The Polish Society of Family Medicine
The Association of Friends of Family Medicine & Family Doctors

ISSN 1734-3402, eISSN 2449-8580

Family Medicine & Primary Care Review

Quarterly

Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS

Przedruk

2020

January–March

Vol. 22, No. 1

WYDAWNICTWO Continuo

Central European Journal of Social Sciences and Humanities, DOAJ, EBSCO, EMBASE/Excerpta Medica, ESCI – Emerging Sources Citation Index (Web of Science, Clarivate Analytics), Index Copernicus (ICV 2018: 120.85), ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors, Polish Medical Bibliography, PMSHE – Polish Ministry of Science and Higher Education (20 pts), Polish Scholarly Bibliography, Scopus, Ulrich's International Periodicals Directory, WorldCat

Scientific Committee

Prof. Dieter Adam, MD, PhD (Munich, Germany),
Prof. Jiři Beneš, MD, PhD (Prague, Czech Republic),
Luc van Berkestijn, MD, PhD (Utrecht, Netherlands),
Jerzy Błaszczuk, MD, PhD, Assoc. Prof. (Wroclaw),
Stephan Böse-O'Reilly, MD, PhD (Munich, Germany),
Nilzete Liberato Bresolin, PhD (Florianopolis, Brazil),
Walbia Salete Bittencourt Correa, MD, PhD (Florianopolis, Brazil),
Prof. Olga Fedorciv, MD, PhD (Ternopil, Ukraine),
Prof. George Freeman, MD, PhD (London, United Kingdom),
Prof. Suleyman Görpelioğlu, MD, PhD (Izmit, Turkey),
Prof. Hans-Joachim Hannich, MD, PhD (Greifswald, Germany),
Wolfgang Hannover, MD, PhD, Assoc. Prof. (Greifswald, Germany),
Prof. Steinar Hunskaar, MD, PhD (Bergen, Norway),
Prof. Andrzej Kiejna, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Ludmila Klimackaya, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia),
Prof. Jerzy Kołodziej, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Piotr Kuna, MD, PhD (Lodz),
Krzysztof Kuszewski, MD, PhD (Warsaw),
Prof. Andrzej Kübler, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Radoslav Kveder, MD, PhD (Ljubljana, Slovenia),
Prof. Witold Lukas, MD, PhD (Katowice),
Prof. Andrzej Mackiewicz, MD, PhD (Poznan),
Christopher Magier, MD, PhD (Newport, United Kingdom),
Prof. Bengt Mattsson, MD, PhD (Gothenburg, Sweden),
Prof. John Noble, MD, PhD (Boston, USA),
Prof. Marc Nyssen, MD, PhD (Brussels, Belgium),
Patricia Owens, MD, PhD (Liverpool, United Kingdom),
Prof. Leszek Paradowski, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Sir Denis Pereira-Gray, MD, PhD (London, United Kingdom),
Prof. Tadeusz Płusa, MD, PhD (Warsaw),
Prof. Andrzej Radzikowski, MD, PhD (Warsaw),
Prof. Andrzej Rajewski, MD, PhD (Poznan),
Lindsay Roberts, MD, PhD (Balgowlah Heights, Australia),
Prof. Zbigniew Rudkowski, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Bolesław Rutkowski, MD, PhD (Gdansk),
Hogne Sandvik, MD, PhD (Bergen, Norway),
Prof. Janusz Siebert, MD, PhD (Gdansk),
Agnes Sielbert, MD, PhD (Chicago, USA),
Prof. Wojciech Służewski, MD, PhD (Poznan),
Prof. Jaime Correia de Sousa, MD, PhD (Matosinhos, Portugal),
Loreta Strumylaite, MD, PhD (Kaunas, Lithuania),
Andrzej Szpakow, MD, PhD (Grodno, Belarus),
Prof. Piotr Szyber, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Barbara Świątek, MD, PhD (Wroclaw),
Prof. Vytautas Usonis, MD, PhD (Vilnius, Lithuania),
Prof. Irma Virjo, MD, PhD (Tampere, Finland),
Prof. Zygmunt Zdrojewicz, MD, PhD (Wroclaw),
Muharem Zildzic, MD, PhD (Tuzla, Bosnia-Herzegovina),
Prof. Irena Zimmermann-Górska, PhD (Poznan)

Editorial Board

Editor-in-Chief:
Donata Kurpas, MD, PhD, Assoc. Prof.
Associate Editors:
Bożena Mroczek, PhD, Assoc. Prof.
Agnieszka Mastalerz-Migas, MD, PhD, Assoc. Prof.
Scientific Secretary of the Editorial Board:
Bartosz Sapilak, MD, PhD, bartosz.sapilak@umed.wroc.pl
Administrative Secretary of the Editorial Board:
Marta Kowalewska, m.kowalewska@fundacjarodzinni.pl
Editorial Staff:
Jarosław Drobnik, MD, PhD, Assoc. Prof.
Anna Grzywacz, MD, PhD, Assoc. Prof.
Maria Magdalena Bujnowska-Fedak, MD, PhD, Assoc. Prof.
Marek Szewczyk, MD,
Bożena Ratajczak-Olszewska, MSc,
Katarzyna Szwamel, MSc, PhD

Language Editors

Ian Transue, Cleveland, USA (Lingua Lab),
Peter Foulds, London, United Kingdom (Lingua Lab),
Stiofán Ó Maoilbhreannain, Dublin, Ireland

Statistical Editor

Dominik M. Marciniak, PhD, Medical University of Wrocław,
dominik.marciniak@umed.wroc.pl

Thematic Editors

Allergology, pulmonology, immunology, internal medicine:
Prof. Rafał Pawliczak, MD, PhD, Medical University of Lodz

Qualitative studies, quality of care, communication:
Ludmiła Marcinowicz, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Bialystok

Infectious diseases in children:
Ernest Kuchar, MD, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Warsaw

Diagnostics, geriatrics:
Bartosz J. Sapilak, MD, PhD, Medical University of Wroclaw

Physiotherapy:
Prof. Jakub Taradaj, PhD, Academy of Physical Education in Katowice

Family medicine, quality of life, service quality, psychotherapy:
Donata Kurpas, MD, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Wroclaw;

Victoria Tkachenko, MD, PhD, DMSc, Assoc. Prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Forensic medicine, epidemiology, judicature, insurance medicine:
Robert Susło, MD, PhD, Medical University of Wroclaw

Tropical medicine, travel medicine, military medicine:
Prof. Krzysztof Korzeniewski, MD, PhD, Military Medical Institute in Warsaw

Neurology:
Marta Banach, MD, PhD, Assoc. Prof., Jagiellonian University in Cracow

Nursing, family medicine:
Barbara Ślusarska, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Lublin

Paediatrics: Prof. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, MD, PhD, Medical University of Wroclaw

Paediatrics, neonatology:
Barbara Królak-Olejnik, MD, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Wroclaw

Polymorphism, biology:
Anna Grzywacz, PhD, Assoc. Prof., Pomeranian Medical University in Szczecin

Telemedicine, geriatrics, internal medicine:
Maria Magdalena Bujnowska-Fedak, MD, PhD, Assoc. Prof., Medical University of Wroclaw

Public health, environmental health, humanities in medicine:
Bożena Mroczek, PhD, Assoc. Prof., Pomeranian Medical University in Szczecin

Editorial Office

Department of Family Medicine
Medical University of Wroclaw
Syrokomli 1, 51-141 Wrocław, Poland, Europe
Tel.: +48 71 325-51-26, tel./fax: +48 71 325-43-41
E-mail: fmpcr@familymedreview.org,
www.familymedreview.org

Contact persons: Bartosz J. Sapilak, MD, PhD, tel.: +48 501 148-503
E-mail: bartosz.sapilak@umed.wroc.pl

Marta Kowalewska, tel.: +48 71 326-68-78
E-mail: m.kowalewska@fundacjarodzinni.pl

Publisher

WYDAWNICTWO Continuo

Editorial Office, subscription:
Continuo Publisher
Lelewela 4/325, 53-505 Wrocław, Poland, Europe
Tel./fax: + 48 71 791-20-30, +48 601 774-733
E-mail: biuro@continuo.pl, zamowienia@continuo.pl,
www.continuo.pl

Contact person: Jan Kuźma – Publishing Editor, tel. +48 71 791-20-30,
e-mail: wydawnictwo@continuo.pl

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

FM&PCR journal (ISSN 1734-34-02, eISSN 2449-8580) is published in the original printed version and in the electronic version at: http://www.familymedreview.org/

Technical editing and prepress: Anna Derbin, Continuo Publisher

PO/GTV/20/0002

Family Medicine & Primary Care Review 2020; 22(1) https://doi.org/10.5114/fmpcr.2020.90629

© Copyright by Wydawnictwo Continuo

ISSN 1734-3402, eISSN 2449-8580

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE • CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS

Rekomendacje opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy

Recommendations for preventing, diagnosing, and treating influenza in adults for general practitioners: FLU COMPASS GP – ADULTS

Expert recommendations from the Polish Society of Family Medicine, Polish Vaccinology Society and from the Polish National Program against Influenza

AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS[1, A–G], ERNEST KUCHAR[2, A–G], ANETA NITSCH-OSUCH[3, A–G], ARTUR MAMCARZ[4, D–F], ADAM SYBILSKI[5, D–F], MARCIN WEŁNICKI[4, D–F], WIESŁAWA B. DUDA-KRÓL[4, D–F], ADAM ANTCZAK[6, A, D]

[1] Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
[2] Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny
[3] Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
[4] III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
[5] II Klinika Pediatrii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
[6] Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Grypa jest ostrą chorobą zakaźną o etiologii wirusowej. W odróżnieniu od zwykłych przeziębień, zakażenie wirusem grypy może prowadzić do groźnych powikłań, jak: zapalenie płuc, mięśnia sercowego, nerek, układu nerwowego, mięśni, a nawet zgonu. Najskuteczniejszą metodą zapobiegania grypie są szczepienia. Powinny być one rekomendowane każdemu po ukończeniu 6. miesiąca życia, ze szczególnym uwzględnieniem grup ryzyka. W przypadku wystąpienia objawów grypy, jedyne leki rekomendowane do leczenia przyczynowego to inhibitory neuraminidazy (w Polsce dostępny jedynie oseltamiwir). Rozpoznanie grypy powinno być postawione w sezonie epidemicznym na podstawie objawów klinicznych. W grupach ryzyka należy włączyć leczenie przyczynowe. Nie należy opóźniać leczenia z powodu oczekiwania na wynik badań laboratoryjnych potwierdzających zakażenie.
Słowa kluczowe: grypa, szczepienie przeciw grypie, inhibitory neuraminidazy.

Summary Influenza is an acute infectious disease of viral etiology which, unlike the common cold, can lead to serious complications such as pneumonia, myocarditis, inflammation of the kidneys, nervous system, and muscles, and even death. Vaccination is the most effective method of preventing influenza and should be recommended to everyone over six months of age, with particular emphasis on risk groups. When the symptoms of influenza occur, the only drugs recommended for curative treatment are neuraminidase inhibitors (of which only oseltamivir is available in Poland). Influenza diagnosis of should be made during the epidemic season based on clinical signs. Only curative treatment should be employed in risk groups. Treatment should not be delayed in order to wait for the results of tests confirming infection.
Key words: flu, influenza, flu vaccination, influenza vaccination, neuraminidase inhibitors.

Wersja polskojęzyczna artykułu: Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Mamcarz A, Sybilski A, Wełnicki M, Duda-Król WB, Antczak A. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. *Fam Med Prim Care Rev* 2020; 22(1), doi: https://doi.org/10.5114/fmpcr.2020.90629.

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną. Wywołuje ją wirus grypy, który atakuje przede wszystkim drogi oddechowe, ale w powikłanym przebiegu może atakować również inne narządy (m. in. mięsień sercowy, nerki, mięśnie szkieletowe czy neurony). Wirus grypy jest RNA-wirusem z rodziny Orthomyxoviridae. Występują trzy typy wirusa grypy: A, B i C, ale tylko A i B mogą wywołać chorobę u człowieka.

Wirusy grypy cechuje duża zmienność. Zmiany antygenowe mogą być spowodowane tzw. przesunięciem antygenowym (*antigenic drift*) – czyli spontanicznymi punktowymi mutacjami, które odpowiadają za nieustanną zmienność wirusów grypy, lub skokiem antygenowym (*antigenic shift*, reasortacja), który występuje tylko w przypadku wirusa grypy typu A. Skok antygenowy odpowiada za wystąpienie pandemii. Zjawisko to ob-

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Tabela 1. Zachorowania na grypę i choroby grypopodobne, hospitalizacje i zgony z powodu grypy w kolejnych sezonach, w latach 2013–2019 (dane NIZP–PZH) (wg [3])

Sezony	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Zachorowania	2 095 434	2 986 919	3 289 235	3 964 655	4 585 448	3 805 280
Zmiana		42,5%	10,1%	20,3%	15,7%	-17%
Hospitalizacje	7 311	9 555	14 113	14 271	16 411	15 291
Zmiana		30,7%	47,7%	1%	15%	-6,8%
Zgony	14	11	133	25	43	146

serwujemy raz na 10–40 lat. Polega ono na wymianie całego segmentu RNA wirusa lub nawet kilku segmentów, warunkiem jest zakażenie jednej komórki przez dwa różne podtypy wirusa jednocześnie [1].

Epidemiologia grypy

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, iż co roku na grypę choruje około 5–10% dorosłych oraz 20–30% dzieci, w tym 3–5 mln osób choruje ciężko, a umiera nawet 500 tys. [2]. Polskie dane dotyczące zachorowań na grypę i choroby grypopodobne, hospitalizacji i zgonów z powodu grypy, w kolejnych sezonach (lata 2013–2019) przedstawia tabela 1.

Jak wynika z powyższej tabeli, corocznie w naszym kraju stwierdza się około 3–4,5 mln zachorowań na grypę i choroby grypopodobne. Dane te są publikowane cotygodniowo przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP–PZH) i pochodzą z raportów przesyłanych z przychodni podstawowej opieki zdrowotnej.

W sezonie epidemicznym podmioty wykonujące działalność leczniczą, udzielające ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych, są zobligowane do sporządzania meldunków (tygodniowych, a w okresie znacznego wzrostu zachorowań – dziennych) na formularzach MZ-55. W meldunkach – zgodnie z definicją przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 159 z 18.06.2008 r., s. 46) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria wymienione w formularzu. Formularze MZ-55 są dostępne na stronach lokalnych stacji sanitarno-epidemiologicznych lub mogą być generowane bezpośrednio z programu komputerowego przychodni.

Rozpoznana grypa wymaga również zgłoszenia zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2018 r. poz. 151, 1669) na formularzu zgłoszenia choroby zakaźnej ZLK-1. Wprawdzie na formularzu jest wyraźna informacja, iż rozpoznanie może być kliniczne lub laboratoryjne, jednak w praktyce formularz ten jest wykorzystywany wyłącznie do zgłaszania potwierdzonej laboratoryjnie grypy.

Poprawne raportowanie wszystkich przypadków grypy przez wszystkie podmioty lecznicze jest kluczowe, aby dane epidemiologiczne, zbierane przez jednostki do tego wyznaczone (NIZP-PZH), odzwierciedlały realną sytuację.

Zakażenie, przebieg choroby, powikłania

Do zakażenia wirusem grypy może dojść:

- drogą kropelkową – przez aspirowanie wydzieliny dróg oddechowych osób zakażonych, wydalających ją podczas kaszlu, kichania, a także mówienia;
- przez kontakt bezpośredni lub z przedmiotami zanieczyszczonymi wydzielinami chorego (klamki, poręcze, itd.).

Okres od zakażenia do pojawienia się objawów jest zazwyczaj bardzo krótki i wynosi 1–2 dni (maksymalnie 7). Chory jest zakaźny około 6 dni – zwykle 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i około 5 dni okresu objawowego.

Niepowikłana grypa trwa około 3–7 dni, a następnie objawy powoli ustępują. Na ogół pełny powrót do zdrowia trwa kilka tygodni – może utrzymywać się suchy kaszel, a także osłabienie i zwiększona męczliwość. W przebiegu zakażenia mogą pojawić się objawy alarmowe, sugerujące pogarszający się stan pacjenta i ciężki przebieg infekcji. Są to:

- bardzo wysoka gorączka (powyżej 40°C),
- wysoka gorączka utrzymująca się dłużej niż 3 dni,
- spłycenie oddechu,
- duszność,
- krew w plwocinie,
- znaczne osłabienie,
- osłabienie mięśni,
- kłopot z poruszaniem kończynami, chodzeniem,
- zawroty głowy,
- odwodnienie (objawiające się m.in. skąpomoczem),
- zaburzenia świadomości.

W przypadku wystąpienia takich objawów należy pacjenta skierować do szpitala w trybie pilnym [4].

Grypa jest znacznie groźniejszym zakażeniem niż inne wirusowe infekcje dróg oddechowych właśnie ze względu na ryzyko powikłań. Na powikłania najbardziej narażeni są pacjenci z grup ryzyka [5]:

- dzieci poniżej 5. r.ż. (szczególnie poniżej 2. r.ż.),
- osoby starsze – powyżej 65. r.ż., ale ryzyko wzrasta już powyżej 50. r.ż.,
- chorzy przewlekle na choroby układu oddechowego (astma, POChP), układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, cukrzycę, choroby hematologiczne, neurologiczne, metaboliczne, inne,
- kobiety w ciąży i w okresie połogu (zwłaszcza w okresie 2 tygodni po porodzie),
- pacjenci w immunosupresji, w tym również zakażeni HIV,
- dzieci przewlekle przyjmujące kwas acetylosalicylowy,
- chorzy otyli (z BMI powyżej 40).

Do możliwych powikłań grypy należą [4]:

- zapalenie płuc (pierwotnie wirusowe – często o bardzo ciężkim przebiegu, wtórnie bakteryjne, mieszane),
- zapalenia górnych dróg oddechowych (zatok, gardła, krtani i tchawicy, oskrzeli),
- zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie mięśni,
- zapalenie nerek,
- powikłania neurologiczne (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie nerwów obwodowych, zespół Guillain-Barré),
- zaostrzenie chorób przewlekłych (astma, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca),
- zgon (w wyniku powikłań pogrypowych lub zaostrzenia choroby podstawowej).

Grupy ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań pogrypowych

Chorzy kardiologicznie

Powikłania sercowo-naczyniowe zakażenia wirusem grypy można rozpatrywać w dwóch kategoriach. Przede wszystkim

grypa stanowi czynnik ryzyka zaostrzenia występujących już wcześniej schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zakażenie wirusem grypy może spowodować również wtórne uszkodzenie tego układu u osób wcześniej zdrowych z kardiologicznego punktu widzenia.

Zakażenie wirusem grypy u pacjenta obciążonego kardiologicznie

Związek między zwiększoną zachorowalnością na grypę a incydentami sercowo-naczyniowymi zaobserwowano już w połowie XX wieku. W Polsce autorami jednych z pierwszych zapisów dotyczących tej koincydencji byli Edward i Andrzej Szczeklik. W monografii *Zawał serca* nestorzy polskiej medycyny pisali, iż zauważyli oni większą liczbę przypadków zawału serca w okresach zwiększonej zapadalności na grypę. Naghavi i wsp. w czasach już nam współczesnych dowiedli na modelu zwierzęcym, że wirus grypy może destabilizować blaszkę miażdżycową [6]. Pod koniec ubiegłego wieku Pleskov i wsp. zasugerowali jednak, że przechorowanie grypy może nie tylko w danym momencie zwiększać ryzyko incydentu wieńcowego, ale również wpływać negatywnie na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Sugerowali, iż hemaglutynina może wiązać się konkurencyjnie z apolipoproteiną B oraz receptorami dla LDL (*low density lipoprotein receptor* – LDLR), zmniejszając przez to osoczowy klirens cząsteczek LDL i stymulując występowanie hipercholesterolemii, jednego z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [7].

Niezależnie od dokładnego mechanizmu patofizjologicznego, zachorowanie na grypę ma istotny wpływ na stan kliniczny pacjentów obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego – zwłaszcza pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i przewlekłą niewydolnością serca. Stewart i wsp. dowodzą, że liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca w grudniu jest o 12% wyższa w przypadku kobiet i o 6% w przypadku mężczyzn niż średnia roczna. W lipcu liczby te są odpowiednio niższe o 7 i 8% w stosunku do średniej. W przypadku populacji po 75. r.ż. wzrost liczby hospitalizacji zimą wynosi 15 i 18%, odpowiednio u kobiet i mężczyzn. Badacze ci zaobserwowali także zależność między szczytem zachorowań na grypę sezonową a liczbą zgonów – w grudniu jest ona wyższa o 23 i 35% w stosunku do średniej liczby, odpowiednio u kobiet i mężczyzn po 75. r.ż. [8].

Wzrost liczby hospitalizacji z powodu HF (*heart failure*, niewydolność serca) powtarza się w innych badaniach, jednak nie zawsze obserwowano wzrost liczby zgonów. Sandoval i wsp. analizując retrospektywnie amerykańskie dane dotyczące hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca, wykazali, iż ryzyko hospitalizacji pacjenta z HF w okresie grypy sezonowej wzrasta o 11% [9]. Madjid i wsp. zaobserwowali z kolei wyraźny wzrost zaostrzeń choroby wieńcowej oraz liczby zawałów serca w okresie wzrostu zachorowań na grypę sezonową w porównaniu do okresu bez zwiększonej ich liczby. Ryzyko wystąpienia zawału serca wzrastało o 30% (HR 1,3; 95% CI: 1,08–1,56), a niestabilnej choroby wieńcowej – o 10% (HR 1,1; 95% CI: 0,97–1,26) [10].

W 2015 r. opublikowano metaanalizę badań dotyczących związku między zakażeniem wirusem grypy (10 badań) oraz związku między szczepieniem przeciw grypie a ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (8 badań). W metaanalizie tej Barnes i wsp. wykazują, iż przechorowanie grypy zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca dwukrotnie (OR 2,01; 95% CI: 1.47–2.76), podczas gdy szczepienie przeciw grypie redukuje to ryzyko około 30% (OR 0,71; 95% CI: 0,56–0,91) [11]. Warto zwrócić uwagę, że efektywność wielu uznanych elementów postępowania w prewencji sercowo-naczyniowej jest w tym zakresie porównywalna i wynosi: 32–43% dla zerwania z nałogiem nikotynowym, 19–30% dla terapii statynami i 17–25% dla leczenia hipotensyjnego [12]. Nie dziwi więc sukcesywnie wzrastające znaczenie szczepień przeciw grypie w zaleceniach międzynarodowych towarzystw kardiologicznych. W 2016 r. w wytycznych ESC dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej coroczne szczepienia przeciw grypie uznawano za warte rozważenia u pacjentów z potwierdzoną chorobą układu krążenia (klasa i siła zaleceń – IIbC), a w wytycznych z 2019 r. tego samego gremium dotyczących postępowania w przypadku przewlekłych zespołów wieńcowych postępowanie takie jest już wyraźnie rekomendowane (klasa i siła zaleceń – IB). Argumentem przemawiającym za corocznym szczepieniem przeciw grypie jest możliwość poprawy efektywności prewencji występowania zawałów serca u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, poprawa rokowania pacjentów z HF oraz obniżenia umieralności sercowo-naczyniowej osób po 65. r.ż. [13, 14].

Warto zaznaczyć, że przechorowanie grypy nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, ale również wpływa na rokowanie pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Vejpongsa i wsp. poddali analizie ponad 1,8 mln pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego w latach 2013–2014 i stwierdzili, iż grypa lub zakażenie innym wirusem typowym dla infekcji dróg oddechowych dotyczyło około 1,1% pacjentów. Zakażenie wirusem grypy u pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca wiązało się z wydłużeniem czasu hospitalizacji, wyższym ryzykiem wystąpienia wstrząsu, ostrego uszkodzenia nerek, ostrej niewydolności oddechowej, konieczności przetoczenia preparatów krwiopochodnych, a przede wszystkim pogarszało ich rokowanie (wiązało się z wyższą wewnątrzszpitalną umieralnością) [15]. Z drugiej strony, jak dowodzą Christiansen i wsp., szczepienie przeciw grypie u pacjentów po hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii w rocznej obserwacji wiąże się z 8% istotną redukcją ryzyka zagonu (HR 0,92; 95% CI: 0,89–0,95), redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu (HR 0,84; 95% CI: 0,78–-0,92) oraz redukcją ryzyka wystąpienia zawału serca, która nie okazała się jednak istotna statystycznie [16].

Powyżej omówiono tylko wybrane badania klinicznie dotyczące znaczenia zakażenia wirusem grypy u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. W Polsce po raz pierwszy temat zasadności szczepienia przeciw grypie sezonowej w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego podniesiono w 2007 r. (Podolec i Kopeć w ramach Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [17]). Od tego czasu zalecenie powszechnego szczepienia przeciw grypie wszystkich pacjentów z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego zmieniło swój charakter na *Evidence Based Medicine* (EBM). Dziś bezzasadne odstąpienie od szczepienia przeciw grypie pacjentów obciążonych kardiologicznie, zwłaszcza tych po 65. r. ż., ociera się o błąd w sztuce.

Powikłania kardiologiczne zakażenia wirusem grypy u osób bez rozpoznanej wcześniej choroby układu sercowo-naczyniowego

Zakażenie wirusem grypy zwiększa ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego nie tylko u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą tego układu. Nie wolno zapominać, że nierzadko ostry zespół wieńcowy jest pierwszą oznaką choroby układu sercowo-naczyniowego u osoby wcześniej żyjącej w fałszywym poczuciu pełnego zdrowia.

Wirus grypy może jednak powodować powikłania kardiologiczne również u osób rzeczywiście wcześniej zupełnie zdrowych w tym zakresie, w tym u młodych dorosłych. Uważa się, że nawet u 10% osób chorujących na grypę dochodzi do replikacji wirusa w obrębie kardiomiocytów. Warto więc pamiętać, że jednym z możliwych powikłań grypy jest zapalenia mięśnia sercowego (często z jednoczasowym zajęciem osierdzia – *pericardial myositis*).

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego nie jest proste, klinicznie należy je jednak podejrzewać u pacjentów, u których po przejściowej poprawie (po 4–7 dniach) dochodzi do pogorszenia tolerancji wysiłku z towarzyszącą tachykardią, nieadekwatną do wzrostu ciepłoty ciała. Pacjent może zgłaszać nietypowe bóle w klatce piersiowej, w RTG można zaobserwować kardiomegalię, często dochodzi do uwolnienia troponin sercowych. Sugeruje się, iż duże nasilenie dolegliwości mięśniowych koreluje

z ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, możliwe również, że wydłużenie czasu trwania zespołu QRS oraz obniżenie frakcji wyrzutowej przy przyjęciu do szpitala może być negatywnym czynnikiem prognostycznym [18]. Nowsze badania wskazują jednak, że przemijające zaburzenia w funkcji mięśnia sercowego obserwowane w badaniu ECHO u pacjentów z infekcją grypową mogą występować częściej niż dotychczas sądzono, i niekoniecznie muszą zwiększać ryzyko zapalenia mięśnia sercowego. Badanie Ito i wsp. [19] dotyczyło jednak niewielkiej populacji pacjentów, u których nie stwierdzono wzrostu stężenia markerów martwicy miokardium.

Podsumowując, kardiologiczne powikłania zakażenia wirusem grypy mogą być groźne zarówno u pacjentów wcześniej zupełnie zdrowych (zapalenia mięśnia sercowego), jak i u osób obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar mózgu, zaostrzenie niewydolności serca, wzrost ryzyka zgonu).

Zgromadzone dotychczas dane pochodzące z badań naukowych w pełni uzasadniają postrzeganie szczepienia przeciw grypie sezonowej w kategoriach skutecznej metody prewencji wtórnej i pierwotnej występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Z kardiologicznego punktu widzenia korzyści wynikające ze szczepienia przeciw grypie sezonowej są znacznie większe niż tylko „zapobieganie" infekcji jako takiej.

Chorzy na choroby układu oddechowego

Szacuje się, że zakażenie wirusem grypy odpowiada za około 25% zaostrzeń przewlekłych chorób płuc, które często wymagają hospitalizacji i charakteryzują się wysoką śmiertelnością (do 30%). Pierwotne zakażenie wirusowe układu oddechowego jest czynnikiem ryzyka zaostrzenia POChP oraz astmy. W przebiegu zakażenia wirusem grypy martwicy i złuszczeniu ulega nabłonek oddechowy, odsłaniając głębsze warstwy błony podstawnej, a tym samym torując drogę do nadkażeń bakteryjnych [20, 21].

Zakażenie wirusem grypy jest szczególnie niebezpieczne u chorych na POChP > 75. r.ż., w trakcie domowego leczenia tlenem oraz z chorobami układu sercowo-naczyniowego [22]. Pierwotna wersja zaleceń dotyczących szczepienia chorych na POChP przeciw grypie została oparta na wynikach przeglądu systematycznego Cochrane pokazującego redukcję częstości zaostrzeń POChP u chorych szczepionych, szczególnie w okresie > 3 tygodni po podaniu szczepionki [23]. Dalsze badania wykazały 38% redukcję w liczbie hospitalizacji wywołanych grypą wśród chorych szczepionych, w porównaniu z nieszczepionymi [22]. Niektóre badania sugerują, że dodatkową korzyścią z regularnego szczepienia przeciw grypie chorych na POChP może być redukcja ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [24].

Chorzy z cukrzycą

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej w 2017 r. 425 mln ludzi na świecie chorowało na cukrzycę, w tej grupie 327 mln to osoby między 20. a 64. r.ż., a 98 mln między 65. a 79. r.ż. Z powodu cukrzycy i jej powikłań zmarły 4 mln osób. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zwraca uwagę, że do roku 2030 cukrzyca będzie jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie [25].

W przebiegu cukrzycy dochodzi do szeregu zaburzeń w układzie immunologicznym, które sprzyjają zwiększonej zapadalności na choroby infekcyjne, wpływają niekorzystnie na ich przebieg, zwiększają ryzyko hospitalizacji i śmiertelności. Z kolei w przebiegu infekcji może dojść do hiperglikemii, insulinooporności, co komplikuje przebieg samej choroby infekcyjnej, jak również może prowadzić do rozwoju powikłań ostrych cukrzycy, takich jak kwasica ketonowa czy zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny. Należy podkreślić, że śmiertelność pacjentów z infekcją i kwasicą ketonową wynosi ponad 40%. Dodatkowo sam kontakt z placówkami medycznymi pacjenta obciążonego chorobą przewlekłą, jaką jest cukrzycą, niesie ryzyko choroby infekcyjnej [26, 27].

Grypa to jedna z najczęściej występujących chorób zakaźnych układu oddechowego. U pacjentów z cukrzycą grypa trwa dłużej niż w populacji ogólnej, chorzy ci są narażeni na powikłania pogrypowe, najczęściej: zapalenie płuc, oskrzeli, zatok, ucha, cięższy ich przebieg, większe ryzyko hospitalizacji, śmiertelności oraz niewyrównanie samej cukrzycy. Szczególną grupę stanowią pacjenci starsi, dla których sam wiek stanowi zagrożenie, a dodatkowym, istotnym czynnikiem jest wielochorobowość, z chorobami układu sercowo-naczyniowego na czele. Na chorobowość i śmiertelność z powodu grypy wpływają często inne czynniki poza chorobami współistniejącymi [28, 29]. Alling i wsp. zwrócili uwagę na fakt, że niektórym epidemiom grypy towarzyszy większa śmiertelność niż innym, częściowo z powodu różnorodności antygenowej wirusów, na przykład pojawienia się nowego subtypu antygenowego lub wariantów powstałych z powodu procesów przemieszczania antygenu [30].

Na podstawie badań retrospektywnych, obserwacyjnych i metaanaliz wykazano, że osoby chore na cukrzycę, u których wystąpi grypa, są 6 razy bardziej narażone na hospitalizację i mają 3-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu zapalenia płuc lub grypy. Szacuje się, że z powodu powikłań pogrypowych pacjenci chorzy na cukrzycę są 6-krotnie bardziej narażeni na śmierć [5, 26]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Montrealu w Kanadzie podczas pandemii grypy w 2009 r. wykazano, że cukrzyca trzykrotnie zwiększa ryzyko hospitalizacji po grypie A(H1N1) i czterokrotnie zwiększa ryzyko przyjęcia do oddziału intensywnej opieki medycznej podczas hospitalizacji [31]. Z kolei szczepienie przeciw grypie oprócz redukcji ryzyka zachorowania na grypę, jej powikłań, zmniejsza ryzyko hospitalizacji o 15% z powodu zapalenia płuc lub grypy, o 19% z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, o 22% z powodu niewydolności serca i o 30% z powodu udaru. Badanie wykazało również o 24% niższą śmiertelność w grupie pacjentów zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi [32]. Z kolei w badaniu holenderskim przeprowadzonym w trakcie epidemii grypy A w latach 1999–2000 na grupie dorosłych chorych z cukrzycą stwierdzono, że szczepienie przeciw grypie związane było z 56% zmniejszeniem jakichkolwiek powikłań, z 54% redukcją hospitalizacji i 58% zmniejszeniem liczby zgonów [33]. Należy również pamiętać, że dodatkowym problemem u chorych z cukrzycą jest fakt, że sama grypa przysparza wiele trudności w prawidłowym wyrównaniu glikemii.

Mając na uwadze powyższe, najbardziej zasadne jest zapobieganie grypie przez szczepienia ochronne. Skuteczność szczepionki przeciw grypie oceniana jest na 70–90%, zależy od podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a wirusem szczepionkowym, stanu układu immunologicznego, wieku pacjenta. Mimo iż rekomendacje dotyczące szczepień w cukrzycy mają jedynie klasę zaleceń C według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA), zarówno Program Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce na rok 2019, wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2019 r., wytyczne amerykańskie (ADA) z 2019 r. i Kolegium Lekarzy Rodzinnych na rok 2019 są jednogłośne [34–37].

Z powyżej przedstawionych powodów eksperci Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy zadedykowali rok 2019 chorym na cukrzycę. Celem zwiększenia wiedzy na temat grypy i jej powikłań u chorych z cukrzycą platforma e-learningowa Wirtualna Akademia Grypy udostępniła nowy moduł: grypa a cukrzyca (www.wirtualnaakademiagrypy.pl lub www.opzg.pl).

Chorzy z nowotworami

Zakażenie wirusem grypy jest przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z obniżoną odpornością z powodu nowotworu lub jego leczenia. Zakażenie wirusem grypy może opóźnić lub przerwać chemioterapię pacjenta z nowotworem i spowodować jego hospitalizację.

Uodpornienie przez szczepienie polega na wzbudzeniu reakcji układu immunologicznego, który wytwarza swoiste przeciwciała po kontrolowanej ekspozycji na antygen. Jednak osoby z nowotworami często mają niedobory odporności w wyniku choroby i/lub terapii immunosupresyjnych. Zatem w tej populacji można zaobserwować zmniejszoną odpowiedź serologiczną na szczepienie przeciw grypie, a pacjenci ci są w grupie bardzo wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy. Błędne przekonania zarówno pacjentów, jak i lekarzy o braku korzyści ze szczepienia, a także obawy dotyczące bezpieczeństwa i działań niepożądanych, mogą utrudniać wykonanie szczepienia.

Według analizy Cochrane, istniejące dowody na skuteczność szczepionki przeciw grypie u dorosłych z obniżoną odpornością i nowotworami złośliwymi są głównie obserwacyjne i niekompletne, jednak wcześniej wykazano, że powikłania związane z grypą, w tym hospitalizacje i zgony, występują częściej u tych dorosłych w porównaniu do populacji ogólnej. Chociaż dostępne dane są nieliczne i niskiej jakości, wiemy, że szczepionka nie szkodzi i może przynieść korzyści, łagodząc przebieg grypy oraz zmniejszając liczbę hospitalizacji i śmiertelność. Dane dotyczące śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny z dwóch badań kohortowych wykazały znacznie niższą śmiertelność u zaszczepionych uczestników badań. Dowody z badań przemawiają zatem za szczepieniem tej populacji [38].

Najlepiej, by szczepienia wykonać przed rozpoczęciem leczenia choroby nowotworowej, co w praktyce rzadko jest możliwe, jednak nie ma przeciwwskazań do szczepień w trakcie leczenia. Inaktywowane szczepionki można podać w dowolnym momencie leczenia onkologicznego niezależnie od jego rodzaju, gdy tylko dostępne są szczepionki na dany sezon grypowy.

U pacjentów w trakcie immunosupresyjnego leczenia przeciwnowotworowego, u których szczepienia inaktywowane są niewskazane, a szczepienia żywe przeciwwskazane, szczepienie przeciw grypie jest wyjątkiem – jest wskazane corocznie, nawet u pacjentów w trakcie intensywnego leczenia, optymalnie pomiędzy cyklami chemioterapii, i jak najwcześniej na początku sezonu infekcyjnego [39–41].

Zgodnie z zaleceniami PTiHT [42], szczepienie przeciw grypie posiada najwyższą rekomendację u chorych onkologicznych. Standardowo podaje się jedną dawkę szczepionki inaktywowanej. U chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności można rozważyć powtórne szczepienie po upływie 1 miesiąca.

Biorąc pod uwagę fakt, iż osoby z niedoborami odporności na różnym tle mogą nie odpowiedzieć na szczepienie lub nie wytworzyć wystarczającej odporności, rekomendujemy, oprócz szczepienia pacjentów, stosowanie również tzw. strategii kokonowej w odniesieniu do tych chorych. Strategia kokonowa polega na szczepieniu osób z bezpośredniego otoczenia osoby z grupy ryzyka, w tym domowników i personelu medycznego.

Kobiety w ciąży

Kobiety w ciąży stanowią grupę ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy i to właśnie z tego powodu WHO nadaje ciężarnym szczególny i wysoki priorytet rekomendując wykonywanie szczepień przeciw grypie w każdym trymestrze ciąży i uznając tę procedurę za bezpieczną [43].

Ryzyko zachorowania na grypę u kobiety w ciąży jest porównywalne do tego obserwowanego w populacji generalnej, natomiast cięższy przebieg choroby wynika ze zmian, jakie zachodzą w układzie immunologicznym (osłabienie odporności komórkowej, co sprzyja zakażeniom wirusowym), dochodzi do podniesienia dna przepony, zwiększenia częstości oddechów, zwiększenia ciśnienia śródbrzusznego, zmniejszenia pojemności płuc, zwiększenia obciążenia łożyska naczyniowego – są to warunki predysponujące do zakażeń układu oddechowego oraz do obrzęku płuc [44–46].

Opisy współczesnych pandemii grypy występujących w XX i XXI wieku dostarczyły spektakularnych dowodów uzasadniających zaliczenie kobiet w ciąży do grupy ryzyka powikłań pogrypowych oraz zgonu. Podczas pandemii grypy w 1918 r. połowa kobiet spodziewających się dziecka straciła ciąże, w czasie pandemii w 1957 r. w Wielkiej Brytanii 50% zgonów nastąpiło u kobiet w ciąży [47]. Natomiast podczas pandemii grypy w 2009 r. w Stanach Zjednoczonych 6–10% zgonów nastąpiło u kobiet w ciąży [48]. Kobiety w ciąży stanowiły wówczas 63% pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy i 59% przyjęć do oddziałów intensywnej opieki medycznej OIOM [49]. Oszacowano wówczas, iż kobiety w ciąży były ośmiokrotnie bardziej narażone na hospitalizację z powodu grypy i jej powikłań, jeśli dodatkowo obarczone były chorobą przewlekłą, a ryzyko powikłań było znacząco wyższe w drugim i trzecim trymestrze ciąży [50]. Stwierdzono także, że ciąża jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka przyjęcia do OIOM, nawet o większym znaczeniu predykcyjnym w porównaniu do współwystępujących innych czynników ryzyka, takich jak: otyłość, niewydolność serca, cukrzyca [51–54].

Objawy grypy u kobiet w ciąży są takie same jak u innych pacjentów: gorączka, kaszel, ból gardła, katar, bóle głowy, bóle mięśniowe, wymioty, biegunka, częściej występuje duszność, a także bardziej nasilony katar, co wynika z hipertermii wywołanej przez zmiany hormonalne [55, 56].

Najczęstsze powikłania grypy u kobiety w ciąży to zapalenie płuc (w 80% spowodowane nadkażeniem bakteryjnym, głównie wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae,* w 20% jest to pierwotnie wirusowe, grypowe zapalenie płuc) oraz ostra niewydolność oddechowa [44, 55, 56].

Zachorowanie na grypę u kobiety ciężarnej ma niekorzystny wpływ zarówno na matkę, jak i na dziecko. Wykazano, iż w przypadku zachorowania na grypę kobiety w ciąży, ryzyko porodu przedwczesnego, poronienia, urodzenia dziecka z niską masą ciała, urodzenia martwego płodu lub zgonu dziecka w okresie wczesnonoworodkowym rośnie 3–5-krotnie [57, 58], a ryzyko rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego rośnie 2-krotnie [59–61].

Wirus grypy nie ma działania teratogennego, jednak gorączka występująca u matki ma niekorzystny wpływ na dziecko, powodując tachyarytmie płodowe, a także zwiększając ryzyko wystąpienia u dziecka drgawek w okresie noworodkowym i niemowlęcym, encefalopatii, porażenia mózgowego, wad cewy nerwowej oraz zgonu [62–64].

Z powyższych powodów należy zapobiegać grypie u kobiet w ciąży z użyciem szczepionki inaktywowanej, a w przypadku zachorowania – szybko i prawidłowo je rozpoznać i leczyć.

Pacjenci w wieku podeszłym

Związane z wiekiem pogorszenie funkcjonowania układu odpornościowego sprawia, że ryzyko powikłań, w tym zgonu, jest znacznie większe niż w populacji ogólnej. W Stanach Zjednoczonych w 2003 r. Thompson i wsp. oszacowali, że wskaźnik umieralności z powodu m.in. grypy lub zapalenia płuc w latach 1990–1999 był największy w populacji osób powyżej 65. r.ż., i wyniósł, niezależnie od szczepu wirusa grypy, 22,1/100 tys. osób/rok [65]. Jeszcze bardziej w tej grupie wiekowej zwiększa się wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy. Podczas gdy w grupie osób w wieku 50–64 lat wynosi 37,9/100 tys. osób/rok, to statystyki zdecydowanie wskazują na jego pogarszanie się w każdych kolejnych 5 latach życia, by osiągnąć w populacji osób po 85. r.ż. nawet 628,6/100 tys. osób/rok. Z wiekiem wzrasta też liczba dni, jakie osoby starsze spędzają w szpitalu z powodu powikłań po grypie [66]. Co ważne – wyższa częstość hospitalizacji i śmiertelności w tej grupie chorych z powodu grypy nie wynika z większej zapadalności na grypę i choroby grypopodobne (*influenza like ilnesses,* ILI), lecz z cięższego przebiegu i komplikacji. Barker i wsp. zaobserwowali ponadto, iż przechorowanie grypy znacząco pogarsza ogólne funkcjonowanie osób starszych w zakresie takich funkcji jak mobilność, ubieranie się czy kąpiel w okresie 3–4 miesięcy po przebyciu infekcji [67].

Zjawisko pogarszania się funkcji układu immunologicznego u osób starszych jest nazywane *immunosenescence* – pojęcie

Tabela 2. Objawy niepowikłanej grypy pomocne w diagnostyce (wg [4])				
Objawy ogólne	**Górne drogi oddechowe**	**Układ nerwowo-mięśniowy**	**Przewód pokarmowy**	**Układ oddechowy**
Gorączka	blokada nosa	bóle mięśni	ból brzucha	ból opłucnej
Dreszcze	ból gardła	bóle stawów	wymioty	
Złe samopoczucie	wydzielina w nosie (katar)	ból w klatce piersiowej	biegunka	kaszel nieproduktywny
Zmęczenie		osłabienie		
Ból głowy				

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa między grypą a „przeziębieniem" (wg [37])		
Cechy charakterystyczne	**Grypa**	**„Przeziębienie"**
Początek choroby	nagły, objawy ostre	powolny, objawy łagodne
Temperatura ciała	wysoka (> 38°C)	zwykle nieznacznie podwyższona
Bole mięśniowo-stawowe	bardzo często, nasilone	rzadko, nieznaczne
Ból głowy	bardzo często	rzadko
Samopoczucie	bardzo złe	umiarkowanie złe
Katar	często	bardzo często
Suchy kaszel	często	rzadko
Chrypka	rzadko	często
Ból gardła	rzadko	często
Brak apetytu	często	rzadko

to po raz pierwszy zostało wprowadzone przez amerykańskiego gerontologa, dr Roya Walforda w 1969 r. i nie ma ono polskiego tłumaczenia [68–70]. Obejmuje ono zarówno zdolność gospodarza do reagowania na infekcje, nowotwory, jak i rozwój długoterminowej pamięci immunologicznej, zwłaszcza przez szczepienie. Powoduje daleko idące implikacje dla nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej.

Mimo to osoby w wieku podeszłym są bodaj największymi beneficjentami corocznych szczepień przeciw grypie. Metaanaliza Vu i wsp. wykazała spadek liczby hospitalizacji z powodu zapaleń płuc i grypy w tej grupie wiekowej o 33%, redukcję śmiertelności z powodu hospitalizacji w przebiegu zapaleń płuc i grypy aż o 47% [20, 71]. Podobne wnioski wsunęli Gross i wsp. na podstawie metaanalizy oceniającej efektywność szczepień przeciw grypie w grupie starszych pacjentów. Wykazali oni spadek liczby hospitalizacji w zakresie 32–45%, spadek liczby zgonów w przebiegu hospitalizacji z powodu zapaleń płuc od 31 do 65%, spadek liczby zgonów w przebiegu hospitalizacji z powodu wszystkich chorób układu oddechowego od 43 do 50%, a także 27–30% redukcję zgonów ze wszystkich przyczyn w tej grupie chorych [72, 73].

Duża metaanaliza [74] opublikowana w roku 2014 wskazuje, że po przeprowadzeniu pogłębionej analizy 14 kohortowych badań, nawet po uwzględnieniu poprawek wynikających z analizy możliwych błędów statystycznych, generalne wnioski pozostają nie zmienione. Szczepienie przeciw grypie osób powyżej 60. r.ż. pozostaje efektywnym sposobem zmniejszającym zachorowania na grypę, ryzyko hospitalizacji z powodu jej powikłań oraz śmiertelność zarówno z powodu powikłań po grypie, jak i śmiertelność ogólną w tej grupie chorych [74]. Nawet po uwzględnieniu występujących w różnych badaniach czynników zakłócających, szczepienie przeciw grypie wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zgonu [75–77].

Rozpoznawanie grypy

Diagnoza kliniczna, różnicowanie

W okresie epidemicznym (w Polsce to okres październik––kwiecień) rozpoznanie grypy powinno być postawione na podstawie badania klinicznego (wywiad i badanie przedmiotowe). Objawy niepowikłanej grypy przedstawia tabela 2. Należy podkreślić, że grypa jest chorobą ogólnoustrojową (w odróżnieniu od „przeziębienia"), co powoduje, że w przebiegu infekcji, poza typowymi symptomami, częste są następujące objawy kliniczne, pojawiające się u pacjenta w sposób nagły:

- objawy ogólne: dreszcze, uczucie ogólnego rozbicia, osłabienie, brak apetytu,
- bóle kostno-stawowe,
- senność – objaw rzadko występujący u dorosłych, natomiast u dzieci poniżej 4. r.ż. w około 50% przypadków.

W rozpoznaniu infekcji grypowej mogą być pomocne badania laboratoryjne. Charakterystyczne dla infekcji grypowej może być stwierdzenie leukopenii z limfocytozą w morfologii krwi obwodowej.

W różnicowaniu należy brać pod uwagę choroby z podobnymi objawami (tzw. infekcje grypopodobne), do których zaliczamy zakażenia wywołane przez [5]:

- wirusy: paragrypy, RSV, enterowirusy (np. *Coxsackie*), rotawirusy, norowirusy, wirusowe zapalenia gardła, mononukleoza zakaźna,
- bakterie: atypowe zapalenie płuc,
- grzyby: *Histoplasma capsulatum* (histoplazmoza, choroba Darlinga).

Najwięcej problemów sprawia różnicowanie między grypą a „przeziębieniem" (infekcją wirusową górnych dróg oddechowych). W codziennej praktyce ambulatoryjnej pomocne może być bardzo dokładne zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Jest wiele cech, które różnicują te dwie jednostki (tab. 3).

Diagnostyka laboratoryjna grypy

Materiał biologiczny do pobrania w przypadku podejrzenia zachorowania na grypę to: wymaz z jamy nosowej, wymaz z gardła, wymaz z nosogardła, popłuczyny z nosa, popłuczyny z gardła, aspirat odessany z nosowej części gardła, materiał z BAL (popłuczyny oskrzelowe), aspirat z tchawicy, płyn mózgowo-rdzeniowy, wysięk z ucha środkowego, bioptaty z dróg oddechowych, krew, płyn osierdziowy [1].

Metody wykorzystywane w diagnostyce grypy polegają na [1, 78]:

- wykryciu antygenów wirusa grypy (np. techniki biologii molekularnej, immunofluorescencji (obecnie nie stosowane w diagnostyce klinicznej) – szybkie testy diagnostyczne oparte na metodzie immunochromatograficznej);
- wykryciu przeciwciał przeciw wirusowi grypy (przeciwciała przeciw hemaglutyninie lub neuraminidazie); badania te służą do: diagnostyki pojedynczych przy-

padków chorobowych (głównie retrospektywnej), przekrojowych badań serologicznych (pozwalających stwierdzić, jaki odsetek populacji zetknął się z wirusem) oraz do oceny skuteczności stosowanych szczepień przeciw grypie.

„Złotym standardem" diagnostyki zachorowań na grypę pozostaje izolacja i hodowla, jednak należy zaznaczyć, że jest to metoda pracochłonna i czasochłonna (wynik uzyskiwany jest w czasie od 3 do 14 dni), trudno dostępna, w związku z czym wykorzystywana głównie do celów naukowych [1, 78].

Metody biologii molekularnej

Za metody referencyjne o znaczeniu klinicznym należy uznać te wykorzystujące techniki biologii molekularnej, czyli polimerazową reakcję łańcuchową w czasie rzeczywistym (ang. *Real Time Polymerase Chain Reaction,* RT-PCR), które charakteryzują się najwyższą czułością i swoistością i do nich porównuje się wyniki uzyskiwane z użyciem innych metod diagnostycznych. Metoda *real time* RT-PCR dostępna jest m.in. w wojewódzkich stacjach sanitarno-epidemiologicznych, wybranych szpitalach (najczęściej posiadających oddziały chorób zakaźnych lub dużych szpitalach wieloprofilowych), Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładzie Higieny (Krajowy Ośrodek ds. Grypy) oraz w niektórych laboratoriach diagnostycznych. Metoda pozwala wykryć materiał genetyczny wirusa grypy, rozróżnić zachorowania wywołane przez wirusa grypy typu A (wraz z podtypami), np. A(H3N2), A(H1N1) lub typu B (wraz liniami: Victoria lub Yamagata). Dla lekarza praktyka znaczenie ma przede wszystkim stwierdzenie zachorowania na grypę (niezależnie od typu, podtypu czy linii wirusa odpowiedzialnego za zachorowanie), ponieważ leczenie przyczynowe grypy pozostaje takie samo. Szczegółowe określenie typu, podtypu i linii wirusa jest istotne dla nadzoru wirusologicznego.

Na podstawie danych z nadzoru budowana jest wiedza o aktualnej sytuacji epidemiologicznej grypy w danym kraju i regionie demograficznym, dane te są następnie kumulowane i analizowane, co stanowi podstawę do rekomendowania przez WHO składu szczepionki przeciw grypie na nadchodzący sezon. Wynik badania RT-PCR uzyskiwany jest po 3–4 godzinach od dostarczenia do laboratorium (należy uwzględnić czas pracy laboratorium, nie wszystkie pracują w systemie całodobowym i całotygodniowym). Wykonanie badania wymaga dostępu do specjalistycznego laboratorium, a także doświadczonego personelu [1, 78, 79].

Szybkie testy diagnostyczne oparte na metodzie biologii molekularnej

Dostępne są aktualnie szybkie testy diagnostyczne (testy „przyłóżkowe") wykorzystujące metody biologii molekularnej (ang. *point-of-care* PCR*,* POC-PCR) wykrywające materiał genetyczny wirusa grypy w próbce pobranej od pacjenta. Wynik uzyskuje się w ciągu 30 minut od pobrania materiału biologicznego, badanie jest w pełni zautomatyzowane. Czułość wykrywania wirusa grypy typu A wynosi 98,4%, swoistość – 96,5%, w przypadku wirusa grypy typu B czułość wynosi 97,9%, swoistość – 98,4%. Szybkie testy molekularne pozwalają na szybkie uzyskanie bardzo wiarygodnego wyniku (jest to ich przewaga wobec RIDT, których czułość uznawana jest za umiarkowaną), ponadto charakteryzują się łatwością wykonania, zapewniają automatyczną interpretację wyniku (bez konieczności stosowania wysoce specjalistycznego oraz bardzo kosztownego sprzętu, a także wysoko wykwalifikowanego personelu, jak ma to miejsce podczas stosowania tradycyjnej metody *real time* RT-PCR) [80–82].

Szybkie testy diagnostyczne oparte na metodzie immunochromatycznej

Zaletą szybkich testów diagnostycznych (ang. *Rapid Influenza Diagnostic Test,* RIDT) jest łatwość pobrania materiału diagnostycznego do badania (wymaz z nosa i/lub wymaz z gardła), jak i szybkość uzyskania wyniku (do 15 minut od pobrania), natomiast ich wadą jest umiarkowana czułość (50–70%). U pacjenta z typowymi objawami grypopodobnymi, z dodatnim wynikiem szybkiego testu diagnostycznego w kierunku grypy, uzyskanym w okresie częstego występowania zachorowań o tej etiologii, rozpoznanie grypy należy traktować jako pewne, co pozwala na wdrożenie leczenia przyczynowego (inhibitory neuraminidazy) oraz zapewnienie wymaganych procedur izolacji. U pacjenta z typowymi objawami grypopodobnymi, z ujemnym wynikiem szybkiego testu diagnostycznego w kierunku grypy – uzyskanym w okresie częstego występowania zachorowań o tej etiologii – nie można grypy wykluczyć, dlatego jeżeli istnieją wskazania (np. pacjent należy do grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy), należy wdrożyć leczenie przyczynowe, można rozważyć wykonanie badań z użyciem narzędzi biologii molekularnej w celu potwierdzenia/wykluczenia zakażenia, ale z rozpoczęciem leczenia przyczynowego grypy nie należy w takiej sytuacji zwlekać do czasu uzyskania wyniku.

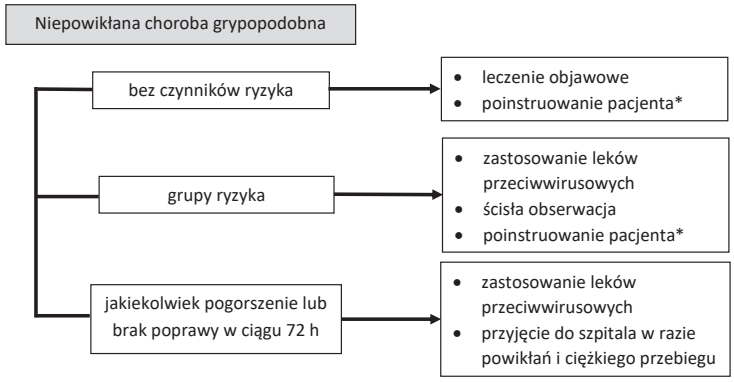
Trafność szybkich testów diagnostycznych w kierunku grypy jest najbardziej zbliżona do tej podawanej przez producenta i optymalnej, gdy częstość występowania grypy w populacji (prewalencja) wynosi > 10%. W związku z powyższym interpretacja wyników szybkich testów w kierunku grypy powinna uwzględniać aktualną lokalną sytuację epidemiologiczną [83–87].

Szybkie testy RIDT poszczególnych producentów różnią się między sobą m.in.: czułością i swoistością, czasem wykonywania i odczytywania wyników badania, rodzajem zalecanego do zbadania materiału biologicznego. Niektóre testy wykrywają tylko wirusa grypy typu A, inne zarówno wirusa grypy typu A, jak i B (rekomendowane jest stosowanie testów pozwalających wykryć zakażenie wywołane obydwoma typami wirusa). Na wynik badania wykonanego w warunkach codziennej pracy może wpływać wiele czynników, m.in.: rodzaj testu, pobrany do badania materiał biologiczny, czas trwania objawów chorobowych w momencie wykonywania testu, wiek pacjenta, doświadczenie i umiejętności personelu pobierającego materiał biologiczny do badania i wykonującego szybki test diagnostyczny, sposób i czas przechowywania materiału do badania, a także stosowanie w ostatnim czasie (do 2–3 tygodni wcześniej) donosowej atenuowanej szczepionki przeciw grypie. Czułość RIDT jest wyższa u dzieci, ponieważ obserwuje się u nich intensywniejsze i dłużej trwające wydalanie wirusów grypy. Ważny jest także czas, jaki upłynął od pojawienia się pierwszych objawów chorobowych do wykonania RIDT (uzyskanie fałszywie ujemnego wyniku jest najbardziej prawdopodobne, gdy RIDT wykonano w czasie < 12 godzin od pojawienia się objawów lub > 60 godzin od pojawienia się objawów (w pierwszym przypadku namnożonego wirusa jest jeszcze zbyt mało, a w drugim przypadku – już zbyt mało) [83–87].

Wykazano, że zastosowanie szybkich testów przeciw grypie wpływa korzystnie na decyzje kliniczne przez: zmniejszenie liczby antybiotyków stosowanych u pacjentów z objawami grypopodobnymi, racjonalizację stosowania leków przeciwgrypowych (oseltamiwiru), zmniejszenie liczby zlecanych badań dodatkowych, skrócenie czasu pobytu w izbie przyjęć, dlatego warto je stosować, mając na uwadze opisane wyżej ograniczenia [88–90].

Nowością na rynku są **testy wykrywające białko M1 wirusa grypy** (Flu SensDx). Zasada ich działania oparta jest na elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej. Czułość diagnostyczną Flu SensDx określono na 91,67%, a specyficzność – na 96,97% (dane producenta). Wdrożenie testów do praktyki klinicznej pozwoli ocenić ich przydatność w codziennej praktyce [91].

Podsumowując, w codziennej pracy z pacjentami znaczenie i praktyczne zastosowanie mają: szybkie testy diagnostyczne i badania oparte na technikach molekularnych, aczkolwiek ich dostępność w POZ, z uwagi na koszt jest ograniczona.



Rycina 1. Początkowe postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia niepowikłanej choroby grypopodobnej lub grypy (wg [93])

* kiedy powinien zgłosić się ponownie do lekarza (objawy alarmowe grypy).

Leczenie grypy

U osób zdrowych grypa jest zazwyczaj chorobą samoograniczającą się, przebiegającą w sposób niepowikłany [20, 92, 93]. W takich przypadkach wystarczające jest leczenie objawowe (ryc. 1).

Leczenie objawowe

Rekomendujemy następujące strategie leczenia objawowego grypy [37, 94]:

- prawidłowe nawodnienie pacjenta – zalecenie obfitego doustnego podawania płynów, co ma kluczowe znaczenie w przebiegu gorączki, a jednocześnie nawilża drogi oddechowe i ułatwia oddychanie oraz ewakuację wydzieliny (szczególnie istotne u osób w podeszłym wieku);
- podawanie leków przeciwgorączkowych, przeciwbólowych (ibuprofen, paracetamol), co zmniejsza częstość występowania dreszczy, bólów mięśniowych i tachykardii towarzyszących grypie. Należy jednak podkreślić, że nie ma danych klinicznych wskazujących, że leczenie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne ma wpływ na skrócenie czasu objawów grypy;
- wskazany jest wypoczynek i pozostanie w domu do 24 godzin od ustąpienia gorączki – ma to szczególne znaczenie w minimalizacji powikłań grypy oraz przenoszenia i rozprzestrzenienia wirusa;
- w nasilonym, męczącym, suchym kaszlu mogą być zastosowane leki przeciwkaszlowe;
- leki zmniejszające obrzęk błony śluzowej nosa – leki obkurczające, roztwory soli fizjologicznej.

Obecnie nie ma dostępnych wyników żadnych badań klinicznych na zwierzętach lub u ludzi wskazujących na korzystny efekt terapii naturalnej lub ziołowej w leczeniu grypy. Nie ma wskazań i nie są rekomendowane żadne preparaty ziołowe, naturalne lub inne leki bez recepty (OTC) w leczeniu objawowym grypy u dorosłych i dzieci [95].

Leczenie przyczynowe – leki przeciwwirusowe

W leczeniu przyczynowym/przeciwwirusowym grypy stosujemy inhibitory neuraminidazy:

- oseltamiwir – preparat doustny,
- zanamiwir – lek do inhalacji, lek zarejestrowany w Polsce, ale niedostępny w sprzedaży.

Aktualnie, z uwagi na wysoki poziom oporności wirusa typu AH3N2 i AH1N1 na amantadynę i rimantadynę (inhibitory białka M2 – hamujące uwalnianie materiału genetycznego wirusa grypy typu A z nukleokapsydu do komórki i dalsze etapy jego replikacji), nie zaleca się ich stosowania w leczeniu grypy [37, 96].

Inhibitory neuraminidazy, enzymu niezbędnego do opuszczenia komórki gospodarza przez zreplikowane wiriony, efektywnie hamują rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie i zapobiegają objawom grypy [97]. Leki te są skuteczne wobec wirusa grypy typu A i B. Szacuje się, że oporność obecnie występujących szczepów grypy typu A na leki jest poniżej 1%. Typ B wirusa jest w 100% wrażliwy [98, 99]. Zastosowanie inhibitora neuraminidazy zmniejsza nasilenie objawów grypy, skraca czas trwania gorączki i innych objawów (średnio o 21%, około 25,2 godziny krócej) oraz zmniejsza ryzyko powikłań (w tym konieczności użycia antybiotyków, około 50% mniej; RR = 0,56) i hospitalizacji (o ponad 60% mniej; RR = 0,37) [92, 100, 101]. Leki przeciwwirusowe skracały czas koniecznej opieki poszpitalnej oraz skracały czas pobytu w szpitalu pacjentów z grypą oraz zmniejszały ryzyko zgonu z jej powodu [102].

Leczenie inhibitorami neuraminidazy powinno być wdrożone tak szybko jak to możliwe u wszystkich pacjentów z udokumentowaną grypą lub podejrzeniem zakażenia wirusem grypy, niezależnie od szczepienia, którzy spełniają następujące kryteria:

- osoby w każdym wieku hospitalizowane z powodu grypy, bez względu na liczbę dni trwania choroby przed przyjęciem do szpitala,
- pacjenci z ciężkimi i szybko narastającymi objawami grypy,
- pacjenci z grup ryzyka rozwoju powikłań pogrypowych (tab. 4), z chorobami przewlekłymi (układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami metabolicznymi i neurologicznymi), z obniżoną odpornością.

Tabela 4. Zwiększone ryzyko powikłań pogrypowych (wg [103, 104] w modyfikacji autorów)

Rekomendowane podanie leczenia przeciwwirusowego w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia infekcji grypowej
Dzieci < 5. r.ż., szczególnie < 2. r.ż. Osoby ≥ 50. r.ż.
Osoby z przewlekłymi chorobami:
• dróg oddechowych (w tym z astmą), • układu krążenia (wyłączając izolowane nadciśnienie tętnicze), • nerek, wątroby, • hematologicznymi (w tym anemia sierpowata), • metabolicznymi (w tym cukrzyca), • neurologicznymi (w tym zaburzenia OUN, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych, mięśni, padaczka, udary, upośledzenie umysłowe, umiarkowane i ciężkie opóźnienia rozwoju, urazu mózgu i rdzenia kręgowego)
W immunosupresji (w tym z powodu leczenia lub infekcji HIV)
Wszystkie kobiety w ciąży, planujące ciąże lub będące po porodzie w okresie sezonu grypowego
Osoby ekstremalnie otyłe BMI > 40
Osoby < 19. r.ż. leczone przewlekle kwasem acetylosalicylowym
Osoby przebywające w domach opieki
Osoby hospitalizowane z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych

Jednocześnie lekarz powinien rozważyć podanie leku przeciwwirusowego u wszystkich pacjentów, u których objawy grypy trwają ≤ 2 dni (poniżej 48 godzin), co w znacznym stopniu zmniejszy rozprzestrzenianie się wirusa w populacji, zwłaszcza w okresie epidemicznym. Szczególnie rekomendujemy leczenie osób dorosłych, które mają bezpośredni, bliski kontakt z chorymi na przewlekłe choroby, z obniżoną odpornością, dziećmi nieszczepionymi (zwłaszcza niemowlętami < 6. m.ż.).

Obecnie w Polsce zarejestrowane są 3 preparaty oseltamiwiru (tab. 5). W standardowej terapii lek podaje się dwa razy na dobę (dawka 75 mg), w równych 12-godzinnych odstępach, przez pięć dni (tab. 6). Nie jest zalecane zwiększanie dawek leku. Istotne jest, aby dokończyć 5-dniową kurację w całości. Nie powinno się jej przerywać, nawet w przypadku ustąpienia objawów grypy. Dłuższe stosowanie (> 5 dni) można rozważyć u pacjentów z obniżoną odpornością, hospitalizowanych z powodu grypy i z ciężkim przebiegiem choroby (np. ciężkie zapalenie płuc, zespół ARDS). W sytuacji podejrzenia powikłań lub nadkażenia bakteryjnego (brak poprawy po 3–5 dniach leczenia) należy rozważyć przeprowadzenie diagnostyki bakteriologicznej.

Oseltamiwir optymalnie należy podać w ciągu 48 godzin od początku objawów, a najlepiej tak szybko jak to możliwe, bez konieczności otrzymania wyniku potwierdzającego zakażenie wirusem grypy. W wyjątkowych sytuacjach (ciężki przebieg potwierdzonej grypy, późne zgłoszenie się pacjenta do lekarza, pacjent z grupy ryzyka powikłań) lek można zastosować w kolejnych godzinach i dniach choroby, choć efekt terapeutyczny może być słabszy [103]. Oseltamiwir podaje się doustnie, niezależnie od posiłków, przyjmowanie z posiłkiem może poprawić tolerancję żołądkowo-jelitową leku.

Oseltamiwir jest lekiem o niewielkiej liczbie działań niepożądanych. Większość zgłoszonych przypadków obejmowała pojedyncze epizody dolegliwości, występujące w pierwszym lub drugim dniu leczenia, które ustępowały samoistnie w ciągu 1–2 dni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy z przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty (tab. 7). Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy, sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Istotne jest, by podawanie oseltamiwiru nie wpływało na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się oseltamiwir. Lek powinno się stosować do leczenia i zapobiegania chorobie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku, a objawy sugerują infekcję grypową.

W przypadku ciężkiego lub nasilającego się przebiegu wskazane jest rozważenie hospitalizacji. Objawy zapalenia płuc w przebiegu grypy są wskazaniem u pacjentów z grupy ryzyka do hospitalizacji (ryc. 2). Wskazania do rozważenia hospitalizacji pacjenta z grypą przedstawia tabela 8. Chorego z niewydolnością oddechową powinno się przenieść do ośrodka prowadzącego pozaustrojową oksygenację przezbłonową (ECMO).

Tabela 5. Postaci handlowe oseltamiwiru (wg [105–107])

Nazwa handlowa	Postać farmaceutyczna	Rejestracja (leczenie, profilaktyka)	Podmiot odpowiedzialny
Tamiflu*	kapsułki, twarde 30 mg, 45 mg, 75 mg (po 10 sztuk w opakowaniu)	do leczenia osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie; do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy	Roche
Ebilfumin*	kapsułki, twarde 30 mg, 45 mg, 75 mg (po 10 sztuk w opakowaniu)	do leczenia osób dorosłych i dzieci, w tym noworodków urodzonych w terminie; zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych; do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy	TEVA Pharmaceuticals
Tamivil	tabletki 75 mg (po 10 sztuk w opakowaniu)	u osób dorosłych i dzieci powyżej 6 lat o masie większej niż 40 kg	Biofarm

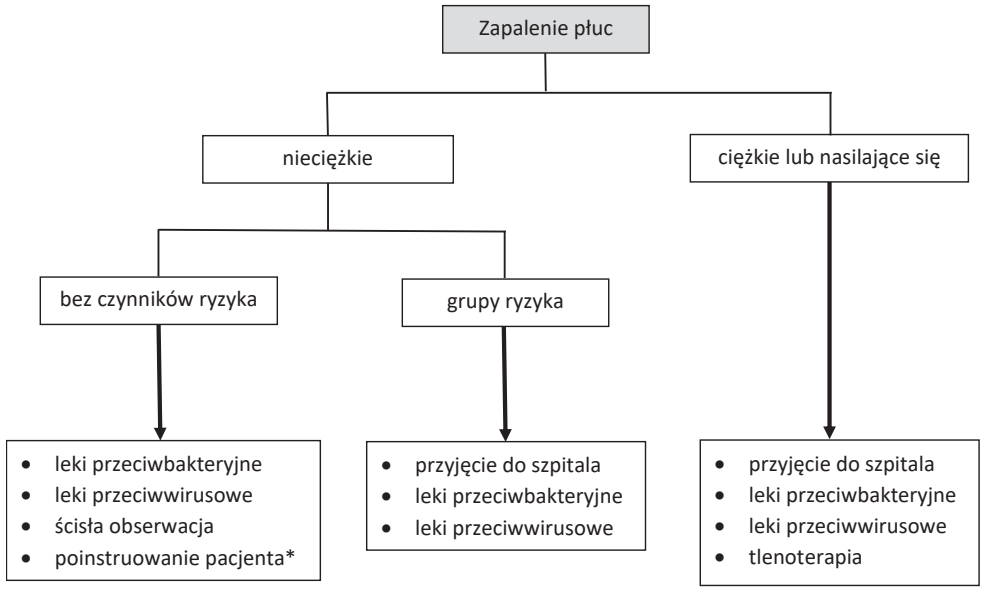
Tabela 6. Rekomendowane doustne dawki oseltamiwiru w leczeniu i chemoprofilaktyce infekcji grypowej (wg [105–107])

	Leczenie (5 dni)	Chemoprofilaktyka (10 dni)
Dorośli	75 mg 2 x dziennie	75 mg 1 x dziennie
Kobiety w ciąży (każdy trymestr)	75 mg 2 x dziennie	75 mg 1 x dziennie

Tabela 7. Działania niepożądane, przeciwwskazania do stosowania i wiek rejestracji preparatów oseltamiwiru (wg [105–107])

	Działania niepożądane	Przeciwwskazania
Tamiflu	• nudności, wymioty i biegunka • bóle brzucha • bóle głowy, zawroty głowy • bezsenność	• nadwrażliwość na fosforan oseltamiwiru lub jakikolwiek inny składnik leku
Ebiflumin	• nudności i wymioty • bóle głowy, zawroty głowy • bezsenność • rzadko: zaburzenia rytmu serca, zburzenia świadomości, drgawki	• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Tamivil	• bóle głowy, zawroty głowy • bóle brzucha • nudności i wymioty • bezsenność • rzadko: zaburzenia rytmu serca, zburzenia świadomości, drgawki	• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Tabela 8. Kiedy należy rozważyć hospitalizację pacjenta z grypą (wg [94], w modyfikacji autorów)
Wskazania do hospitalizacji
1) znaczne odwodnienie 2) ciężki lub szybko nasilający się przebieg choroby 3) zapalenie płuc u pacjentów z grup wysokiego ryzyka powikłań 4) niewydolność oddechowa i niedotlenienie 5) zaburzenia krążeniowo-oddechowe 6) zaburzenia świadomości



Rycina 2. Początkowe postępowanie kliniczne w przypadku zapalenia płuc w przebiegu grypy (wg [21])

* Kiedy powinien zgłosić się ponownie do lekarza (objawy alarmowe grypy).

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych

Każdemu pacjentowi bez przeciwwskazań należy zalecać szczepienie przeciw grypie, także w trakcie trwania sezonu grypowego. Jednak w celu zahamowania rozprzestrzeniania się wirusa oraz rozwoju choroby u osób po kontakcie z chorymi na grypę można zalecić profilaktyczne zastosowanie oseltamiwiru. **Profilaktykę poekspozycyjną** zalecamy nieszczepionym osobom (po kontakcie z chorym z klinicznie rozpoznaną grypą) [92, 93]:

- z wysokim ryzykiem powikłań (tab. 4),
- z bliskim kontaktem z osobami chorymi (mieszkają w tym samym mieszkaniu),
- osobom opiekującym się dziećmi poniżej 6. m.ż.

W wyjątkowych sytuacjach można zastosować **profilaktykę przedekspozycyjną**. Rekomendowana jest ona u osób narażonych na duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. pacjenci ze znacznie obniżoną odpornością), gdy zabezpieczenie ich przed zachorowaniem poprzez szczepienia nie jest możliwe.

Leczenie szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Obecnie nie ma randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających leczenie przeciwwirusowe grypy w tej grupie wiekowej. Oseltamiwir stosujemy u tych pacjentów bez modyfikacji dawki [108]. Należy zwrócić uwagę na pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek.

Osoby z niewydolnością wątroby

U tych pacjentów nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej [109].

Osoby z niewydolnością nerek

U dorosłych (zwłaszcza osób w wieku powyżej 65. r.ż.) z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować (zmniejszyć) na podstawie klirensu kreatyniny [103, 109]. Zalecane dawkowanie w leczeniu i chemioprofilaktyce przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Zalecane dawki u osób z niewydolnością nerek (wg [105–107])		
Klirens kreatyniny	**Zalecana dawka lecznicza**	**Chemioprofilaktyka**
> 60 (ml/min)	75 mg 2 razy na dobę	75 mg 1 raz na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg 2 razy na dobę	30 mg 1 na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg 1 raz na dobę	30 mg co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się	nie zaleca się
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo	30 mg pojedyncza dawka	30 mg raz w tygodniu

Osoby z osłabioną odpornością

Replikacja wirusa grypy w drogach oddechowych u osób z obniżoną odpornością może być wydłużona, a pojawienie się opornych typów w trakcie lub po leczeniu przeciwwirusowym może występować częściej [108]. Z tego powodu u tych pacjentów rekomendujemy przedłużenie leczenia oseltamiwirem do 10 dni w standardowych dawkach, szczególnie w przypadkach ciężkiego przebiegu choroby. Dane z badań klinicznych wskazują, że takie postępowanie jest bezpieczne i skuteczne [110, 111]. Nie zaleca się zwiększania dobowej dawki u tych pacjentów.

Leczenie grypy u ciężarnych

Kobiety w ciąży są bardziej narażone na powikłania i ciężki przebieg grypy w porównaniu z kobietami nie będącymi w ciąży, co wynika z fizjologicznych zmian w układzie odpornościowym, oddechowym i sercowo-naczyniowym, zachodzących w tym

szczególnym okresie życia. Do grupy ryzyka powikłanego i ciężkiego przebiegu grypy należą też kobiety w okresie połogu (2 tygodnie po porodzie lub poronieniu) [48, 112].

Inhibitory neuraminidazy: oseltamiwir, zanamiwir, peramiwir i baloksawir są lekami przeciwwirusowymi zatwierdzonymi do leczenia grypy u kobiet w każdym trymestrze ciąży i w okresie połogu [113].

W Polsce, jak wspomniano wcześniej, zarejestrowany i dostępny jest jedynie oseltamiwir, dlatego poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące jego stosowania w leczeniu i profilaktyce grypy u ciężarnych. Ponadto, doustny oseltamiwir jest preferowany w leczeniu grypy u kobiet w ciąży, ponieważ dostępnych jest najwięcej badań wskazujących na jego bezpieczeństwo. Aktualnie niemal wszystkie krążące wirusy grypy w populacji są wrażliwe na oseltamiwir [113–117].

Zastosowanie leczenia przyczynowego z użyciem oseltamiwiru u kobiety w ciąży zmniejsza ryzyko konieczności terapii w oddziale intensywnej opieki medycznej, jak i zmniejsza ryzyko zgonu z powodu grypy i jej powikłań, a także skraca czas hospitalizacji [48, 118, 119].

Leczenie oseltamiwirem u kobiety w ciąży należy optymalnie rozpocząć w ciągu 48 godzin od pojawienia się objawów chorobowych, jednak wyniki badań wskazują na fakt, iż kobiety ciężarne odnoszą korzyści nawet wtedy, gdy leczenie rozpoczęto później [119]. Zalecana dawka oseltamiwiru do leczenia grypy u kobiety ciężarnej wynosi 2 x 75 mg doustnie na dobę, czas leczenia wynosi 5 dni. W przypadku hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy czas leczenia może być wydłużony.

Rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego nie powinno być uzależnione od uzyskania zleconego wcześniej wyniku badania wirusologicznego, takie postępowanie może opóźnić leczenie, wpływając tym samym niekorzystnie na jego skuteczność. Ujemny wynik szybkiego testu diagnostycznego (RIDT) w kierunku grypy u pacjentki z typowymi objawami grypopodobnymi, w sezonie zwiększonej zapadalności na grypę, nie wyklucza zachorowania na grypę, a więc decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego może być podjęta empirycznie.

Oseltamiwir jest lekiem, w przypadku którego nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny jego bezpieczeństwa u kobiet w ciąży, jednak liczne badania obserwacyjne dotyczące leczenia oseltamiwirem w czasie ciąży potwierdziły bezpieczeństwo jego stosowania [114, 116, 117, 120–122].

Chemoprofilaktyka grypy u ciężarnych

Oseltamiwir jest zarejestrowany do chemoprofilaktyki grypy u kobiet w ciąży. Dawka oseltamiwiru w profilaktyce farmakologicznej grypy u ciężarnych wynosi 1 x 75 mg na dobę. Czas trwania profilaktyki przeciwwirusowej po ekspozycji wynosi 7 dni od ostatniej znanej ekspozycji. Przeciwwirusową chemoprofilaktykę z użyciem oseltamiwiru można rozważyć u kobiet w ciąży i kobiet do 2 tygodni po porodzie (w tym po poronieniu), które miały bliski kontakt z osobą chorującą na grypę oraz [113, 123]:

- nie mogą otrzymać szczepionki przeciw grypie z powodu istniejących przeciwwskazań medycznych lub szczepionka nie jest dostępna,
- mają poważne niedobory odporności.

Bliski kontakt z osobą chorą na grypę definiuje się jako:

- opiekę lub zamieszkanie z osobą, u której potwierdzono lub podejrzewa się grypę,
- przebywanie w otoczeniu, w którym istnieje wysokie prawdopodobieństwo transmisji grypy.

Kobiety w ciąży i kobiety w czasie do 2 tygodni po porodzie (lub poronieniu), które otrzymały oseltamiwir jako chemoprofilaktykę grypy, należy poinformować, że [113, 123]:

- postępowanie takie zmniejsza, ale nie eliminuje w 100% ryzyka zachorowania na grypę,
- działanie ochronne ustaje, gdy lek zostaje odstawiony.

Wczesne leczenie przeciwwirusowe z użyciem oseltamiwiru, a więc wdrożenie leczenia, gdy u kobiety w ciąży lub połogu wystąpią pierwsze objawy grypy, jest alternatywą dla chemoprofilaktyki, ocena kliniczna jest więc ważnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia przyczynowego grypy [113, 123].

Profilaktyka grypy – szczepienia

Szczepienia są najskuteczniejszym sposobem zapobiegania grypie i jej powikłaniom [124]. Coroczne szczepienia są potrzebne, ze względu na dużą zmienność wirusów grypy i ich częste mutacje – w konsekwencji WHO każdego roku uaktualnia skład szczepionek, ponadto odpowiedź immunologiczna organizmu na szczepienia przeciw grypie jest krótkotrwała i jest mało prawdopodobne, by utrzymywała się powyżej roku [125].

Dane epidemiologiczne i wirusologiczne dotyczące grypy zbiera Globalna Sieć Nadzoru nad Grypą (ang. *Global Influenza Surveillance Network*, GISN), co pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć szczepy wirusa, które będą dominować w kolejnym sezonie grypowym i ustalić skład szczepionki [126]. WHO corocznie, w lutym, publikuje rekomendowany skład szczepionki trójskładnikowej (zawierającej dwa szczepy wirusów grypy typu A oraz jeden szczep grypy typu B) i czteroskładnikowej zawierającej dodatkowo drugi szczep wirusa grypy typu B, osobno dla półkuli północnej i południowej (WHO 2019). Z uwagi na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B WHO zaleca stosowanie szczepionek 4-walentnych.

Zalecenia dotyczące corocznego stosowania szczepionki przeciw grypie w Polsce zawarte są w Programie Szczepień Ochronnych, publikowanym w październiku na kolejny rok [127]. Zalecenia opracowuje się na podstawie analizy kosztów zdrowotnych grypy, skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek oraz celów polityki zdrowotnej.

Rekomendujemy zaoferowanie pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej po jej udostępnieniu jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia, a aktywność grypy sezonowej może rozpocząć się na półkuli północnej już w listopadzie. Chociaż zdecydowanie preferujemy szczepienie przed rozpoczęciem sezonu grypowego, szczepionka może być podawana do końca sezonu. Pomimo, że jej skuteczność może być zmniejszona, o ile narażenie na grypę już wystąpiło, należy wykorzystać każdą okazję do podania szczepionki przeciw grypie osobom z grup ryzyka, które nie zostały jeszcze uodpornione w bieżącym sezonie, także po rozpoczęciu sezonu grypowego.

Szczepionki przeciw grypie dostępne w Polsce

Szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim należą do szczepionek inaktywowanych typu *subunit* (podjednostkowe) lub *split* (z rozszczepionym wirionem). Według dostępnych danych – nie ma różnic w ich immunogenności. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce to Vaxigrip, Vaxigrip Tetra, Influvac, Influvac Tetra. W obecnym sezonie są dostępne tylko szczepionki 4-walentne (Tetra). Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV: Fluenz Tetra), zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż.

Szczepionki te indukują głównie odporność humoralną przeciw białkom powierzchniowym wirusa, przede wszystkim hemaglutyninie (HA), w mniejszym stopniu neuraminidazie, swoistych dla danego podtypu wirusa grypy. Za ochronne uważa się swoiste przeciwciała przeciw HA, dlatego szczepionki zawierają jej wystandaryzowaną ilość, zazwyczaj 15 µg HA każdego ze szczepów. Miano zahamowania hemaglutynacji wynoszące 40 lub więcej zostało powszechnie uznane za immunologiczny korelat odporności przed zakażeniem wirusem grypy, odpowiadający ochronie 50% osób. Efekt ochronny przed zakażeniem zwiększa się do miana 160, powyżej którego dodatkowe działanie ochronne jest minimalne [128, 129].

Szczepionki przeciw grypie są bezpieczne i dobrze tolerowane. Szczepionka przeciw grypie nie może wywołać grypy, ponie-

waż inaktywowane szczepionki nie zawierają żywych wirusów, a żywa, atenuowana szczepionka zawiera osłabione wirusy, które mogą replikować tylko w jamie nosowej [130].

Szczepionki inaktywowane przeciwko grypie (IIV) są zbyt mało immunogenne u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy i nie zapewniają wystarczającej ochrony, dlatego obecnie dostępne szczepionki przeciw grypie nie są dopuszczone do stosowania u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy [131].

Rekomendacje szczepienia przeciw grypie

Celem corocznych szczepień przeciw grypie jest zapobieganie poważnym następstwom zdrowotnym związanym z grypą i jej powikłaniami, w tym hospitalizacjom i zgonom [130].

Tabela 10. Grupy, dla których szczepienia przeciw grypie są szczególnie zalecane (na podstawie Canadian Immunization Guide)

Osoby obarczone wysokim ryzykiem powikłań związanych z grypą lub hospitalizacją
Wszystkie kobiety w ciąży
Dorośli i dzieci z następującymi przewlekłymi schorzeniami zdrowotnymi: • choroby serca lub płuc (w tym dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, POChP i astma oskrzelowa); • cukrzyca i inne choroby metaboliczne; • choroby nowotworowe, schorzenia układu odpornościowego (z powodu choroby podstawowej, terapii lub obu tych czynników); • choroby nerek; • niedokrwistość lub hemoglobinopatie; • zaburzenia neurologiczne lub neurorozwojowe (w tym choroby nerwowo-mięśniowe, naczyniowo-nerwowe, neurodegeneracyjne, wady rozwojowe układu nerwowego) oraz zaburzenia napadowe (w przypadku dzieci – drgawki gorączkowe i upośledzenie rozwoju), z wykluczeniem migreny i zaburzeń psychiatrycznych bez towarzyszących zaburzeń neurologicznych; • chorobowa otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI > 40); • dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat leczone przez długi czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne ryzyko zespołu Reye'a związanego z grypą
Osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej
Dorośli w wieku 65 lat i starsi
Wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy
Osoby, które mogą przenieść grypę na pacjentów należących do grup wysokiego ryzyka
Pracownicy opieki zdrowotnej i inni świadczeniodawcy w placówkach i środowiskach lokalnych, którzy przez swoje działania mogą przenosić grypę na osoby wysokiego ryzyka
Domownicy, zarówno dorośli, jak i dzieci pacjentów należących do grup wysokiego ryzyka, niezależnie od tego, czy osoba z wysokim ryzykiem została zaszczepiona oraz kontakty domowe osób wysokiego ryzyka: • domownicy niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ niemowlęta te są w wysokim stopniu zagrożone, ale nie mogą otrzymać szczepionki przeciw grypie; • wszystkie osoby w gospodarstwie domowym oczekującym na noworodka w sezonie grypowym; • osoby zapewniające regularną opiekę nad dziećmi w wieku 6–59 miesięcy, zarówno w domu, jak i poza nim
Osoby, które świadczą usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych pomieszczeniach dla osób o wysokim ryzyku (np. załoga na statku, załoga samolotów)
Pozostali
Osoby świadczące podstawowe usługi na rzecz społeczności lokalnych (strażacy, policja, służby oczyszczania miasta, pracownicy komunikacji miejskiej, nauczyciele, osoby pracujące w handlu)
Osoby mające bezpośredni kontakt z drobiem

Zalecamy, aby szczepionka przeciw grypie była oferowana corocznie wszystkim osobom w wieku 6. miesięcy i starszym, które nie mają przeciwwskazań do szczepienia, ze szczególnym uwzględnieniem grup, dla których szczepienie przeciw grypie jest specjalnie zalecane. Rekomendujemy, aby szczepionka przeciw grypie była oferowana w pierwszej kolejności pacjentom z grup, dla których szczepienia przeciw grypie są szczególnie zalecane (tab. 10).

Wykonanie szczepienia

Szczepionki inaktywowane wstrzykuje się domięśniowo, starszym dzieciom i dorosłym w mięsień naramienny (pacjentom z hemofilią szczepionkę podaje się podskórnie). Podaje się jedną dawkę szczepionki (0,5 ml)

Zalecamy, aby w razie potrzeby wszystkie szczepionki przeciw grypie sezonowej podawać w tym samym czasie lub w dowolnym odstępie przed lub po podaniu innych szczepionek zarówno żywych, atenuowanych, jak inaktywowanych, przy czym szczepionki należy podawać w inne miejsca oraz stosować oddzielne igły i strzykawki.

Przeciwwskazania do szczepienia

Szczepionki nie należy podawać:
- osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na wcześniejszą dawkę szczepionki przeciw grypie;
- osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na którykolwiek ze składników szczepionki.

Zalecenia zachowania specjalnych środków ostrożności

Zalecamy, aby szczepienia przeciw grypie odroczyć u osób w trakcie ciężkich, ostrych chorób, w tym przebiegających z gorączką, do czasu ustąpienia objawów. Rekomendujemy, by szczepienia nie odraczać z powodu łagodnej infekcji niezależnie czy przebiega z gorączką, czy bez towarzyszącej gorączki.

Alergia na białko jaja kurzego

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zawierają śladowe ilości owoalbuminy, ponieważ wirusy szczepionkowe w procesie ich wytwarzania są hodowane na zarodkach kurzych zagnieżdżonych w jajach. Dlatego należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu szczepionek przeciw grypie.

Przyjmuje się, że szczepionka przeciw grypie o zawartości owoalbuminy mniejszej niż 0,12 µg/ml jest bezpieczna dla pacjentów z alergią na białko jaja kurzego, natomiast wyniki badań klinicznych wskazują, że pacjenci tolerują bez poważnych reakcji szczepionki przeciw grypie zawierające mniej niż 0,7 µg/ /dawkę owoalbuminy. Zawartość owoalbuminy w szczepionkach dostępnych w Polsce mieści się w zakresie od ≤ 0,05 µg (Vaxigrip Tetra) do < 0,1 µg (Influvac Tetra/Influvac) w pojedynczej dawce szczepionki, co oznacza, że szczepionki można podać bezpiecznie osobom uczulonym na jaja kurze.

Bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek przeciw grypie podawanych osobom z alergią na białko jaja kurzego (również o ciężkim przebiegu) zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Nie zaleca się okresu obserwacji po szczepieniu osób z alergią na jaja. Jednak ACIP zaleca rozważenie obserwacji pacjentów w pozycji siedzącej przez 15 minut po podaniu jakiejkolwiek szczepionki, aby zmniejszyć ryzyko obrażeń w przypadku wystąpienia omdlenia [132].

Zespół Guillain-Barré (GBS)

Wobec osób, które rozwinęły zespół Guillain-Barrégo (GBS) w ciągu 6 tygodni od poprzedniego szczepienia przeciw grypie,

należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka – jeśli są to osoby z grup ryzyka ciężkiego przebiegu grypy – można rozważyć szczepienie, jeśli nie – szczepionka raczej nie powinna być podawana [132].

Uzasadnienie szczepień i wyboru grup ryzyka

Za grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu grypy powszechnie uznaje się dzieci poniżej 5. r.ż. i osoby powyżej 60. lub 65. r.ż., osoby przewlekle chore (zwłaszcza na przewlekłe choroby sera i płuc, cukrzycę i pozostałe choroby, w których stwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia powikłań związanych z grypą), osoby bardzo otyłe, a także kobiety w ciąży. Ponadto wiele krajów zaleca szczepienia pracownikom ochrony zdrowia, aby zapobiec przenoszeniu się grypy na pacjentów znajdujących się pod ich opieką [130, 133].

W 2012 r. strategiczna grupa doradcza ekspertów WHO (SAGE) wydała zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie, które koncentrowały się na pięciu grupach docelowych: dzieciach poniżej 5. r.ż. (zwłaszcza tych poniżej 2. r.ż.), osobach starszych, pacjentach przewlekle chorych, kobietach w ciąży i pracownikach służby zdrowia. WHO zaleciła, aby kobiety w ciąży otrzymały najwyższy priorytet, biorąc pod uwagę fakt, że są one bardzo narażone na powikłania i hospitalizację oraz wiadomo, że szczepionka jest bezpieczna w ciąży, jak też dane wskazujące, że szczepienie może również chronić przed grypą małe niemowlęta, będące w wieku, w którym szczepionki nie można jeszcze podać [134].

Badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u ciężarnych jest wiele. W lipcu 2019 r. w *British Medical Journal* opublikowano kanadyjskie wyniki badań, które potwierdzają, że szczepienie przeciw grypie kobiet w ciąży jest bezpieczne dla matki oraz jej potomstwa. Nie wykazano związku między ekspozycją na szczepionkę przeciw grypie pandemicznej A(H1N1)pdm09 podawanej w czasie ciąży, a sytuacją zdrowotną dziecka we wczesnym dzieciństwie [135].

Choć w większości krajów narodowe strategie szczepień skupiają się na zaleceniach dotyczących osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia ciężkiej grypy lub jej powikłań w przypadku zakażenia i osobach, które zagrażają przeniesieniem grypy na osoby wysokiego ryzyka w miejscu pracy lub w domu, szczepionka przeciw grypie jest wskazana dla każdego, kto ukończył wiek 6 miesięcy i chce zmniejszyć ryzyko grypy i rozwoju jej powikłań.

W 2010 r. ACIP uprościł rekomendacje w Stanach Zjednoczonych wprowadzając „uniwersalne" zalecenie szczepień przeciw grypie obejmujące wszystkich ludzi w wieku powyżej 6 miesięcy, którym zalecono coroczne szczepienia przeciw grypie. Strategia ta, choć nie została przyjęta przez inne kraje, była wynikiem stałego rozszerzania grup docelowych, zwłaszcza w latach 2000–2009, w którym to czasie ponad 80% osób należało do co najmniej jednej zalecanej grupy docelowej. W powszechnych zaleceniach amerykańskich uznano, że wszystkie osoby są zagrożone grypą, w tym o ciężkim przebiegu. Zaletą powszechnych zaleceń jest uproszczenie rekomendacji, co skutkuje wyższym pokryciem szczepień także w grupach wysokiego ryzyka [136].

Podsumowując, rekomendujemy coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia pod warunkiem braku bezwzględnych przeciwwskazań. Szczepienia przed każdym sezonem grypowym powinny przede wszystkim stosować osoby narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań, jak też – ze względów epidemiologicznych – osoby, które mogą przyczynić się do przeniesienia wirusa grypy na osoby należące do grup ryzyka. Szczepieniami powinno się ponadto objąć służby świadczące podstawowe usługi na rzecz społeczności lokalnych oraz osoby mające bezpośredni kontakt z drobiem ze względu na zwiększone ryzyko ptasiej grypy.

Podsumowanie – rekomendacje

1. Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia.
2. Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka.
3. Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów.
4. Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu.
5. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być zaszczepieni, lub występuje ryzyko braku odpowiedzi na szczepienie, a są w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy – należy stosować strategię kokonową (szczepienie osób z bliskiego otoczenia).
6. Wywiad potwierdzający szczepienie przeciw grypie nie wyklucza możliwości zakażenia wirusem grypy.
7. Rozpoznanie grypy w sezonie epidemicznym powinno być stawiane na podstawie badania klinicznego, z uwzględnieniem informacji o aktualnej sytuacji epidemiologicznej.
8. Testy diagnostyczne wykrywające wirusa grypy mogą być przydatne w rozpoznaniu grypy, ale nie są niezbędne do postawienia rozpoznania w opiece ambulatoryjnej w sezonie epidemicznym.
9. Nie należy opóźniać włączenia leczenia przeciwwirusowego, by wykonać test wykrywający wirusa grypy u pacjentów z grup ryzyka.
10. Jedyne leki rekomendowane do leczenia i chemoprofilaktyki grypy to inhibitory neuraminidazy.
11. Leczenie inhibitorem neuraminidazy zaleca się u każdego pacjenta z potwierdzeniem lub podejrzeniem grypy, który:
    a) należy do grupy ryzyka powikłań pogrypowych i ciężkiego przebiegu grypy,
    b) ma ciężki lub postępujący przebieg choroby,
    c) jest hospitalizowany.
12. Korzyści kliniczne są największe, gdy leczenie rozpoczyna się jak najwcześniej, najlepiej w ciągu 48 godzin od wystąpienia grypy. Leczenie przeciwwirusowe może przynieść korzyści u pacjentów z ciężką, powikłaną lub postępującą chorobą oraz u pacjentów hospitalizowanych także przy wdrożeniu leczenia po upływie 48 godzin.

Źródło finansowania: praca nie finansowana ze źródeł zewnętrznych.
Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Brydak L. *Pandemia grypy. Mit czy realne zagrożenie*? Warszawa: Oficyna Wydawnicza Rytm; 2008: 125–141.
2. ECDC. Seasonal Influenza. Factsheet for health professionals 2017 [cyt. 24.10.2019]. Dostępny na URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet.
3. Krajowy Ośrodek ds. Grypy – Meldunki Epidemiologiczne PZH. Dostępny na URL: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/2019/G_19_02B.pdf.

4. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): 895–902.
5. Centers for Disease Control and Prevention [cyt. 24.10.2019]. Dostępny na URL: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo.
6. 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(5): 762–768.
7. Pleskov VM, Bannikov AI, Zaĭtsev Iu V. [The receptor-mediated endocytosis of influenza viruses and low-density lipoproteins by tissue cells]. *Vopr Virusol* 1994; 39(3): 121–125.
8. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5): 760–766.
9. Sandoval C, Walter SD, Krueger P, et al. Risk of hospitalization during influenza season among a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiol Infect* 2007; 135(4): 574–582.
10. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1205–1210.
11. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* 2015; 101(21): 1738–1747, doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691.
12. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102(24): 1953–1956, doi: 10.1136/heartjnl-2016-309983.
13. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
14. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 1–71, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
15. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med* 2019; 132(10): 1173–1181, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.002.
16. Christiansen CF, Thomsen RW, Schmidt M, et al. Influenza vaccination and 1-year risk of myocardial infarction, stroke, heart failure, pneumonia, and mortality among intensive care unit survivors aged 65 years or older: a nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2019; 45(7): 957–967, doi: 10.1007/s00134-019-05648-4.
17. Podolec P, Kopeć G. Szczepienie przeciw grypie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. *Forum Profilaktyki* 2007; 2(7): 3–4.
18. Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related Viral Myocarditis. *WMJ* 2010; 109(4): 209–213.
19. Ito T, Akamatsu K, Fujita SI, et al. Transient depression of myocardial function after influenza virus infection: a study of echocardiographic tissue imaging. *PLoS ONE* 2019; 14(8): e0221628, doi: 10.1371/journal.pone.0221628.
20. Antczak A, red. *Grypa. Praktyczne kompendium*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2015.
21. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10(2): 158–174.
22. Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD. *Chest* 2019; 155(1): 69–78.
23. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
24. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, et al. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111(2): 507–511.
25. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, 2017. Dostępny na URL: http://www.diabetesatlas.org.
26. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl. 1): S27–S36, doi: 10.4103/2230-8210.94253.
27. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 26(3––4): 259–265, doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
28. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015; 13: 53, doi: 10.1186/s12916-015-0295-6.
29. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Working age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population based cohort study. *Diabetologia* 2014; 57: 690–698.
30. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemic in the United States, 1968–1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113; 30–43.
31. Allard R, Leclerc P, Trembay C, et al. Diabetes and Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1491–1493, doi: 10.2337/dc09-2215.
32. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016; 188(14): E342–351, doi: /doi.org/10.1503/cmaj.151059.
33. Looijmans-Van der Akker, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1771–1776.
34. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2019; 5(1): 1–101.
35. American Diabetes Association – Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S36–S39, doi: 10.2337/dc19-Sint01.
36. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 [cyt. 20.10.2019]. Dostępny na URL: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727.
37. Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, i wsp. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016 [cyt. 20.10.2019]. Dostępny na URL: https://klrwp.pl/strona/225/wytyczne-grypa-2016/pl.
38. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD008983, doi. 10.1002/14651858.
39. Ariza-Heredia E, Chemaly R. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(11): 2606–2614.
40. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP: Altered Immunocompetence [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html.
41. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res* 2015; 92: 23–30.

42. Hus I, Piekarska A, Roliński J, i wsp. Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematologica Polonica* 2019 [cyt. 29.10.2019]. Dostępny na URL: https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0016.
43. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of immunization during pregnancy. A review of the evidence. WHO 2014 [cyt. 12.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf.
44. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 95–100.
45. Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K. Management der neuen Influenza A/H1N1-Virus-Pandemie im Krankenhaus: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2009; 63: 417–425.
46. CDC: Novel Influenza A(H1N1) Virus Infections in Three Pregnant Women – United States, April–May 2009, Centers for Disease Control and Prevention 15 May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(18): 497–500.
47. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Post-Grad Med* 2009; 121: 106–112.
48. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27–35.
49. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–1902.
50. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176: 463–468.
51. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: S21–S30.
52. Varner MW, Rice MM, Anderson B, et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009– 2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 593–600.
53. Hanslik T, Boelle PY, Flahault A. Preliminary estimation of risk fac-tors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009–2010. Version 1. *PLoS Curr* 2010; 2, doi: 10.1371/currents.RRN1150.
54. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, et al. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respi Viruses* 2012; 6: 449–460.
55. Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32: 727–738.
56. Szenborn L, Matkowska-Kocjan A. Grypa u ciężarnych – profilaktyka i leczenie. *Med Dypl* 2010; 7: 21–26.
57. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 Pandemic influenza A(H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 10–18.
58. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influ-enza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517–1525.
59. Michaan N, Amzallag S, Laskov I, et al. Maternal and neonatal out-come of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (Swine Flu). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 130–132.
60. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2010; 342: d3214.
61. Yates L, Pierce M, Stephens S, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess* 2010; 14(34): 109–182.
62. Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 299–305.
63. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216–219.
64. CDC, H1N1 information for health care providers. 2010 [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/.
65. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289; 179–186.
66. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292; 1333–1340.
67. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998; 158(6); 645–650.
68. Bandurska K. Król I, Myga-Nowak M. Interferony: między strukturą a funkcją. *Postępy Hig Med Dosw* 2014; 68: 428-440.
69. Effros RB. Roy Walford and the immunologic theory of aging. *Immun Ageing* 2005; 2: 7, doi: 10.1186/1742-4933-2-7.
70. Walford RL. *The immunologic theory of aging*. Munksgaard Press; 1969.
71. Vu T, Farish S, Jenkins M, et al. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20(13–14): 1831–1836.
72. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123(7); 518–527.
73. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD004876, doi: 10.1002/14651858.
74. Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 2014; 67(7): 734–744.
75. Kramarz P, Ciancio B, Nicoll A. Szczepienie przeciwko grypie osób w wieku podeszłym i innych grup ryzyka – sezonowe i w czasie pandemii. Przegląd dostępnych danych [cyt. 30.10.2018]. Dostępny na URL: https://www.mp.pl/szczepienia/szczepieniaiszczepionki/grupyryzyka/rozne/70671,szczepienie-przeciwko-grypie-osob-w-wieku-podeszlym-i-innych-grup-ryzyka-sezonowe-i-w-czasie-pandemii-przeglad-dostepnych-danych.
76. Groenwold RH, Hoes AW, Hak E. Impact of influenza vaccination on mortality risk among the elderly. *Eur Respir J* 2009; 34(1): 56–62.
77. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* 1996; 42(5); 274–279.
78. Landry M. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(1): 91–97.
79. Byambasuren S, Brydak L. Diagnostyka laboratoryjna grypy. *Pediatr Med Rodz* 2018; 14(3): 286–292.
80. Binniker M, Espy M, Irish C, et al. Direct detection of influenza A and B viruses in less than 20 minutes using a commercially available rapid PCR assay. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2353–2354.
81. Mechlers W, Kuijpers J, Sicker J. Lab-in-tube: real-time molecular point-of-care diagnostics for influenza A and B using the cobas®Liat®system. *Med Virology* 2016; 89: 1382–1386.
82. Roche product characteristics, 2018 [cyt. 17.12.2018]. Dostępny na URL: https://diagnostics.roche.com/us/en/products/systems/cobas-liat-system.html.
83. Chan K, Maldeis N, Yup A, et al. Evaluation of the Directigen Flu A+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1675–1680.

84. Petric M, Comanor L, Petti C. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006; 194(Suppl. 2): S98–S110.
85. Grijalva C, Poehling K, Edwards K, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007; 119(1): 1–9.
86. Iyer S, Gerber M, Pomerantz W, et al. Effect of point-of-care influenza testing on management of febrile children. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 1259–1268.
87. Nitsch-Osuch A. *Przydatność wykonywania szybkich testów diagnostycznych w kierunku grypy u dzieci w wieku 0–5 lat – ocean wiarygodności i implikacje kliniczne*. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny; 2013.
88. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Gołębiak I, et al. Rapid influenza diagnostic tests improve suitability of antiviral treatment in hospitalized children. *Adv Exp Med Biol* 2017; 968: 1–6.
89. Nitsch-Osuch A, Stefanska I, Kuchar E et al. Influence of rapid influenza test on clinical management of children younger than five with febrile respiratory tract infections. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 237–241.
90. Jennings L, Skopnik H, Burckhardt I, et al. Effect of rapid influenza testing on clinical management of paediatric influenza. *Influenza Other Resp Viruses* 2009; 3(3): 91–98.
91. Nidzworski D, Siuzdak K, Niedziałkowski P, et al. A rapid-response ultrasensitive biosensor for influenza virus detection using antibody modified boron-doped diamond. *Sci Rep* 2017; 7, doi: 10.1038/s41598-017-15806-7.
92. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ* 2016; 355, doi: 10.1136/bmj.i6258.
93. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic influenza (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009. Dostępny na URL: https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf?ua=1.
94. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med* 2017; 167(5): 33–48.
95. Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, i wsp. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2016. Dostępny na URL: https://klrwp.pl/strona/225/wytyczne-grypa-2016/pl.
96. Mousa HA. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 166–174.
97. Viregyt-K – charakterystyka produktu leczniczego na dzień 19.11.2018. Dostępny na URL: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7065-c.
98. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66(10): 1492–1500.
99. Davlin SL, Blanton L, Kniss K, et al. Influenza activity – United States, 2015–16 season and composition of the 2016–17 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 567–575.
100. Garten R, Blanton L, Elal AIA, et al. Update: influenza activity in the United States during the 2017–18 season and composition of the 2018–19 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(22): 634–642.
101. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385(9979): 1729–1737.
102. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1328–1334.
103. Chaves SS, Perez A, Miller L, et al. Impact of prompt influenza antiviral treatment on extended care needs after influenza hospitalization among community – dwelling older adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61(12): 1807–1814.
104. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12): 1568–1575.
105. Charakterystyka produktu leczniczego Tamiflu [cyt. 19.11.2018]. Dostępny na URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007032821968/anx_21968_pl.pdf.
106. Charakterystyka produktu leczniczego Ebilfumin [cyt. 19.11.2018]. Dostępny na URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128580/anx_128580_pl.pdf.
107. Charakterystyka produktu leczniczego Tamivil [cyt. 19.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.biofarm.pl/pl/produkt-opis/491.
108. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): 895–902.
109. Doll MK, Winters N, Boikos C, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or metaanalyses. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(11): 2990–3007.
110. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, et al. A five-year prospective multi-center evaluation of influenza infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1322–1329.
111. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 521–526.
112. Louie JK, Jamieson DJ, Rasmussen SA. 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in postpartum women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(2): 144.e1–144.e6
113. ACOG Committee Opinion No. 753 Summary: Assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 1077–1079.
114. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 2014; 121: 895–900.
115. Beigi RH, Pillai VC, Venkataramanan R, et al. Oseltamivir for the treatment of H1N1 influenza during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 403–405.
116. Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study. *BJOG* 2014; 121: 901–906.
117. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 519, doi: 10.1186/s12879-018-3423-z.
118. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517–1525.
119. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 395–404.
120. Graner S, Svensson T, Beau AB, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ* 2017; 356: j629, doi: 10.1136/bmj.j629.
121. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, et al. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 711–716.

122. Saito S, Minakami H, Nakai A, et al. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 130 e1–130 e9, doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.007.
123. CDC. Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza [cyt. 25.10.2019]. Dostępny na URL: https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm.
124. WHO 2014 Influenza (seasonal): fact sheet No. 211.2014 [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: www.who.int/news-room/fact-sheet/detail/influenza-seasonal.
125. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. WHO 2019 [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en.
126. GISN and laboratory. WHO [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: www.who.int/influenza/areas_of_work/gisn_laboratory/en/.
127. Program Szczepień Ochronnych na rok 2019 [cyt. 25.10.2019]. Dostępny na URL: https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf.
128. Trombetta CM, Montomoli E. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15(8): 967–976.
129. Coudeville L, Bailleux F, Riche B, et al. Relationship between haemaglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a Bayesian rando-effect model. *BCM Med Res Methodol* 2010; 10: 18.
130. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2019–2020 [cyt. 25.10.2019]. Dostępny na URL: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2019-2020.html.
131. Moriarty LF, Omer SB. Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(9): 2721–2728.
132. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, 2019–20 [cyt. 30.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/index.htm.
133. ACIP Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019–20 Influenza Season [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/rr/rr6803a1.htm.
134. Vaccines against influenza. WHO position paper November 2012 [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1.
135. Walsh LK, Donelle J, Dodds L, et al. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ* 2019; 366, doi: https://doi.org/10.1136/bmj.l4151.
136. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 [cyt. 11.11.2019]. Dostępny na URL: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5908a1.htm.

Tabele: 10
Ryciny: 2
Piśmiennictwo: 136

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
Tel.: +48 71 326-68-72
E-mail: agnieszka.migas@gmail.com

Zaakceptowano do druku: 19.12.2019 r.