

Znaczenie szczepień ochronnych we współczesnej kardiologii

Protective vaccination in cardiology

Beata Zastawna¹, Roman Załuska^{1,2}, Marcin Grabowski³

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Oddział Kardiologiczny, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. Dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce

³ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zakażenia wirusowe i bakteryjne powodują pogorszenie stanu pacjentów kardiologicznych zarówno w trakcie infekcji, jak również zwiększając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w okresie wielu miesięcy po wyleczeniu infekcji. Badania potwierdzające ten związek stały się podstawą do wprowadzania szczepień ochronnych przeciwko niektórym czynnikom zakaźnym jako elementu profilaktyki ostrych stanów kardiologicznych w grupach ryzyka. W artykule przedstawiono szczepienia zalecane w kardiologicznych rekomendacjach w Polsce i innych krajach, chroniące przed zakażeniami grypą, pneumokokami i półpaścem. Znajomość wskazań i schematów wakcynacji staje się coraz istotniejszym elementem pracy kardiologów. *Geriatrics 2020; 14: 83-89.*

Słowa kluczowe: szczepienia w kardiologii, zdarzenia sercowo-naczyniowe, infekcje w kardiologii, szczepionka przeciw grypie, szczepionka przeciw półpaścowi, szczepionka przeciw pneumokokom dla dorosłych

Abstract

Scientific research of many viral and bacterial infections exposed, that they induce the deterioration of cardiovascular patients during the disease. It also increases the risk of cardio-vascular complications many months after the illness is cured. This connection became the basis of the preventive vaccination introduction as the prophylaxis of acute cardiovascular events in the high risk groups. The article is the review of recommended vaccines in cardiology in Poland and other countries. It speaks about protective vaccination against flu, pneumococcal infections and shingles. Knowledge of indications and schedules of immunisation becomes essential to cardiologists' everyday work. *Geriatrics 2020; 14: 83-89.*

Keywords: vaccination in cardiology, cardiovascular events, infections in cardiology, flu vaccine, shingles vaccine, pneumococcal vaccine for adults

Wprowadzenie

Znaczenie zakaźnych czynników etiologicznych w patogenezie schorzeń kardiologicznych jest coraz lepiej rozumiane i poznane. Infekcja może być czynnikiem inicjującym pojawienie się choroby serca (np. w zapaleniu mięśnia sercowego, kardiomiopatii rozstrzeniowej, infekcyjnym zapaleniu wśierdza, niewydolności serca, ostrym zespole wieńcowym) lub może destabilizować stan i pogarszać rokowanie u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi lub po interwencjach kardiologicznych [1-4]. Zidentyfikowano dotychczas szereg czynników infekcyjnych odpowiedzialnych za wystąpienie ww. schorzeń. Z chwilą poznania etiologii, rozpoczęły

się intensywne prace nad możliwością profilaktyki tych powikłań za pomocą celowej immunizacji.

W rekomendacjach towarzystw kardiologicznych znajdują się obecnie zalecenia dotyczące profilaktyki pierwotnej, czyli zapobiegania powstawaniu najczęstszych i najbardziej niebezpiecznych zakażeń poprzez szczepienia ochronne.

Schorzenia infekcyjne i szczepienia ochronne – aktualne możliwości

GRYPA

Grypa jest to ostra choroba układu oddechowego powodowana wirusami RNA z rodziny ortomyksowirusów. Wyróżniamy 3 rodzaje patogenów: A, B oraz

sporadycznie występujący, C. Wirus A ma największą zmienność morfologiczną, zależną od podtypów białek hemaglutyniny (H1-H18) i neuraminidazy (N1-N10) oraz kombinacji ich występowania (ilość możliwych kombinacji: 18 x 10). Zmienność genetyczna wirusów powoduje, że przechorowanie grypy nie uodparnia na jej kolejne odmiany, które mogą wykazywać inną zaraźliwość i inicjować inną częstość powikłań niż w poprzednich latach.

Grypa przebiega pod postacią fali sezonowych epidemii obejmujących 5-10% populacji i dających częste powikłania, zwłaszcza u małych dzieci do 2 roku życia, u osób dorosłych powyżej 65. roku życia oraz u młodszych, z chorobami współistniejącymi [5]. W Polsce w sezonie jesienno-zimowym (1.09.2018-22.07.2019 r.) na grypę i choroby grypopodobne zachorowało według danych NIZP-PZH 4 491 879 osób, 17 118 wymagało hospitalizacji, odnotowano 143 zgony. W ostatnim sezonie (1.09.2019-30.04.2020 r.) zarejestrowano 3 769 480 zachorowań, 16 684 hospitalizacji a z powodu grypy i jej powikłań zmarło 64 osoby. Przeważały zachorowania spowodowane odmianami wirusa A – 95% [5,6].

Wśród powikłań tej infekcji dominują te ze strony układu oddechowego (zapalenie płuc, wtórne bakteryjne zapalenie płuc, angina ropna, zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłych chorób takich jak astma czy POCHP, niewydolność oddechowa). W układzie krążenia powikłania obejmują: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, dekompensację niewydolności krążenia, ostre zespoły wieńcowe. Grypa może też powodować zaostrzenia i destabilizację innych chorób przewlekłych (np. endokrynologicznych – zwłaszcza cukrzyca, chorób wątroby, nerek, neurologicznych, schorzeń przebiegających z deficytem odporności). Im więcej chorób współistniejących, tym większe ryzyko, że infekcja wirusem grypy spowoduje poważne konsekwencje zdrowotne.

W wielu badaniach zwrócono uwagę na związek zakażenia wirusem grypy z występowaniem ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym [4,7,8]. Grypa jest czynnikiem podnoszącym ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego za pośrednictwem kilka możliwych patomechanizmów. Ostry stan zapalny, spowodowany infekcją, może wywołać pęknięcie blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych. Odpowiedź układu odpornościowego zwiększa ilość czynników prozapalnych i może inicjować kaskadę krzepnięcia, również miejscowo.

Wykazywano również możliwość wpływu wirusa grypy na metabolizm lipidów i rozwój miażdżycy (w modelach zwierzęcych) [4,9]. Do niedawna możliwe było tylko, mniej lub bardziej, skuteczne leczenie objawowe. W ostatnich latach pojawiły się leki przeciwwirusowe, które można zastosować w tej infekcji. Zahamowanie replikacji wirusa grypy uzyskuje się poprzez inhibitory neuraminidazy: oseltamiwir i zanamiwir lub przez inhibitory M2 (skuteczne tylko wobec wirusów grypy A) – amantadyna (Viregyt K) i rymanadyna (Rimantin). Podanie leków hamujących rozwój wirusów powinno nastąpić jak najwcześniej najlepiej w ciągu 48 godzin od pierwszych objawów. Leczenie jest wtedy dość efektywne i może mieć korzystne znaczenie w zapobieganiu wystąpieniu powikłań.

Epidemiczne zachorowania obserwowane w ostatnich latach były spowodowane najbardziej zmiennym wirusem grypy A. W zakażeniach tych, w związku z dość powszechną opornością na preparaty grupy drugiej, rekomenduje się stosowanie inhibitorów neuraminidazy. Należy to mieć na uwadze szczególnie u osób z grup podwyższonego ryzyka.

Optymalnym sposobem walki z grypą i jej potencjalnymi powikłaniami jest immunoprofilaktyka. Szczepienia nie tylko chronią osoby zaszczepione przed infekcją, ale również ograniczają transmisję wirusów i zasięg epidemii w danej populacji.

Na każdy sezon epidemiczny przygotowywane są szczepionki o innym, przewidywanym składzie antygenowym, co wynika z dużej zmienności patogenu.

Aktualnie stosujemy dwa typy czterowalentnych szczepionek: inaktywowane (zalecane dla dzieci i osób dorosłych) oraz żywą, podawaną donosowo (zalecana dla dzieci i młodzieży do lat 18). Wakcynacja jest przeciwwskazana w przypadku anafilaktycznej nadwrażliwości na białko jaja kurzego lub inne składniki szczepionki oraz czasowo w ostrych chorobach gorączkowych, ostrych chorobach o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, w przypadku zespołu Guillain-Barré stwierdzonego w okresie 6 tygodni po poprzednim szczepieniu przeciw grypie.

Dla osób starszych oraz z grup ryzyka rekomendowane są szczepionki inaktywowane. W związku z przekonującymi dowodami na skuteczność takich działań wprowadzono w Polsce 50% refundację dla seniorów. Niestety, idea immunoprofilaktyki osób dorosłych nie jest jeszcze wystarczająco rozpowszechniona. W 2018 roku na grypę zaszczepiło się zaledwie 18% starszych

Tabela I. Ewolucja zaleceń profilaktycznego szczepienia przeciw grypie
Table I. Evolution of the recommendations for prophylactic influenza vaccination

Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
U pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego można rozważyć coroczne szczepienie przeciw grypie	IIb	C
Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019)		
Zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym zwłaszcza w podeszłym wieku [10-15,17,18]	I	B

Polaków uprawnionych do refundowanej szczepionki przeciwko grypie [10].

W badaniach oceniających wpływ szczepień przeciwko grypie na ilość incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego wykazano znaczącą redukcję ryzyka zawału serca w populacji poddanej profilaktyce [10-15]. Ten korzystny wpływ utrzymywał się do kilku miesięcy po szczepieniu [9,11,12,16]. Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Pogląd ten ulegał stopniowej ewolucji związanej z toczącymi się badaniami (tabela I).

Regularne szczepienie może mieć także wpływ na poprawę rokowania w niewydolności serca [10] oraz zmniejszać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów powyżej 65 r.ż. [19].

PNEUMOKOKI

Pneumokoki to powszechnie występujące bakterie, ziarniniaki Gram dodatnie. Wyizolowano dotychczas ponad 90 serotypów, różniących się antygenami powierzchniowymi oraz otoczkami polisacharydowymi, serotypów. Otoczki warunkują wirulencję, chroniąc bakterie przed fagocytozą. Zjadliwość zależna jest także od obecności enzymów, z których najważniejsza jest pneumolizyna (hemolizyna działająca destrukcyjnie na tkanki) oraz proteaza IgA (rozkładająca przeciwciała IgA).

Pneumokoki występują powszechnie na śluzówkach górnych dróg oddechowych. Bezobjawowe nosicielstwo stwierdza się u około 10-15% osób dorosłych i 20-60% dzieci. Wrażliwe osoby z otoczenia nosicieli mogą, drogą kropelkową, ulec zakażeniu. Infekcje te dotyczą osób w każdym wieku, ale szczególnie podatne są dzieci do lat 2 oraz dorośli powyżej 65. roku życia. W tych grupach zwykle obserwuje się cięższy przebieg oraz liczniejsze powikłania. Infekcja może przybrać postać inwazyjnej choroby pneumokokowej. Inne

czynniki wysokiego ryzyka to wrodzone i nabyte zaburzenia odporności, funkcjonalny lub anatomiczny brak śledziony, przewlekłe choroby płuc, przewlekłe choroby serca, choroby nerek, zwłaszcza przebiegające z zespołem nerczycowym, cukrzyca i inne choroby metaboliczne, choroby autoimmunologiczne, choroby przewodu pokarmowego, osoby po wszczepieniu implantów ślimakowych, po urazach ośrodkowego układu nerwowego, pacjenci z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zakażenia pneumokokami to główna przyczyna zapaleń płuc – zarówno płatowych, jak i odoskrzelowych. Przebiegają także jako ostre zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie szpiku, septyczne zapalenie stawów, zapalenie wsierdzia, zapalenie otrzewnej, zapalenie osierdzia, tkanki łącznej i ropień mózgu. Dane dotyczące zakażeń pneumokokami są niepełne, ponieważ większość zakażeń układu oddechowego leczona jest empirycznie, bez weryfikacji mikrobiologicznej. Hospitalizacje z powodu ostrych infekcji układu oddechowego to znaczący problem w naszym kraju. Rocznie rejestrujemy ok 120-140 tys. przypadków, w tym ok. 12 tysięcy kończy się zgonem [20]. Zakażenia przebiegające jako inwazyjna choroba pneumokokowa są monitorowane (w Polsce rozpoznaje się ponad 1000 przypadków rocznie) [21].

Czynnikiem zwiększającym ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia pneumokokami oraz poważnych powikłań jest pneumolizyna, która oprócz swojego bezpośrednio cytotoksycznego działania na pęcherzyki płucne oraz naczynia włosowate aktywuje również komórki prozapalne, zwiększając miejscowe stężenie rodników tlenowych oraz tlenku azotu (NO). Uszkadza także komórkowe DNA, utrudniając regenerację tkanek. Pneumolizyna uwalnia się po rozpadzie pneumokoków. Destrukcja tkanek postępuje więc pomimo zniszczenia żywych bakterii. Działanie

toksyny nie ogranicza się tylko do tkanki płucnej, ale jest też odpowiedzialne m.in. za kardiotoxycyżność tego patogenu [22]. W przebiegu zakażenia u około 19% dorosłych, hospitalizowanych z powodu pneumokokowego zapalenia płuc, występują powikłania kardiologiczne (niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca oraz zawał). Wykazano także utrzymujące się do roku podwyższone ryzyko nagłego zgonu po przebytej infekcji o tej etiologii [21].

W leczeniu zakażenia *Streptococcus pneumoniae* najczęściej rekomendowane są antybiotyki betalaktamowe (amoksycylina z kwasem klawulanowym), często w połączeniu z cefalosporynami lub makrolidami [23]. Narastającym w ostatnich latach problemem terapeutycznym jest antybiotykooporność bakterii i dotyczy to również pneumokoków.

Podobnie jak w przypadku grypy najefektywniejszym i najbezpieczniejszym sposobem uniknięcia zakażeń są szczepienia ochronne.

Szczepionki przeciwko pneumokokom są poliwalentne, skierowane przeciw serotypom najczęściej wywołującym poważne zakażenia. Wyróżniamy dwa typy szczepionek: polisacharydowe – zawierające antygeny otoczek 23 serotypów (PPSV-23), zalecane dla osób starszych, z grup ryzyka oraz dzieciom powyżej 2 roku życia (u młodszych nie wywołują serokonwersji) oraz skoniugowane – zawierające mieszaninę oczyszczonych antygenów otoczkowych połączonych z nietoksycznymi białkami toksoidu błoniczego i tężcowego (PCV 10 i PCV 13). Szczepionka PCV20 jest w fazie badań klinicznych [24].

Podanie szczepionek związane jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśnia, ograniczenie ruchomości kończyny, w którą podano szczepionkę, uczucie zmęczenia, ból głowy i stawów, dreszcze, zmniejszone łaknienie oraz uogólniony ból mięśni. Objawy te mogą wystąpić w ciągu miesiąca po szczepieniu, dotyczą 0,2-1,7% zaszczepionych pacjentów niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu.

Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom u małych dzieci

(w Polsce od 2017 roku) powoduje zmniejszenie zapadalności na zakażenia powodowane przez serotypy obecne w szczepionkach zarówno u zaszczepionych, jak i u pozostałych dzieci a także osób starszych w danej populacji. Jest to efekt tworzącej się odporności zbiorowej [25].

U osób powyżej 19 roku życia z zaburzeniami odporności, brakiem śledziony, wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego lub z wszczepionym implantem ślimakowym zaleca się rutynowo szczepienie PCV13.

Wykonano wiele badań, na podstawie których ustalono najkorzystniejszą strategię wakcynacji u dorosłych. Najlepszą odpowiedź immunologiczną u osób starszych uzyskuje się podając szczepienie PCV13 przed szczepionką PPSV23. Nie ustalono jak dotąd optymalnych odstępów czasowych pomiędzy szczepieniami. W celu zapewnienia jak najszerzej ochrony, u osób powyżej 65. roku życia, zalecane jest podanie zarówno szczepionki typu PCV, jak i PPSV.

W populacji starszych pacjentów (powyżej 65 r.ż.) zaleca się pierwsze szczepienie preparatem PCV 13 a po 6-12 miesiącach kolejną dawkę szczepionką PPSV 23. Jeżeli jednak jako pierwszy zastosowano preparat PPSV 23 to kolejne szczepienie, tym razem szczepionką PCV 13, należy przeprowadzić dopiero po roku.

U pacjentów zaszczepionych preparatem PPSV 23 przed ukończeniem 65 r.ż. należy przeprowadzić kolejne szczepienie PCV 13 po upływie 12 miesięcy i kolejne szczepienie PPSV23 po co najmniej roku. Pomiędzy szczepieniami preparatem PPSV23 musi być co najmniej 5-letni odstęp [25].

Zalecane schematy immunizacji nie są w Polsce powszechnie refundowane. Coraz więcej samorządów lokalnych finansuje, w ramach programów profilaktycznych, szczepienia swoich mieszkańców.

PÓLPASIEC

W USA oraz niektórych krajach Unii Europejskiej, od kilku lat stosowane są szczepienia dorosłych przeciwko półpaścowi [26]. Zalecenia takie znajdują się m.in. w amerykańskich i brytyjskich narodowych programach szczepień.

Immunizacja chroni przed reaktywacją wirusa ospy wietrznej (*Herpes zoster*), która u osób starszych lub z obniżoną odpornością przebiega pod postacią półpaśca. Oprócz charakterystycznej wysypki w obrębie jednego dermatomu oraz złego samopoczucia u chorych na półpasiec występują uciążliwe objawy czuciowe, które często przeradzają się w wielomiesięczną, bolesną neuralgię półpaścową. Lokalizacja oczna powoduje przeciągające się i często trwałe powikłania narządu wzroku.

W związku z potwierdzonym w badaniach klinicznych podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (udar mózgu, zaburzenia rytmu, zawał

serca, niewydolność serca) związanych z przechorowaniem pólpaśca pojawiły się rekomendacje dotyczące uodparniania osób w starszym wieku celem profilaktyki powikłań kardiologicznych [27,28].

Zarejestrowane są obecnie dwa rodzaje szczepionek: szczepionka żywa, stosowana u zdrowych dorosłych osób powyżej 60. roku życia (ZVL, Zostavax) oraz nowsza, rekombinowana (RZV, Shingrix). Preparat ten jest w USA rekomendowany jako lek preferowany dla osób powyżej 50. r.ż.

W Polsce do tej pory niestety żadna ze szczepionek nie jest jeszcze zarejestrowana.

COVID19

W ostatnich miesiącach świat zmagają się z epidemią nowym wirusem – SARS CoV2, zmutowanym koronawirusem odzwierzęcym. Zakażenie nim przybiera najczęściej postać infekcji układu oddechowego lub zaburzeń żołądkowo jelitowych. Przebieg choroby zależy przede wszystkim od stanu immunologicznego osoby zakażonej oraz od współistnienia chorób dodatkowych, które stanowią dodatkowe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. W przypadkach niepowikłanych objawy ustępują po kilku lub kilkunastu dniach. W szczególnych przypadkach: przy nieprawidłowej lub niedostatecznej reakcji układu immunologicznego lub przy ograniczonych możliwościach kompensacji zaburzeń powodowanych przez koronawirusa u osób z chorobami przewlekłymi, rozwijają się zespoły chorobowe z szybko narastającymi cechami uszkodzeń wielu narządów i układów. Wirus SARS CoV2, tak jak i inne opisywane czynniki zakaźne, jest szczególnie zagrażający dla osób starszych, w tym zwłaszcza dla osób z chorobami układu krążenia, ale również może powodować zaburzenia sercowo-naczyniowe w przebiegu wywołanej choroby COVID19 u osób bez takich obciążeń. Doniesienia dotyczące powikłanego przebiegu COVID19 wskazują, że u 10% chorych pojawia się podwyższenie poziomu troponin, u 17% zaburzenia rytmu i przewodnictwa a u ok 12% objawy niewyrównanej niewydolności serca [29,30]. U ponad 50% osób zmarłych z powodu COVID stwierdzono cechy ostrej niewydolności serca. Mechanizm uszkodzeń wiąże się z bezpośrednim działaniem wirusa na komórki mięśnia sercowego, uogólnionym stanem zapalnym oraz hipoksją a także pękaniem istniejących blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i ostrym zespołem wieńcowym.

W wielu ośrodkach postępują obecnie prace związane z opracowaniem skutecznej szczepionki przeciwko COVID19 i z pewnością będzie ona rekomendowana szczególnie osobom starszym oraz cierpiącym na choroby układu krążenia oraz na inne choroby podwyższające ryzyko ciężkiego przebiegu choroby.

Zachowania pacjentów oraz profesjonalistów medycznych w dobie aktualnej pandemii wskazują jednak na pewien brak konsekwencji w sposobie myślenia. Większość ma bardzo duże oczekiwania dotyczące szybkiego opracowania swoistych szczepień ochronnych oraz eliminacji zagrożenia zakażenia koronawirusem poprzez ogólną immunizację osób z grup ryzyka. Doświadczenia z niewielkim stopniem wykorzystania tej formy profilaktyki przeciw grypie, pneumokokom i innym patogenom nie pozwalają jednak na optymizm związany z ewentualną dostępnością szczepionek przeciwko SARS-CoV2.

Podsumowanie

Udowodnione w wielu badaniach związki pomiędzy zakażeniami wirusowymi czy bakteryjnymi oraz powikłaniami sercowo-naczyniowymi a także możliwość ich redukcji poprzez wakcynację powoduje, że zalecenia stosowania szczepień ochronnych u osób dorosłych z grup ryzyka pojawiły się w rekomendacjach wielu towarzystw lekarskich, w tym także kardiologicznych.

Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi stanowią grupę, która może odnieść szczególnie znaczące korzyści zdrowotne stosując szczepienia ochronne przeciwko chorobom zakaźnym.

Stosowanie szczepień ochronnych cechuje się wysokim stopniem bezpieczeństwa i jest to najbardziej efektywna metoda profilaktyki. Prawdopodobnie w najbliższych latach tendencja do immunizacji osób dorosłych będzie się zwiększać i znajdzie to również swoje potwierdzenie w rejestracji szczepionek niedostępnych jeszcze w Polsce oraz w Programie Szczepień Ochronnych finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia.

Lecząc zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy już dzisiaj zalecać pacjentom możliwą immunoprofilaktykę oraz informować o rekomendacjach w tym zakresie.

Szczepienia ochronne jako forma skutecznej prewencji wyjątkowo trafnie wpisują się w lekarskie credo „Lepiej zapobiegać niż leczyć”.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Beata Zastawna
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Tetmajera 26/2, 81-406 Gdynia
☎ 501 164 132
✉ beata.zastawna@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114:1581-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
- Kühl U, Pauschinger M, Seeborg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112:1965-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.1.
- Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev*. 2013;18:703-14. doi: 10.1007/s10741-013-9401-z.
- Harskamp RE, van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2008;40:121-8.
- <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>.
- <http://opzg.pl/aktualnosci/podsumowanie-statystyk-infekcji-grypowych-w-sezonie>
- Pesonen E, El-Segaier M, Persson K, et al. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3:447-54. doi: 10.1056/NEJM199512213332503.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:601-10. doi: 10.1056/NEJMoa0708379.
- Madjid M, Awan I, Ali M, et al. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:91-6. doi: 10.1161.
- Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T, et al. Influenza infection and heart failure vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev*. 2017;22:329-36.
- MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953-6.
- Hebsur S, Vakil E, Oetgen WJ, et al. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15:168-75.
- Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050.
- Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality – Authors' reply. *Lancet*. 2018;391:427-8.
- Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 2018;391:426-7.
- Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2003;107:762-8.
- Caldeira D, Costa J, VazCarneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050. *Acta Med Port*. 2015;28:424-6.
- Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, et al. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:593-6.
- Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, et al. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38:326-33.
- <https://www.politykazdrowotna.com>.
- <http://koroun.nil.gov.pl/>.
- Brown AO, Millett ERC, Quint JK, et al. Cardiotoxicity during Invasive Pneumococcal Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):739-45. [dostęp: 01.04.2015].
- <http://antybiotyki.edu.pl/>.
- <https://www.pfizer.com/news/press-release/>.
- <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/117220,zastosowanie-szczepionek-przeciwno-pneumokokom-u-doroslych-w-wieku-65-lat-wytyczne-2014-acip>.

26. <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination.html>.
27. Shingles Increases Risk of Heart Attack, Stroke – Journal of the American College of Cardiology, July 2017.
28. Seo H-M, Cha MJ, Han J-H, et al. Reciprocal relationship between herpes zoster and cardiovascular diseases: A nationwide population-based case-control study in Korea. *J Dermatol*. 2018 Nov;45(11):1312-8. doi: 10.1111/1346-8138.14597. Epub 2018 Aug 17.
29. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1131-4.
30. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.