems išemine širdies liga.



**Literatūros sąrašas**

1. Keller T, Weeda V. B., van Dongen C. J., Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 3. Art. No.: CD005050. DOI: 10.1002/14651858.CD005050.pub2
2. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36(2): 202 - 206.
3. Piepoli F, Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315 – 81.
4. Liu C., Yavar Z., Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(11) : 793–812.
5. Fonarow G. C., Abraham W. T., Albert N. M., Stough W. G., Gheorghade M., Greenberg B. H. et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 847–54.
6. Corrales-Medina V. F., Alvarez K. N., Weissfeld L. A., Angus D. C., Chirinos J. A., ChoungChou H. C. et al. Association between hospitalization from pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015; 313(3): 264 – 74.
7. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Eng J Med*. 2004; 351: 2611 – 8.
8. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87(47): 461 – 76.
9. Davis M. M., Taubert K., Benin A. L., Brown D. W., Mensah G. A., Baddour L. M. et al. American Heart Association; American College of Cardiology. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006; 114(14): 1549 – 53.
10. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J. et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891 – 975.
11. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315 – 81.
12. Siriwardena A. N., Gwini S. M., Coupland C. A. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ*. 2010 Oct; 182(15): 1617 – 23.
13. Ochoa-Gondar O., Vila-Corcoles A., Rodriguez-Blanco T., de Diego-Cabanes C., Hospital-Guardiola I., Jariod-Pamies M. EPIVAC Research Group. Evaluating the clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing myocardial infarction: the CAPAMIS study, three-year follow-up. *Vaccine*. 2014 Jan; 32(2): 252 – 7.
14. World Health Organisation (WHO). Influenza (seasonal).; Available at: [https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed 11/6, 2018.
15. Fukuda K., Levandowski R. A., Bridges C., Cox N. Inactivated Influenza Vaccines. In Plotkin SA OW, editor. *VACCINES*, Philadelphia: Saunders, 2004: 339-388.
16. Wirfs, M. J. Influenza, Seasonal (Flu). In *The APRN and PA’s Complete Guide to Prescribing*

- Drug Therapy. Springer Publishing Company. 2019 DOI:10.1891/9780826179340.0209
17. Harper S. A., Bradley J. S., Englund J. A., File T. M., Gravenstein S., Hayden F. G. et al. Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48(8): 1003 - 1032.
  18. Rothberg M. B., Haessler S. D. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical Care Medicine*. 2010; 38: 91 – 97.
  19. Estabragh Z., Mamas M. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167(6): 2397 - 2403.
  20. Barberis I., Martini M., Iavarone F. et al. Available influenza vaccines: Immunization strategies, history and new tools for fighting the disease. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2016; 57(1): 41–46.
  21. Atmar R. L., Keitel W. A. Searching for Improved Flu Vaccines—The Time Is Now. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 221(1): 1–4.
  22. Vogel O. A., Manicassamy B. Broadly Protective Strategies Against Influenza Viruses: Universal Vaccines and Therapeutics. *Front Microbiol*. 2020; 11: 135.
  23. Longini I., Halloran M. Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *American Journal of Epidemiology*. 2005; 161(4): 303 - 306.
  24. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2013; 12(9): 1085 - 1094.
  25. Carrat F., Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007; 25(39-40): 6852 - 6862.
  26. Shaw M. L., Palese P. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology*. 2013; 6: 1647 – 1689.
  27. Krammer F., Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015; 14: 167 – 182.
  28. Simpson C. R., Lone N., Kavanagh K., Ritchie L. D., Robertson C., Sheikh A. et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness (SIVE): an observational retrospective cohort study – exploitation of a unique community-based national-linked database to determine the effectiveness of the seasonal trivalent influenza vaccine. *Health Serv Deliv Res*. 2013; 1(10).
  29. Udell J. A., Zawi R., Bhatt D. L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A. et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients. A meta-analysis. *JAMA*. 2013; 310: 1711 – 172010.
  30. Ren S., Newby D., Li S. C., Walkom E., Miller P., Hure A., et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015; 2: 247.
  31. Mohseni H., Kiran A., Khorshidi R., and Rahimi K. Influenza vaccination and risk for hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017; 38: 326-333.
  32. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S. W., Litovsky S., Rumberger J., et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664 - 1672.
  33. Benzon J. F., Otsuka F., Virmani R., and Falk E. Mechanism of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114: pp. 1852 – 1866.
  34. Denesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G. M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1387 – 1397.
  35. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998; 279: 1477 – 82.
  36. Mendall M. A., Patel P., Asante M., et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997; 78: 273 – 7.
  37. Kumar A., Thota V., Dee L., Olson J., Uretz E., Parrillo J. E. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *The Journal of experimental medicine*. 1996; 183: 949 – 58.

38. Mann D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circulation research*. 2002; 91: 988 – 98.
39. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H. M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 1990; 323: 236 – 41.
40. Oral H., Dorn G. W., Mann D. L. Sphingosine Mediates the Immediate Negative Inotropic Effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in the Adult Mammalian Cardiac Myocyte. *Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272: 4836 – 4842.
41. Gulick T., Chung M. K., Pieper S. J., Lange L. G., Schreiner G. F. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86: 6753 – 6757.
42. Balligand J. L., Ungureanu D., Kelly R. A., et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophageconditioned medium. *The Journal of clinical investigation*. 1993; 91: 2314 – 9.
43. Van Lenten B. J., Wagner A. C., Nayak D. P., Hama S., Navab M., Fogelman A. M. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation*. 2001; 103 :2283 – 8.
44. Carty C. L., Heagerty P., Nakayama K. et al. Inflammatory response after influenza vaccination in men with and without carotid artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006; 26: 2738 – 44.
45. Posthouwer D., Voorbij H. A., Grobbee D. E., Numans M. E., van der Bom J. G. Influenza and pneumococcal vaccination as a model to assess C-reactive protein response to mild inflammation. *Vaccine*. 2004; 23: 362 – 5.
46. Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., and Sukonthasarn A.: Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1730-1735.
47. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36(2): 202 - 206.
48. Bhatt A., DeVore A., Hernandez A., Mentz R. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes?. *JACC: Heart Failure*. 2017; 5(3): 194 - 203.
49. Fountoulaki K., Tsiodras S., Polyzogopoulou E., Olympios C., Parissis J. Beneficial Effects of Vaccination on Cardiovascular Events: Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure. *Cardiology*. 2018; 141(2): 98 - 106.
50. Veljkovic V., Glisic S., Veljkovic N., Bojic T., Dietrich U., Perovic V. R. et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: possible molecular mechanism. *Vaccine*. 2014 Nov; 32(48): 6569 – 75.
51. Modin D., Jorgensen M. E., Gislason G., Jensen J. S., Kober L., Claggett B., Hegde S. M., Solomon S. D., Torp-Pedersen C., Biering-Sørensen T. Influenza vaccine in heart failure: cumulative number of vaccinations, frequency, timing, and survival: a Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139: 575 – 589.
52. Vardeny O., Sweitzer N. K., Detry M. A., Moran J. M., Johnson M. R., Hayney M. S. Decreased immune responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2009; 15: 368 – 373.
53. Vardeny O., Moran J. J., Sweitzer N. K., Johnson M. R., Hayney M, S. Decreased T-cell responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 10 – 16.
54. Van Ermen A., Hermanson M. P., Moran J. M., Sweitzer N. K., Johnson M. R., Vardeny O. Double dose vs. standard dose influenza vaccination in patients with heart failure: a pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 560 – 564.
55. Guo Y., Lip G.Y. , Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60(22): 2263 – 2270.
56. Chen P. S., Chen L. S., Fishbein M. C., Lin S. F., Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*, 2004; 114(9): 1500 – 1515.
57. Chang T. Y., Chao T. F., Liu C. J. et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Heart Rhythm*, 2006; 13(6): 1189 – 1194.
58. Kao P. F., Liu J. C., Hsu Y. P. et al. Influenza vaccination might reduce the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A

- population-based cohort study. *Oncotarget*, 2017; 8 (68): 112697 – 112711.
59. Dvorakova A., Poledne R. Influenza—a trigger for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2004; 172(2): 391.
  60. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A. C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 601 – 10.
  61. Gurfinkel E. P., Leon de la Fuente R., Mendiz O., Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 25 – 31.
  62. Ciszewski A., Bilinska Z. T., Brydak L. B. et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008; 29(11): 1350 - 1358.