

Vaccinarea antigripală și infarctul miocardic acut & ateroscleroza & bolile circulatorii cerebrale

Prof. Dr. Viorel Alexandrescu¹, Prof. Dr. Dumitru Matei³, Farm. Pr. Anca Vătășescu¹, student Alexandra Vlad², Dr. Florina Antohi⁴, Dr. Athena Mergeani⁴, Dr. Andrei Ciobotaru⁴

¹INCDMM Cantacuzino, București

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

³Catedra Medicină de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

⁴Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Lucrarea reprezintă o trecere în revistă a studiilor și a meta-analizelor din literatură, aducând argumente pentru vaccinarea antigripală a persoanelor cu afecțiuni cardiovasculare și cerebrovasculare. Infecțiile acute ale tractului respirator, inclusiv gripa, sunt asociate cu evenimente cardiovasculare acute. Vaccinarea împotriva gripei poate ajuta la prevenirea asocierii infecției cu riscul producerii sindromului coronarian acut. Efectele cardiovasculare potențiale ale gripei ar trebui să fie o urgență pentru furnizorii de servicii medicale.

Gripa este o boală infecțioasă severă cu un impact major în sănătatea publică prin evoluțiile epidemice și pandemice.

Controlul gripei – în sensul limitării efectelor medicale (morbiditate, mortalitate, internări, terapie intensivă), ale disrupțiilor sociale (întreruperea unor activități) și ale pagubelor economice – se realizează în principal prin vaccinarea antigripală, având ca ținte prioritare categoriile cu risc crescut de complicații și deces, grupurile cu rol important în transmiterea infecției în comunitate, dar și categoriile de persoane din serviciile esențiale comunitare (inclusiv personalul medico-sanitar).

Autoritățile de sănătate publică trebuie să adapteze strategiile vaccinale conform recomandărilor OMS, CDC-Atlanta, ECDC, dar și specificului național referitor la numărul de doze, categoriile țintă și nivelul acoperirii vaccinale pe categorii de persoane, ținând cont de parametri optimi.

Nu trebuie uitat că o gripă costă mai mult decât un vaccin, iar costurile unei epidemii de gripă pot reprezenta o povară care este greu de depășit de către țările mici sau în curs de dezvoltare, dar și de țările dezvoltate.

Prezentarea evidențiază și alte evenimente patologice / boli care pot fi declanșate de gripă în cazul unui individ nevaccinat, efecte care pot fi prevenite prin vaccinare.

CONSIDERAȚII GENERALE

- **Infarctul miocardic acut (IMA)** este principala cauză de deces și invaliditate la nivel global.
- **Complicațiile cardiace ale infecției gripale** (de ex.

- miocardita) sunt dovedite, dar rolul gripei ca factor declanșator al infarctului miocardic acut nu este probat în mod clar.
- **În prezent** există mai multe dovezi din studii observaționale că infecția gripală este asociată

cu **IMA**. La pacienții cu boală coronariană cunoscută, vaccinarea împotriva gripei este asociată cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, efectul vaccinării împotriva gripei asupra

Notă: Lucrarea a fost prezentată în cadrul Conferinței Naționale de Medicină a Familiei, 24-27 octombrie 2018, București.

incidentelor IMA pe întreaga populație este mai puțin bine stabilit.

- **Sunt mai multe studii** care dovedesc că **ILI** (bolile asemănătoare gripei), **gripa confirmată de laborator și infecțiile respiratorii acute de altă etiologie** pot provoca infarct miocardic acut sau pot precipita decesul datorat afecțiunilor cardiovasculare preexistente.
- **Alte studii** au analizat eficacitatea vaccinurilor gripale în prevenirea evenimentelor cardiace induse de infecția gripală.

MECANISME POSIBILE PENTRU PRODUCEREA INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT & MORTALITATEA CARDIOVASCULARĂ N INFECȚIA GRIPALĂ

- **Inflamația** este principalul factor declanșator al **accidentelor trombotice acute (IMA)**.
- **Evenimentele vasculare** alterează funcțiile endoteliale la care se adaugă relaxarea vasculară, ceea ce produce modificări în compoziția plăcilor aterosclerotice, iar infecția respiratorie acută prin leucocitoză și răspuns în citokine precipită instabilitatea ateromului, urmată de ruperea plăcii și mobilizarea fragmentelor care produc tromboze.
- **Disfuncția miocardică** cu electrocardiogramă anormală a fost observată și la adulții sănătoși fără boli cardiovasculare cu infecție gripală (la 3 zile de la debutul

gripei 50% dintre bolnavii cu gripă prezintă anormalități ale electrocardiogramei, iar 23% la 28 de zile).

STUDII & META-ANALIZE (I)

- **Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward AC (1):** au identificat **42 de publicații care descriu 39 de studii observaționale** în diferite medii, cu **asocieri consistente între gripă și infarctul miocardic acut**, dar cu dovezi mai slabe ale unei asocieri cu moartea cardiovasculară.
- **Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, B. Rahman, Newall AT, Macintyre CR (2):** rezultatele unei meta-analize (**8 studii referitoare la vaccinarea antigripală și 10 studii pentru evidențierea asocierii infecției gripale cu IMA**) au constatat o asocieră semnificativă între **o infecție respiratorie acută & gripă și IMA**, iar eficacitatea vaccinului gripal împotriva IMA a fost comparabilă cu eficacitatea terapiilor pentru prevenirea secundară a IMA.

STUDII & META-ANALIZE (II)

Lyn Finelli, Sandra S. Chaves (3): În țările cu climă temperată se observă o mortalitate excesivă în timpul iernii (observație pe durata a 80 ani).

- **Cauze investigate:** – **Factorii de mediu, cum ar fi temperatura și umiditatea** pot fi responsabili pentru declanșarea **evenimentelor trombotice și cardiovasculare.** – **Asocierea excesului de mortalitate cardiovasculară și respiratorie din timpul iernii cu gripă sezonieră** se corelează cu

internările în spital pentru boli respiratorii și cardiovasculare, în special la vârstnici.

– **Estimarea mortalității excesive asociată cu gripă** include frecvent și **excesul de decese cardiovasculare, dar și alte decese legate de bolile respiratorii**, deoarece decesele codificate ca gripă sunt puține prin subestimarea impactului acesteia, în special la persoanele în vârstă.

– **Includerea altor cauze de deces în decesele provocate de gripă** este justificată, deoarece testarea gripei nu este efectuată în majoritatea cazurilor sau când este efectuată, sunt adesea utilizate **teste rapide de antigen cu sensibilitate suboptimală.** În plus, persoanele cu gripă pot muri din cauza pneumoniei, exacerbării bolilor respiratorii cronice sau a complicațiilor secundare legate de alte afecțiuni medicale de bază.

– **Efectele directe și indirecte ale gripei asupra mortalității cardiovasculare și respiratorii sunt greu de estimat.** Asocierea între gripă și evenimentele cardiovasculare a fost demonstrată în numeroase studii, dar specificitatea acestei asocieri nu este clară, deoarece relația dintre gripă și cauzele specifice ale mortalității cardiovasculare nu au fost bine descrise.

STUDII & META-ANALIZE (III)

Morteza Naghavi, Zeba Barlas, Said Siadaty, Sameh Naquib, Mohammad Madjid, Ward Casscells (4):

- **ipoteza studiului caz - control:** vaccinul gripal ar putea reduce riscul de infarct miocardic recurent la pacienții cu **boală coronariană documentată (CHD).**
- **eșantionul studiat: 218 pacienți cu CHD de la Spitalul Memorial**

Hermann, consultați în timpul sezonului gripal (octombrie 1997 - martie 1998), grupați în: **cazuri** (cei cu un nou **IMA**) și **control** (cei fără un nou **IMA** sau cu **angină instabilă**).

– **analiza**: excluzând vaccinarea împotriva gripei în anii anteriori, regresia logistică multivariată a relevat un risc de **IM** asociat cu **hipertensiunea curentă** (OR 4,96, 95% CI 2.06-11.96, P <0,0001), **hipercolesterolemia** (OR 4,08, 95% CI 1.67-9.99, P = 0,002), **fumatul** (OR 3,75, 95% CI 1.76-7.98, P = 0,001) și **vaccinarea împotriva gripei** (OR 0,33, 95% CI 0.13-0.82, P = 0,017).

– **concluzii**: vaccinarea antigripală la pacienții cu boală coronariană cronică a prevenit dezvoltarea unui nou **IM** în cursul aceluiași sezon gripal.

STUDII & META-ANALIZE (IV)

TABELUL 1

Caracteristicile pacienților	Pacienți – CHD* cu un nou IM (Cazuri, n=109)	Pacienți – CHD* fără un nou IM (Controale, n=109)	Semnificația
Bărbați (%)	66 (61)	71 (65)	0,575
Vârsta medie	62,9 ± 11,9	64,6 ± 13,5	0,3622
Rasa (%)			0,2733
Albi	56 (51)	70 (64)	

STUDII & META-ANALIZE (V)

TABELUL 2

	Pacienți - CHD cu un nou IM (Cazuri, n = 109)	Pacienți - CHD fără un nou IM (Control, n = 109)	Semnificația
Negri	36 (33)	25 (23)	
Hispanici	14 (13)	11 (10)	
Alții	3 (3)	3 (3)	
Istoria factorilor de risc în trecut (%)			
Hipertensiune	83 (76)	89 (82)	0,407
Hipercolesterolemie	78 (72)	78 (73)	0,946
Diabet zaharat	40 (37)	35 (33)	0,601
Istoric familial	45 (42)	37 (34)	0,302
Presence of risk factors at time of study, n (%) / Prezența factorilor de risc la momentul studiului, n (%)			
Fumatul curent	59 (54)	33 (30)	0,001
Hipertensiunea curentă	95 (87)	62 (57)	<0,0001
Hipercolesterolemia curentă	98 (91)	66 (64)	<0,0001
Medicamente (%)			
Antihipertensive	82 (75)	89 (82)	0,323
Reducerea lipidelor	65 (60)	53 (49)	0,135

Aspirină (zilnic)	21 (19)	28 (26)	0,330
-------------------	---------	---------	-------

STUDII & META-ANALIZE (VI)

TABELUL 3

	Pacienți CHD cu un nou IM (Cases, n = 109)	Pacienți CHD fără un nou IM (Control, n = 109)	Semnificația
Multivitamine (antioxidanți)8	30 (27)	45 (41)	0,046
Activitate fizică, 9 n (%)	37 (34)	51 (47)	0,073
Tratament după gripă (n=194), n (%)			0,0913
OTC	32 (33)	27 (28)	
Odihnă	18 (19)	10 (10)	
Ambele	46 (48)	61 (62)	

STUDII & META-ANALIZE (VII)

TABELUL 4

	Pacienți CHD cu un nou IM (Cazuri, n = 109)	Pacienți CHD cu un nou IM (Control, n = 109)	Semnificația
OTC uri pentru gripă (n=139), n (%)			0,7903
Ibuprofen	14 (19)	16 (25)	
Acetaminophen	46 (61)	37 (58)	
Decongestionante	12 (16)	8 (13)	
Istoria vaccinului gripal (anii anteriori), n (%)	72 (66)	86 (79)	0,049
Vaccin gripal (sezonul curent), n (%)	50 (47)	73 (71)	0,001

STUDII & META-ANALIZE (VIII)

OTC = over-the-counter (medicamente fără prescripție medicală)

1. Semnificație asimptotică pe două laturi pentru χ cu corecție de continuitate.
2. Valoarea P asimptotică 2- Mann-Whitney. Toate valorile medii sunt afișate \pm SD.
3. Valoare P pentru χ fără corecție de continuitate.
4. Ajustat pentru valori lipsă.
5. După cum este documentat în diagrama spitalului de către medic.
6. În conformitate cu ghidul „Comitetului Național Comun VI” pentru pacienții cu CHD (tensiune arterială sistolică \geq 140 sau tensiune arterială diastolică \geq 90 mm Hg) sau cei care primesc tratament antihipertensiv.
7. În conformitate cu „Ghidul Național pentru Educație privind Colesterolul din Panelul II” pentru pacienții cu CHD (LDL > 100 mg/dl).
8. Utilizarea vitaminei E, C sau A sau cocktail-ul multivitaminic după primul IM.
9. 12-30 de minute, 3-4 zile pe săptămână.

STUDII & META-ANALIZE (IX)

A. Niroshan Siriwardena PhD, Stella M. Gwini MSc, Carol A.C. Coupland CStat PhD (5):

- **Studiu** cu design caz - control (baza de date din Marea Britanie);
- **Obiectiv:** influența vaccinării antigripale și antipneumococice asupra producerii IMA.
- **Vârstă pacienți:** cel puțin 40 ani cu diagnostic de prim IMA.
- **Pacienți incluși:** 78.706 din care 16.012 au fost cazuri cu IMA, iar 62.694 au fost în grupul de control.
- **Vaccinare anti gripală:** în anul anterior la 8.472 pacienți (52,9%), iar 32.081 au reprezentat grupul de control.
- **Rezultate:** pacienții vaccinați antigripal au avut o reducere a ratei de producere a IMA cu 19% (OR ajustată: 0,81, 95% interval de încredere [CI] 0,77-0,85), *vaccinarea antipneumococică nu a fost asociată cu o reducere a ratei de producere a IMA.*

Alt studiu: 35.000 pacienți (anual, timp de 8 ani), s-a observat o creștere a confirmărilor prin autopsie a deceselor prin boli

cardiace coronariene, care erau asociate cu epidemiile de gripă și bolile acute respiratorii. *Efectul a fost observat la toate grupele de vârstă și la ambele sexe.* **Importanța:** utilizarea rezultatelor autopsiei pentru a determina cauza de deces, ceea ce a furnizat date mai precise, față de decesele furnizate de certificatele statistice. *De exemplu,* în cazul în care pacienții au fost infectați cu virus gripal și ulterior au suferit o tulburare fatală – IMA, moartea este de obicei raportată ca fiind datorată unor cauze cardiace; gripa nu este menționată pe certificatul de deces. În plus, semnele și simptomele unui AMI – (de exemplu: dispnee, durere toracică și hipoxie sunt neglijate la pacienții care au gripă și/sau pneumonie). Un studiu caz-control anterior caz – bazat pe date din practica generală a Regatului Unit a constatat că ratele primului AMI și a primului accident vascular cerebral au crescut brusc în timpul primelor 3 zile după diagnosticarea unei afecțiuni acute respiratorii. *De asemenea,* ratele au crescut, dar într-o măsură mai mică, după o infecție acută a tractului urinar. În schimb, în acest caz nu a existat o creștere a riscului după vaccinarea anti: gripă, tetanos sau boală pneumococică. *Studiul* a oferit suport pentru conceptul că inflamația este un factor important al bolii aterosclerotice, și că vaccinarea nu crește riscul evenimentelor cardiovasculare.

TABELUL 5. Frecvența vaccinării în sezonul curent prin istoria vaccinărilor (3)

Istoria primirii vaccinului antigripal	Pacienți CHD cu IM (Cazuri; n = 109)2	Pacienți CHD fără un nou infarct miocardic (Control; n = 109)3	P1
În fiecare an sau câțiva ani			
Vaccinare în sezonul curent			
Da	50 (72%)	66 (82%)	0,203
Nu	19	14	
Niciodată			
Vaccin în sezonul curent			
Da	0 (0%)	7 (30%)	0,002
Nu	37	16	

TABELUL 6. Factori asociați cu vaccinarea antigripală

	OR	95% CI pentru OR		P1
		Scăzut	Ridicat	
Istoria primirii vaccinului antigripal în anii anteriori	21,2	8,28	54,38	<0,00001
Vârsta ≥ 60	5,06	2,24	11,42	<0,0001
Hipertensiune curentă	0,51	0,2	1,27	0,15
Hipercolesterolemie curentă	0,48	0,18	1,3	0,15
Fumatul curent	0,8	0,37	1,8	0,56

NECESITATEA CREȘTERII VACCINĂRII ANTIGRIPALE LA PACIENȚII CU RISC ÎNALT

American Heart Association (AHA) și Colegiul American de Cardiologie (ACC) recomandă vaccinarea împotriva gripei sezoniere pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la toți pacienții cu boală coronariană și la contactele lor din mediul casnic (AHA / ACC: recomandare de clasa I – nivel de proba B).

În prezent acoperirea vaccinală antigripală la pacienții cardiaci nu este optimă, iar ratele vaccinării contactelor din mediul casnic ale pacienților cu afecțiuni cardiovasculare sunt și mai mici. O anchetă telefonică națională care a inclus mai mult de 1.000 adulți cu vârste ≥ 18 ani privind cunoștințele și atitudinea lor față de vaccinarea antigripală (vezi tabelul 7??). Dintre cei intervievați 11% au avut istoric de boli cardiace sau ACV și aproape jumătate au fost de cel puțin 65 ani. În ansamblu, 57% au primit vaccin

gripal în sezonul anterior și 68% au primit vaccin sau intenționau să se vaccineze în sezonul curent. Ratele de vaccinare au crescut odată cu vârsta, de la 48% la cei cu vârste între 18 și 49 de ani la 68% la cei cu vârste între 50 și 64 de ani și 75% la cei ≥ 65 ani. Numai 58% dintre soții și soții și 33% dintre copiii cu vârsta ≤ 17 ani din familie (gospodărie) au fost vaccinați. Mulți dintre pacienți nu au fost conștienți de importanța vaccinării sau au negat „status-ul” lor de persoane cu risc înalt, iar alții se tem că vaccinul îi poate îmbolnăvi de gripă.

STUDII & COMENTARIU

MKT26959-1: ROLUL VACCINĂRII ANTIGRIPALE ÎN REDUCEREA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE

Dacă gripa poate provoca CVD și IMA, atunci prevenirea ei în special prin intermediul vaccinării ajută la prevenirea acestor evenimente cardiovasculare. Un studiu curent efectuat în Canada utilizează RT - PCR (reacția în lanț a polimerazei)

pentru a determina implicarea virusurilor gripale în declanșarea evenimentelor cardiace acute. Un număr de studii publicate sugerează acest lucru, iar vaccinul gripal joacă un rol protector. Un studiu de caz-control a constatat că la pacienții cu ateroscleroză coronariană stabilită și o istorie de IMA anterioare, vaccinarea a fost asociată cu o reducere medie de 67% (24% absolută) a riscului unui IM recurent (P = 0,017). Un alt studiu randomizat, prospectiv, controlat (FLUVACS = vaccinarea antigripală și sindroamele coronariene acute) a arătat că vaccinarea antigripală la pacienții spitalizați pentru IMA sau angioplastie planificată reduce incidența decesului cardiovascular, la 6 luni și 12 luni la cei imunizați împotriva gripei comparativ cu controalele. În mod similar, vaccinarea antigripală a scăzut semnificativ riscul ischemic coronarian secundar (40% reducere a riscului relativ, 4% reducere riscului absolut; P = 0,047) la 12 luni la pacienții cu boală cunoscută de arteră coronară într-un studiu

randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

EFECTELE VACCINULUI GRIPAL ASUPRA BOLILOR CARDIOVASCULARE

Rezultatele de la pacienții cu **SCA** au fost analizate într-un studiu prospectiv, randomizat, deschis. Evenimentele majore cardiovasculare adverse (**MACE**), inclusiv decesul, spitalizare pentru **SCA**, spitalizare pentru insuficiență cardiacă și spitalizare pentru accident vascular cerebral - au avut loc mai rar în grupul cu vaccin decât în grupul de control (9,5% vs 19,3%, rata de hazard ajustată [**HR**] 0,67 [0,51-0,86], $P = 0,005$). Nu a fost nicio diferență semnificativă în incidența deceselor cardiovasculare între grupul cu vaccin și grupurile de control. Efectele benefice ale vaccinului gripal au persistat după ajustare pentru variabilele care afectează **MACE** în fiecare subgrup de pacienți (Tabelul 5). Un studiu de caz-control efectuat în timpul unor sezoane consecutive de iarnă (2008-2010) la un spital de referință din emisfera sudică a constatat că vaccinarea împotriva gripei a fost semnificativ protectivă. Eficacitatea vaccinului împotriva **AMI** a fost

estimată la 45% la pacienții de 40-64 de ani și 33% la cei de ≥ 65 ani, sugerând că există un beneficiu potențial pentru sănătatea populației prin vaccinarea adulților cu risc de boală cardiacă ischemică.

CONCLUZII (I)

- infecțiile acute ale tractului respirator, inclusiv gripa, sunt asociate cu evenimente cardiovasculare acute.
- vaccinarea împotriva gripei poate ajuta la prevenirea asocierii infecției cu creșterea sindromului coronarian acut.
- efectele cardiovasculare potențiale ale gripei ar trebui să fie o urgență pentru furnizorii de servicii medicale.
- asigurați-vă că pacienții dumneavoastră sunt vaccinați împotriva gripei!

CONCLUZII (II)

- Gripa este o boală infecțioasă severă cu un impact major în sănătatea publică prin evoluțiile epidemice și pandemice.
- Controlul gripei în sensul limitării efectelor medicale (morbiditate, mortalitate, internări, terapie intensivă), disrupții sociale (întreruperea unor activități) și pagube

economice se realizează în principal prin vaccinarea antigripală având ca ținte prioritare categoriile cu risc crescut de complicații și deces, grupurile cu rol important în transmiterea infecției în comunitate, dar și a categoriilor de persoane din serviciile esențiale comunitare (inclusiv personalul medico-sanitar)

- Autoritățile de sănătate publică trebuie să adapteze strategiile vaccinale conform recomandărilor OMS, CDC-Atlanta, ECDC dar și specificului național referitor la numărul de doze, categoriile țintă și nivelul acoperirii vaccinale pe categorii de persoane ținând cont de parametri optimi.

- Nu trebuie uitat că o gripă costă mai mult decât un vaccin, iar costurile unei epidemii de gripă pot reprezenta o povară care este greu de depășit de către țările mici/în curs de dezvoltare, dar și de țările dezvoltate.
- Există și alte evenimente patologice/boli care pot fi declanșate de gripă în cazul unui individ nevaccinat, efecte care pot fi prevenite prin vaccinare.

BIBLIOGRAFIE

1. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. (*Lancet-infect. Dis.* 2009 Oct; 9(10):601-10. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70233-6.
2. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies – original article; School of Public Health and Community Medicine, UNSW Australia, Sydney, New South Wales, Australia
3. Influenza and Acute Myocardial Infarction: Lyn Finelli . Sandra S. Chaves; *J Infect Dis* (2011) 203 (12): 1701-1704. DOI:
4. Acute Myocardial Infarction and Influenza; Sep 04, 2015 .;101(21): 1738-47. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307691. Epub 2015 Aug 2.
5. Association Between Influenza Vaccination and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients. A Meta-analysis.
6. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study-CMAJ October 19, 2010 vol. 182 no. 15
7. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.*2011;32(14):1730-1735
8. Influenza and Coronary Artery Disease: Exploring a Clinical Association with Myocardial Infarction and Analyzing the Utility of Vaccination in Prevention of Myocardial Infarction ; [*Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(2):168-175 doi: 10.3909/ricm0692]
9. In the case of organic heart diseases there was a peak, corresponding in time with the influenza peak, for practically every epidemic : Selwyn D. Collins, Senior Statistician, United States Public Health Service,
10. Influenza vaccination promotes stable atherosclerotic plaques in apoE knockout mice. Bermúdez-Fajardo A, Oviedo-Orta E. *Atherosclerosis.* 2011 Jul;217(1):97-105.

- doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.019.
Epub 2011 Mar 29
11. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. Madjid M¹, Awan I, Ali M, Frazier L, Casscells W. *Expert Opin Biol Ther.* 2005 Jan;5(1):91-6.
 12. Influenza viruses and atherosclerosis: the role of atherosclerotic plaques in prolonging the persistent form of influenza infection]. Pleskov VM, Bannikov AI, Gurevich VS, Pleskova IuV. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2003;(4):10-3
 13. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. Mehran Haidari, Philip R. Wyde, Silvio Litovsky, Deborah Vela, Muzammil Ali, S. Ward Casscells. *Atherosclerosis* January 2010 Volume 208, Issue 1, p1-296
 14. INS (Institutul National de Statistica): Mortalitatea generala & mortalitatea prin IMA & mortalitatea prin boli circulatorii in perioada 2005-2015
 15. Temporal relationship between influenza infections and subsequent first-ever stroke incidence ; André M. Toschke Peter U. Heuschmann Oliver Wood Charles D. A. Wolfe *Age and Ageing*, Volume 38, Issue 1, 1 January 2009, Pages 100–103,
 16. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis
 17. Kyu Rae Lee; Jeong Hun Bae ; In Cheol Hwang; Kyoung Kon Kim Heuy Sun Suh; Ki Dong Ko
 18. Department Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon and Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul , Republic of Korea: *Neuroepidemiology* 2017;48:103–110 DOI: 10.1159/000478017 Incheon 405-760

