Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy

Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019)

Zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych

Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy

Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019)

dr Małgorzata Makowiec-Dyrda[1], dr hab. n. med. Tomasz Tomasik[1], prof. dr hab. n. med. Adam Windak[1], dr n. med. Piotr Kochan[2], dr n. med. Artur Drzewiecki[3], prof. dr hab. n. med. Aleksander Garlicki[4], prof. dr hab. n. med. Witold Lukas[5], dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski[6], prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz[7], dr Agnieszka Jankowska-Zduńczyk[8]

[1] Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
[2] Zakład Bakteriologii, Ekologii Drobnoustrojów i Parazytologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
[3] Zakład Epidemiologii Zakażeń Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
[4] Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
[5] Wyższa Szkoła Planowania Strategicznego w Dąbrowie Górniczej oraz Zakład Promocji Zdrowia i Edukacji Zdrowotnej Politechniki Częstochowskiej
[6] Katedra i Zakład Lekarza Rodzinnego, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
[7] Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[8] AGAMED – Specjalistyczna Praktyka Lekarska w Piasecznie

Wytyczne zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych

© Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2019

Wydawca
Medycyna Praktyczna Spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością Spółka Komandytowa
ul. Rejtana 2, 30-510 Kraków
tel. +48 12 293 41 00, faks 12 293 40 10
e-mail: listy@mp.pl, www.mp.pl

ISBN 978-83-7430-600-3

Pierwsze Wytyczne z 2006 roku zrealizowano dzięki
grantowi European Scientific Working Group on Influenza.

1. Wstęp . . . 5
1.1. Znaczenie grypy i praca nad aktualizacją wytycznych w 2019 roku . . . 5
1.2. Klasyfikacja rekomendacji . . . 5
2. Charakterystyka wirusa grypy . . . 6
2.1. Budowa i typy wirusa grypy . . . 6
2.2. Zmienność antygenowa wirusa grypy – uzasadnienie dla corocznej zmiany składu szczepionki i powód występowania pandemii . . . 7
3. Epidemiologia zakażeń wirusem grypy . . . 7
3.1. Grypa w Polsce . . . 7
3.2. Grypa na świecie . . . 8
3.3. Charakterystyka zakażenia . . . 8
4. Objawy grypy i przebieg zakażenia . . . 9
4.1. Obraz kliniczny grypy . . . 9
4.2. Diagnostyka różnicowa . . . 10
4.3. Przebieg zakażenia niepowikłanego . . . 10
5. Powikłania i konsekwencje grypy . . . 10
6. Rozpoznawanie grypy . . . 11
6.1. Diagnostyka kliniczna . . . 11
6.2. Diagnostyka laboratoryjna . . . 13
7. Monitorowanie zachorowań w podstawowej opiece zdrowotnej . . . 14
7.1. Zgłaszanie zachorowań . . . 14
7.2. System SENTINEL . . . 14
8. Profilaktyka grypy . . . 14
8.1. Szczepienia ochronne . . . 14
8.2. Izolacja pacjentów chorych na grypę . . . 18
8.3. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych . . . 18
8.4. Korzyści wynikające z profilaktyki . . . 19
9. Organizacja szczepień przeciwko grypie w praktyce lekarza rodzinnego . . . 19
9.1. Kwalifikacja do szczepień . . . 19
9.2. Motywowanie pacjentów do szczepień . . . 19
10. Zasady postępowania terapeutycznego w zakażeniu wirusem grypy . . . 20
10.1. Leczenie objawowe . . . 20
10.2. Leczenie przyczynowe . . . 20
11. Załączniki . . . 22
Załącznik nr 1: Epidemiologia grypy – informacje uzupełniające . . . 22
Załącznik nr 2: Diagnostyka laboratoryjna grypy . . . 23
Załącznik nr 3: Formularz MZ-55 . . . 23
Załącznik nr 4: Szczepionki przeciwko grypie . . . 23
Załącznik nr 5: Leki przeciwwirusowe . . . 25
Załącznik nr 6: Polecane przez autorów wytycznych strony internetowe zawierające aktualne informacje na temat profilaktyki, rozpoznawania i leczenia grypy . . . 26
Załącznik nr 7: Eksperci biorący udział w uzgadnianiu zaleceń z 2006 roku . . . 26
Załącznik nr 8: Rekomendacje 2019 – podsumowanie . . . 26
12. Piśmiennictwo . . . 28

Skróty

H – hemaglutynina

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności

N – neuraminidaza

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NP – antygen nukleoproteinowy

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

POZ – podstawowa opieka zdrowotna

RNA – kwas rybonukleinowy

RT-PCR – reakcja odwrotnej transkryptazy i reakcja łańcuchowa polimerazy

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

1. Wstęp

1.1. Znaczenie grypy i praca nad aktualizacją wytycznych w 2019 roku

Grypa jest ostrą chorobą o etiologii wirusowej, charakteryzującą się bardzo dużą zakaźnością. Wirus grypy atakuje osoby w każdym wieku i chociaż zakażenie zazwyczaj przebiega stosunkowo łagodnie, to w określonych grupach pacjentów może być przyczyną poważnych powikłań, a nawet zgonów.

Najskuteczniejszym sposobem zwalczania grypy jest profilaktyka, a jej podstawowym elementem jest swoista immunizacja w postaci szczepień ochronnych.

Niniejsza aktualizacja wytycznych adresowana jest do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), ponieważ to głównie na nich spoczywa obowiązek wdrażania profilaktyki przeciwko grypie, a jeśli zachorowanie stanie się faktem – zastosowanie odpowiedniego leczenia. W sytuacji wystąpienia epidemii czy choćby tylko wzrostu liczby zachorowań pacjenci w pierwszej kolejności zgłaszają się do lekarzy rodzinnych. W sezonie epidemicznym grypy to właśnie lekarze rodzinni ponoszą największe koszty dodatkowe związane z koniecznością konsultowania i leczenia większej niż na co dzień liczby chorych. Tym bardziej konieczne wydaje się odpowiednie przygotowanie lekarzy rodzinnych do stosowania skutecznej profilaktyki przeciwgrypowej zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci.

Pierwsze wytyczne w zakresie profilaktyki i leczenia grypy opracowano w 2006 roku, dzięki wsparciu European Scientific Working Group on Influenza (ESWI). W 2016 roku w procesie aktualizowania wytycznych dokonano przeglądu wyników badań naukowych oraz dostępnego piśmiennictwa. Ostateczne stanowiska ustalono na podstawie opinii ekspertów z zakresu chorób zakaźnych, epidemiologii i medycyny rodzinnej. W 2019 roku dokonano kolejnego przeglądu danych naukowych. Poziom ich wiarygodności skategoryzowano, wprowadzając powszechnie obowiązujące w tym zakresie klasyfikacje przedstawione w zamieszczonych poniżej tabelach 1 i 2. Autorzy wyrażają nadzieję, że niniejsza aktualizacja wytycznych ułatwi lekarzom POZ podejmowanie właściwych decyzji w zakresie profilaktyki, rozpoznawania i leczenia grypy, która u wybranych grup pacjentów może stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia.

Tekst dokumentu został zaakceptowany przez Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

1.2. Klasyfikacja rekomendacji

Siła rekomendacji i poziom ich wiarygodności zostały poddane kategoryzacji zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1 i 2. W tekście wytycznych, tam, gdzie jest to możliwe, podano odpowiednie odniesienia do ustalonych kategorii (np. klasa rekomendacji IIb/poziom wiarygodności C). W przypadku zagadnień, które dotyczyły bezpośrednio realiów praktyki lekarza rodzinnego z uwzględnieniem warun-

Tabela 1. Klasa rekomendacji

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania w praktyce
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda jest korzystna, skuteczna i przydatna.	Jest zalecane/jest wskazane.
II	Dowody naukowe są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody.	
IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność.	Należy rozważyć.
IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności.	Można rozważyć.
III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się.

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.
B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, analiz retrospektywnych, rejestrów.

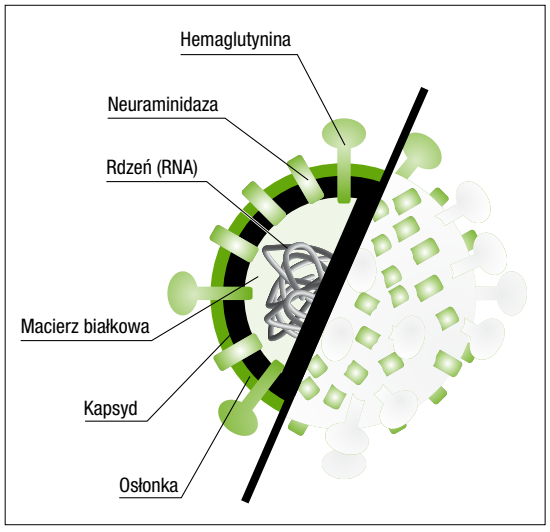
ków organizacyjnych polskiego systemu opieki zdrowotnej, rekomendacje ustalono w drodze konsensusu autorów (poziom wiarygodności C).

Należy podkreślić, że mimo możliwie precyzyjnych zaleceń zawartych w niniejszej publikacji, decyzja kliniczna, podejmowana na poziomie praktyki lekarza rodzinnego, powinna w sposób zindywidualizowany uwzględniać stan zdrowia danego pacjenta, a wytyczne należy traktować jako narzędzie pomocne w codziennej praktyce.

2. Charakterystyka wirusa grypy

2.1. Budowa i typy wirusa grypy

Wirus grypy należy do RNA wirusów i zakwalifikowany jest do rodziny *Orthomyxoviridae*. Zazwyczaj ma kulisty kształt, a jego średnica wynosi około 80–120 nm (rycina 1). Wyróżniamy trzy typy wirusa grypy wywołujące zakażenia u ludzi: A, B, C. Ponadto istnieje typ D wirusa grypy, bardzo blisko spokrewniony z typem C i wywołujący zakażenia u zwierząt. Genom wirusa stanowi osiem (typ A i B) lub siedem (typ C i D) połączonych ze sobą segmentów kwasu rybonukleinowego (RNA).[1,2] W części rdzeniowej wirusa znajduje się jednoniciowy RNA oraz rozpuszczalny antygen nukleoproteinowy (NP). Właśnie w zróżnicowaniu budowy tego antygenu tkwi istota podziału wirusa na poszczególne typy. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują wirusy typu A i B.[3,4] Tabela 3 zawiera najważniejsze różnice pomiędzy typami wirusów wywołujących zakażenia u ludzi.



rys. Artur Drzewiecki

Rycina 1. Schemat budowy wirusa grypy

Wirus grypy typu A dzieli się na podtypy na podstawie właściwości antygenowych białek powierzchniowych: hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N); istnieje 18 typów hemaglutyniny i 11 neuraminidazy, ale nie wszystkie z nich występują w wirusach wywołujących zakażenia u ludzi. Wirus grypy A stanowi źródło zakażenia dla człowieka oraz ssaków (świnie, konie, norki, foki, wieloryby) i ptaków. Zachorowania u ludzi wywoływane są najczęściej przez podtypy: H1N1, H3N2, H1N2 oraz przez ich dalsze warianty powstałe w wyniku mutacji punktowych. Wirus grypy typu A jest odpowiedzialny za występowanie powtarzających się zakażeń przybierających formy epidemii lub pandemii w zależności od nasilenia.

Wirus grypy typu B stanowi źródło zakażenia jedynie dla człowieka. Grypa spowodowana tym typem wirusa ma z reguły łagodniejszy przebieg, choć u wielu chorych występuje pełny obraz kliniczny. Nasilenie zachorowań wywołanych wirusem typu B, przybierające również formę epidemii, obserwuje się średnio co 2–3 lata.

Wirus grypy typu C jest przyczyną zachorowań na grypę głównie wśród dzieci. Zachorowania wywołane tym typem wirusa zdarzają się dosyć często, ale zwykle przebiegają bardzo łagodnie lub przyjmują postać poronną.

Proponowany typ wirusa grypy D – obecnie nie są znane kliniczne przypadki spowodowanych przez typ D zakażeń u człowieka, ale stwierdzono występowanie u ludzi przeciwciał przeciwko temu wirusowi.[5-8]

Tabela 3. Różnice pomiędzy wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi

	A	B	C
ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
rezerwuar zwierzęcy	tak	nie	nie
rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Wirusy grypy typu A i B (ryc. 1) są zbudowane z trzech podjednostek:

- genomu (RNA)
- białkowego kapsydu zawierającego na powierzchni enzymy glikoproteinowe (H i N)
- osłonki lipoproteinowej.

Budowa wirusa typu C jest podobna, ale nieco prostsza — brak jest neuraminidazy.

Budowa wirusa typu D jest identyczna z budową wirusa typu C.

2.2. Zmienność antygenowa wirusa grypy – uzasadnienie dla corocznej zmiany składu szczepionki i powód występowania pandemii

Wirusy grypy są jednymi z drobnoustrojów najszybciej ulegających procesowi przemian antygenowych następujących na drodze przesunięcia antygenowego lub skoku antygenowego.

Przesunięcie antygenowe (tzw. dryf antygenowy, *antigenic drift*)

Są to punktowe mutacje spontaniczne zachodzące w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji. Powodują one zmiany antygenowe wirusowych glikoprotein H i N, prowadząc do powstawania nowych wariantów antygenowych wirusa. Jest to jedna z głównych przyczyn trudności w walce z wirusem grypy, ponieważ corocznie konieczna jest zmiana składu szczepionki przeciwgrypowej. Zjawisko to dotyczy wszystkich wirusów grypy.

Skok antygenowy (tzw. reasortacja, *antigenic shift*)

Wirusy grypy typu A charakteryzuje zjawisko skoku antygenowego, polegające na zmianie jednego bądź kilku części wirusowego RNA. Dochodzi do tego w sytuacji, gdy jedna komórka zostanie zakażona dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Potomne wirusy mogą posiadać materiał genetyczny zarówno od „rodzica", jak i od drugiego wirusa jednocześnie replikującego się w tej samej komórce. Zachodzą wtedy duże zmiany antygenowe cząsteczek H oraz N. W tej sytuacji wytworzone w organizmie przeciwciała przeciwko „starym" wirusom stają się bezużyteczne w walce z nowo powstającym wirusem. Wirusy grypy A krążą między różnymi gatunkami zwierząt i człowiekiem. Bliskie kontakty ze zwierzętami (np. ich hodowla) sprzyjają reasortacji, w wyniku czego powstaje nowy podtyp wirusa. Takie zmiany mają miejsce co kilka lub kilkadziesiąt lat i w XX wieku były przyczyną **pandemii** grypy.[9,10]

3. Epidemiologia zakażeń wirusem grypy

3.1. Grypa w Polsce

Szczyt zachorowań na grypę w Polsce niezmiennie przypada na pierwszy kwartał roku kalendarzowego, z największą liczbą zachorowań rejestrowanych najczęściej w lutym i marcu. Blisko połowa zachorowań dotyczy dzieci do 14. roku życia.[11-18]

Dane za 2019 rok (do 30.04.2019 r.) wskazują na >2,4 mln zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę; w tym >1 mln to zachorowania u dzieci do lat 14[19].

Łączną, coroczną liczbę zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w latach 2010–2018 przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce w latach 2010–2018

Rok	Łączna liczba zachorowań i podejrzeń	
	Ogółem	Dzieci do lat 14
2010	551 054	242 514
2011	1 156 357	499 800
2012	1 460 037	702 584
2013	3 164 405	1 400 947
2014	3 137 056	1 530 240
2015	3 843 438	1 784 680
2016	4 316 823	2 038 966
2017	5 043 491	2 269 154
2018	5 239 696	2 297 492

3.2. Grypa na świecie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie na grypę choruje około 5–10% dorosłych oraz 20–30% dzieci, z czego umiera około 290 000–650 000 osób.[20,21] W USA każdego roku grypa powoduje zakażenia nawet 20% populacji, a szacunkowe dane z ostatniego sezonu grypy (2018/2019) wskazują na 531 000–647 000 hospitalizacji i nawet 60 000 zgonów.[22] Dokonując ekstrapolacji danych epidemiologicznych, w Unii Europejskiej corocznie zakażonych wirusami grypy może być od 25 do 100 mln osób.[23] Szacowane roczne koszty związane z zachorowaniami na grypę i jej następstwami dla systemów opieki zdrowotnej, pracodawców i gospodarki europejskiej wynoszą 6–14 mld euro.[24] Można się spodziewać, że w praktyce lekarza rodzinnego w Polsce, który ma pod opieką około 2000 pacjentów, na grypę zachoruje rocznie do kilkuset pacjentów.

Grypa może przybrać postać epidemii, przez którą rozumie się występowanie znacznie zwiększonej w stosunku do przewidywań liczby zachorowań na danym terenie. Ograniczenie zwiększonej liczby zachorowań do niewielkiego terytorium określane jest jako ognisko epidemiczne, natomiast rozprzestrzenianie się choroby na znacznym obszarze wielu krajów i/lub kontynentów określane jest mianem pandemii.

3.3. Charakterystyka zakażenia

W przypadku zakażenia wirusem grypy charakterystyczne są:

- duża zakaźność
- duże ryzyko powikłań
- wymierne skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne
- skuteczność właściwie prowadzonych działań profilaktycznych.

Zakażenia najczęściej przebiegają stosunkowo łagodnie, lecz w niektórych grupach pacjentów, ze względu na wiek lub współistniejące choroby, mogą wystąpić powikłania, a nawet zgony.[25]

W przypadku zakażeń wariantami „pandemicznymi" wirusa grypy śmiertelność może być znacznie większa (zob. załącznik nr 1).

Czynniki ryzyka

Czynnikami wpływającymi na ryzyko zakażenia wirusem grypy i wystąpienia powikłań są:

- stan immunologiczny pacjenta wynikający z naturalnej odporności (pamięć immunologiczna) i/lub z zastosowanego szczepienia przeciwko grypie
- ogólny stan zdrowia pacjenta i obciążenie chorobami przewlekłymi (np. u osób z miażdżycą ryzyko wystąpienia zawału serca wzrasta 2–3-krotnie,[26-29] u osób z cukrzycą istnieje 3-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu zapalenia płuc lub grypy[30])
- wiek pacjenta
- status ekonomiczny i społeczny (stan odżywienia, stan psychiczny, narażenie na stres, warunki mieszkaniowe i inne).

Zakażenia grypowe najczęściej występują wśród dzieci, ponieważ:

- u dzieci brak jest pamięci immunologicznej dotyczącej wirusów grypy krążących w populacji we wcześniejszych sezonach epidemicznych
- w skupiskach dziecięcych (żłobki, przedszkola, szkoły, internaty, obozy i kolonie) istnieje duża łatwość transmisji wirusa grypy.

Wiek pacjenta >65 lat, podobnie jak okres wczesnodziecięcy wiążą się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebie-

gu i powikłań pogrypowych. U osób starszych przebywających w domach opieki lub placówkach sanatoryjnych ryzyko zakażeń rośnie, stąd potrzeba stosowania corocznie skutecznej profilaktyki w postaci szczepień ochronnych.

W wielu państwach na świecie, w tym w Polsce, szczepienia przeciwko wirusowi grypy są zalecane dla pracowników opieki zdrowotnej, w związku ze zwiększonym ryzykiem kontaktu z chorymi i przenoszenia wirusa na innych pacjentów i między personelem.

Drogi zakażenia

Źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy jest zakażona osoba.

Zakażenie szerzy się:[31]

- głównie drogą kropelkową – poprzez wdychanie wydzieliny dróg oddechowych osób zakażonych, rozpylanej podczas kaszlu lub kichania
- rzadko poprzez kontakt z przedmiotami (klamki, poręcze, uchwyty w miejscach publicznych czy środkach komunikacji miejskiej) zanieczyszczonymi skażoną wydzieliną z dróg oddechowych.

Zakaźność

Czas inkubacji grypy jest krótki i wynosi 1–2 dni, rzadko 4 dni. Okres zakaźności zależy od wielu czynników i wynosi:

- u dorosłych – 6 dni; wydalanie wirusa rozpoczyna się zwykle 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i trwa około 5 dni (zmniejsza się gwałtownie po 2 dniach)
- u dzieci – do 10 dni (małe dzieci mogą wydalać wirusy nawet 6 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych choroby).
- u osób z ciężkim upośledzeniem odporności wydalanie wirusa może utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy.

Odporność po zakażeniu

Zmienność antygenowa wirusa grypy jest przyczyną braku pełnej odporności po zachorowaniu.

Reakcje odpornościowe

Po wniknięciu do organizmu człowieka wirus grypy replikuje w komórkach górnych dróg oddechowych. Neuraminidaza, zmniejszając lepkość śluzu, sprzyja spływaniu zawierającej wirusy, bardziej płynnej wydzieliny do niższych odcinków układu oddechowego. Ponadto wirus grypy, powodując uszkodzenie komórek rzęskowych i kubkowych w górnych drogach oddechowych, ułatwia inwazję patogenom bakteryjnym – głównie *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* co może prowadzić do rozwoju ciężkich postaci zapalenia płuc z martwicą komórek nabłonkowych w oskrzelikach.

W odpowiedzi na zakażenie organizm pacjenta produkuje antyhemaglutyniny, które zapobiegają przyłączaniu się wirusa do receptorów mukoproteinowych i w ten sposób uniemożliwiają zakażanie kolejnych komórek organizmu. Główną linią obrony organizmu przed szerzeniem się zakażenia są: immunoglobuliny sekrecyjne IgA, makrofagi i limfocyty T cytotoksyczne.

W załączniku nr 1 umieszczone zostały dodatkowe informacje związane z epidemiologią wirusa grypy, w tym rys historyczny, nazewnictwo szczepów wirusa, informacje na temat wirusów pandemicznych.

W załączniku nr 6 znajdują się polecane przez autorów strony internetowe, zawierające aktualne informacje na temat grypy.

4. Objawy grypy i przebieg zakażenia

4.1. Obraz kliniczny grypy

Grypa przebiega pod postacią zespołu szybko rozwijających się objawów,[32] takich jak:

- kaszel
- nagła gorączka >38°C
- nieżyt nosa
- ból mięśni.

Poza wymienionymi symptomami w przebiegu infekcji grypowej częste są niżej wymienione objawy kliniczne, pojawiające się w sposób nagły:[33]

- objawy ogólne: dreszcze, złe samopoczucie, uczucie ogólnego rozbicia, osłabienie, brak apetytu
- bóle głowy, bóle stawów i mięśni

- objawy ze strony górnych dróg oddechowych: przekrwienie śluzówek gardła, ból gardła, suchy, nieproduktywny kaszel, kichanie
- przekrwienie spojówek
- objawy ze strony przewodu pokarmowego: luźne stolce, nudności, wymioty
- senność – objaw rzadko występujący u dorosłych, natomiast u dzieci <4. roku życia w około 50% przypadków
- u niemowląt i małych dzieci mogą występować: apatia, niechęć do jedzenia, zaburzenia oddychania związane z niedrożnością nosa oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak: bóle brzucha, nudności, biegunka, wymioty.

U niektórych pacjentów (np. u osób starszych) może nie występować gorączka.

4.2. Diagnostyka różnicowa

Nie istnieje pojedynczy objaw umożliwiający pewne rozpoznanie grypy. Wyżej wymienione objawy nie dają pewności, że mamy do czynienia z zakażeniem wywołanym wirusem grypy.[34] Choroby przebiegające z podobnymi symptomami, ale wywołane przez inne typy wirusów (rynowirusy, adenowirusy, parainfluenzawirusy)[35] określane są mianem grypopodobnych.[36]

Tabela 5 przedstawia istotne w diagnostyce i postępowaniu różnice pomiędzy zakażeniem grypowym, a „przeziębieniem".

W okresach epidemicznych, niezależnie od wieku pacjenta, objawami, które z największym prawdopodobieństwem pozwalają rozpoznać grypę, są: współistniejący kaszel, gorączka, nieżyt nosa i bóle mięśniowe (czułość: 89–92%; swoistość: 38–44%).

U pacjentów bez kaszlu i z temperaturą <38°C rozpoznanie grypy jest mało prawdopodobne, chociaż u osób w wieku podeszłym gorączka może nie występować.

4.3. Przebieg zakażenia niepowikłanego

W niepowikłanym zakażeniu wirusem grypy stan pacjenta ulega normalizacji po około 7 dniach.[40] Najdłużej utrzymującymi się objawami mogą być:

- kaszel – nawet do 2 tygodni
- utrzymujące się poczucie choroby i osłabienie – szczególnie u osób starszych lub chorujących przewlekle.

5. Powikłania i konsekwencje grypy

Przebieg infekcji grypowej zależy od czynników związanych zarówno z samym wirusem, jak też z organizmem zakażonym. Na dynamikę zakażenia wpływają: stan fizjologiczny pacjenta związany z wiekiem, odżywieniem,

Tabela 5. Różnice pomiędzy grypą a „przeziębieniem"[37-39]

Cechy charakterystyczne	Grypa	„Przeziębienie"
początek choroby	nagły, objawy ostre	powolny, objawy łagodne
temperatura ciała	wysoka (>38°C)	zwykle nieznacznie podwyższona
dolegliwości 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
zmniejszona możliwość podejmowania codziennych aktywności	znacznie	nieznacznie
powikłania	często	rzadko
kontakt z chorym na grypę w wywiadzie	często	rzadko
możliwość zastosowania swoistej immunoprofilaktyki	tak	nie

przeszłość chorobowa/zdrowotna pacjenta i związane z tym obciążenie chorobami przewlekłymi, wydolność układu odpornościowego zarówno w zakresie odporności nieswoistej (inhibitory przeciwwirusowe zawarte w ślinie i wydzielinie błony śluzowej dróg oddechowych), jak i swoistej (przeciwciała w surowicy krwi, immunoglobuliny typu IgA i IgG w układzie oddechowym).

Wirus grypy wykazuje powinowactwo głównie do nabłonka dróg oddechowych, ale może również odpowiadać za reakcje cytotoksyczne zachodzące w komórkach mięśniowych, neuronach i komórkach śródbłonka naczyń. Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy.[41]

W przebiegu grypy może dojść do zakażeń bakteryjnych o różnej etiologii upośledzających funkcjonowanie ważnych dla życia narządów.[42,43]

Największe ryzyko ciężkich postaci grypy lub powikłań występuje u:

- dzieci w wieku do 5 lat
- osób po 65. roku życia
- kobiet w ciąży
- pacjentów przewlekle chorych
- osób ze zmniejszoną odpornością.

W tabeli 6 przedstawiono rekomendację dotyczącą oceny ryzyka ciężkiego przebiegu grypy.

W tabeli 7 przedstawiono możliwe powikłania grypy i powodowane nimi konsekwencje zdrowotne.

Konsekwencje grypy

Grypa może powodować wielowymiarowe skutki zarówno indywidualne, jak i społeczne.

Najpoważniejsze są konsekwencje:

- zdrowotne (p. tab. 7)
- społeczne – obciążenie systemu opieki zdrowotnej, utrudnienie w zawodowym i społecznym funkcjonowaniu zarówno osób chorych, jak i członków rodzin sprawujących bezpośrednią opiekę nad chorymi
- ekonomiczne – koszty leczenia ambulatoryjnego i hospitalizacji, koszty leczenia farmakologicznego, absencja zawodowa chorych i członków ich rodzin.

6. Rozpoznawanie grypy

6.1. Diagnostyka kliniczna

Rekomendacje dotyczące diagnostyki grypy przedstawia tabela 8. Objawy kliniczne grypy (opisane w rozdziale 4) są na tyle charakterystyczne, że w okresach epidemii pozwalają na ustalenie rozpoznania o wystarczającej wiarygodności. W praktyce lekarza rodzinnego stanowią podstawę do rozpoznawania grypy.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględniać takie stany, jak: „przeziębienie", infekcje spowodowane innymi typami wirusów oraz infekcje bakteryjne (tab. 5).

Ustalenie rozpoznania klinicznego ułatwiają:

- komunikaty epidemiologiczne informujące o zwiększonej zachorowalności na grypę
- wyniki prowadzonych przez lekarza obserwacji epidemiologicznych (zwiększenie zgłaszalności pacjentów z określonymi objawami klinicznymi)
- dane z wywiadu świadczące o kontakcie pacjenta z osobą chorą na grypę.

W okresach pozaepidemicznych oraz w przypadkach klinicznie wątpliwych w czasie epidemii istnieje możliwość wykorzystania metod diagnostyki laboratoryjnej (w polskim systemie żadna z nich nie jest objęta gwarantowanymi świadczeniami w POZ).

Tabela 6. Rekomendacja dotycząca oceny ryzyka ciężkiego przebiegu grypy

Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
Wskazane jest, aby w opiece nad pacjentami lekarz rodzinny uwzględniał ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i jej możliwych powikłań.	I	C	44, 45, 46

Tabela 7. Powikłania grypy[47-49]

Powikłania	Możliwe konsekwencje zdrowotne
zapalenie płuc:	
– pierwotne – wywołane wirusem grypy, często o ciężkim przebiegu	– wysięk w jamie opłucnowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej
– wtórne, bakteryjne – wywołane przez *Streptococcus pneumoniae, Haemofilus influenzae*	
zapalenie górnych dróg oddechowych:	
– zapalenie gardła u dzieci do 3. rż.	– wtórne, ropne zapalenie gardła
– ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci do 5. rż.	– perforacja błony bębenkowej, wewnątrzskroniowe zapalenie wyrostka sutkowatego, zapalenie błędnika, ryzyko przejściowego lub trwałego ubytku słuchu
– ostre zapalenie krtani i tchawicy	– objawy niedotlenienia, niewydolność oddechowo-krążeniowa
– podgłośniowe zapalenie krtani	– odoskrzelowe zapalnie płuc
– ostre zapalenie nagłośni	– obturacja dróg oddechowych
– ostre zapalenie oskrzeli	– wtórne zakażenia bakteryjne
– zapalenie zatok	
zapalenie mięśnia sercowego	– zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia
zapalenie mięśni	– niewydolność nerek, mioglobinuria
powikłania położnicze	– poronienia, porody przedwczesne, ryzyko wad cewy nerwowej
zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	– zaburzenia świadomości, drgawki, obrzęk mózgu, porażenia nerwów czaszkowych, trwałe następstwa neurologiczne
zapalenie nerwów obwodowych	– porażenia, niedowłady
zespół Guillaina i Barrègo	– zaostrzenie przebiegu przewlekłych chorób neurologicznych
zapalenie nerek	– niewydolność nerek
posocznica	– wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa
zaostrzenie przebiegu chorób przewlekłych:	
– przewlekła obturacyjna choroba płuc	– nasilenie objawów niewydolności oddechowej
– choroba niedokrwienna serca	– zaburzenia rytmu, ostra niewydolność krążenia
– cukrzyca	– objawy zaburzeń metabolicznych

Najcięższym możliwym powikłaniem jest zgon pacjenta spowodowany zarówno samym zakażeniem, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych.

Tabela 8. Rekomendacje dotyczące diagnostyki grypy

Lp.	Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
1	W praktyce lekarza rodzinnego grypę należy rozpoznać na podstawie objawów klinicznych.	IIa	C	50, 51
2	Należy brać pod uwagę komunikaty epidemiologiczne, których znajomość zwiększa prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania grypy w praktyce lekarza rodzinnego.	IIa	C	52
3	W niektórych przypadkach (np. duże ryzyko ciężkiego przebiegu lub wystąpienia powikłań) należy rozważyć skierowanie pacjenta do poradni chorób zakaźnych lub laboratorium diagnostycznego w celu wykonania dodatkowych badań.	IIa	C	53, 54
4	Planując wykonanie diagnostycznych badań laboratoryjnych przydatnych w rozpoznawaniu grypy, należy uwzględniać, że żadne z nich nie jest finansowane za środków NFZ.	IIa	C	55
5	Informacje dotyczące metod diagnostyki wirusologicznej można pozyskać w terenowych stacjach sanitarno-epidemiologicznych oraz Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH.	IIb	C	56, 57
6	Można rozważyć wykonanie szybkich testów diagnostycznych, choć z uwagi na ograniczoną czułość nie pozwalają one na wykluczenie grypy.	IIb	C	58, 59

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NIZP-PZH – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

6.2. Diagnostyka laboratoryjna

W rutynowej diagnostyce laboratoryjnej kluczowe znaczenie ma wykrycie RNA specyficznego dla wirusa grypy typu A i B metodą reakcji odwrotnej transkryptazy i reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR) lub PCR w czasie rzeczywistym (*real time* PCR). Zaletą metody *real time* PCR jest nie tylko możliwość wykrycia wirusa grypy A i jego subtypów oraz linii wirusów grupy B, przy zachowaniu dużej czułości, ale również skrócenie czasu badania do kilkudziesięciu minut.

Testy immunofluorescencji bezpośredniej lub pośredniej umożliwiają wykrycie antygenów wirusa grypy, ale wymagają szybkiego dostarczenia dobrej jakości materiału diagnostycznego do laboratorium.

Komercyjne testy immunoenzymatyczne ELISA również wykrywają antygeny wirusów grypy, a ich zaletą jest łatwa interpretacja i prostota wykonania.

„Złotym standardem" diagnostycznym pozostaje izolacja wirusa grypy w 11-dniowych zarodkach kurzych. Metoda ta pozwala na dokładną identyfikację i sekwencjonowanie aktualnie krążących wirusów grypy.

Ze względu na dużą czułość i swoistość oraz krótki czas oczekiwania na wynik potwierdzający zakażenie wirusem grypy, obecnie najczęściej stosowane są metody diagnostyki molekularnej (PCR).

Materiałem diagnostycznym są wymazy z nosa i gardła, popłuczyny z nosogardzieli, wysięk z ucha środkowego, aspirat pobrany z nosowej części gardła, popłuczyny z drzewa oskrzelowego lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Materiał z jamy nosowo-gardłowej pobiera się wymazówką z tworzywa sztucznego. Aspiraty z tchawicy i oskrzeli pobierane są w przypadku zajęcia dolnych dróg oddechowych.

Szybkie testy wykrywające antygeny wirusa

Szybkie testy antygenowe, tzw. przyłóżkowe, pozwalają na wizualną detekcję wirusów grypy A i B w czasie nieprzekraczającym 30 minut, ale – ze względu na dużą swoistość i względnie małą czułość – należy traktować je jako badania przesiewowe, czyli wymagające potwierdzenia metodami biologii molekularnej (PCR). Wynik ujemny testu nie pozwala na wykluczenie choroby, szczególnie jeśli wywiad epidemiologiczny i obraz kliniczny wskazują na grypę. Często, zwykle w sezonie epidemicznym, występują wyniki fałszywie ujemne.[60-63]

W gabinecie lekarza rodzinnego szybkie testy mogłyby mieć zastosowanie przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia lekami przeciwwirusowymi, chociaż ich wykonywanie nie jest konieczne, gdyż leczenie przyczynowe u osób narażonych na ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu grypy lub ciężkich powikłań może być podejmowane również wyłącznie na podstawie oceny klinicznej pacjenta.

Przy pobieraniu od pacjenta materiału i jego obróbce należy stosować się do zapisów zawartych w instrukcji danego testu, podawanych przez producenta.

Badania serologiczne

Badania serologiczne pozwalają na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrym okresie choroby, a następnie w fazie zdrowienia po 10–14 dniach od zachorowania. Serokonwersja lub co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał przemawia za rozpoznaniem. Najczęściej stosowany jest test zahamowania hemaglutynacji określający stężenie przeciwciał antyhemaglutyninowych, występujących zarówno po przebyciu grypy, jak i po szczepieniu.

W załączniku nr 2 przedstawiono metody diagnostyki wirusologicznej i serologicznej. Informacje dotyczące dostępnych na danym terenie metod diagnostyki wirusologicznej, warunków ich wykonania, rodzajów materiału, sposobów jego pobierania i obróbki, czasu badania i kosztów można uzyskać:

- we właściwych terenowo stacjach sanitarno-epidemiologicznych
- w Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH w Warszawie (tel. 22 542 12 74).

7. Monitorowanie zachorowań w podstawowej opiece zdrowotnej

7.1. Zgłaszanie zachorowań

Rekomendację dotyczącą zgłaszania zachorowań na grypę przedstawia tabela 9. Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa wszystkie przypadki zachorowania lub podejrzenia zachorowania na grypę podlegają zgłaszaniu. Zgłoszenia dokonuje się na formularzu MZ-55.

Wzór formularza MZ-55 znajduje się w załączniku nr 3.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa meldunki MZ-55 przekazuje się co tydzień – za okresy sprawozdawcze 1–7, 8–15, 16–22 i 23–ostatni dzień miesiąca.

Dane należy wysyłać do właściwej powiatowej stacji sanitarno-epidemiologicznej drogą elektroniczną lub pocztową. Tam również można uzyskać stosowne informacje.

Nie przekazuje się meldunków negatywnych (brak podejrzeń i/lub zachorowań na grypę).

Do zgłoszenia zachorowania/podejrzenia zachorowania na grypę nie wykorzystuje się „Formularza zgłoszeń zachorowania/podejrzenia zachorowania na chorobę zakaźną" (jak w przypadku innych chorób zakaźnych), ale wyłącznie formularz MZ-55.

7.2. System SENTINEL

W nadzorze, w ramach systemu SENTINEL, biorą udział wybrani lekarze POZ, wszystkie wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne, do których spływają dane z powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych, oraz Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy – pełniący rolę koordynatora.[66] Celem systemu jest zintegrowanie nadzoru epidemiologicznego z nadzorem wirusologicznym. Nadzór SENTINEL prowadzony jest niezależnie od nadzoru opartego o meldunki MZ-55. Działający w ramach systemu SENTINEL lekarze zobowiązują się do przekazywania właściwym wojewódzkim stacjom sanitarno-epidemiologicznym danych dotyczących zachorowalności na grypę oraz materiałów do badań wirusologicznych pobieranych od pacjentów. Mają tym samym możliwość przeprowadzania badań diagnostycznych u pacjentów korzystających z ich opieki.

8. Profilaktyka grypy

Grypa jest chorobą, której można skutecznie zapobiegać. Obecnie zalecane są cztery metody profilaktyki grypy:

- stosowanie szczepień ochronnych
- stosowanie leków przeciwwirusowych
- izolowanie pacjentów chorych na grypę
- przestrzeganie zasad higieny.

Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy przedstawia tabela 10.

8.1. Szczepienia ochronne

Immunoprofilaktyka swoista

Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy.[76,77] Dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019 szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Stosowana wcześniej szczepionka trójwalentna zawierała dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B.[78] Z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być od 10 do 20% większa w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi.[79] Ponieważ wirus grypy podlega szybkim zmianom antygenowym, konieczne jest coroczne powtarzanie szczepień aktualizowanymi szczepionkami.[80,81]

Tabela 9. Rekomendacja dotycząca zgłaszania przypadków zachorowań na grypę

Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
Zalecane (obowiązkowe) jest zgłaszanie zachorowania lub podejrzenia zachorowania na grypę do powiatowej stacji sanitarno-epidemiologicznej.	I	C	64, 65

Tabela 10. Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy

Lp.	Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
1	W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia.	I	A	67, 68, 69
2	Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych (opisanych w niniejszych wytycznych).	I	A	70, 71
3	Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych.	I	A	72, 73
4	Stosowanie leków przeciwwirusowwych należy rozważyć w wybranych grupach osób po kontakcie z wirusem grypy.	IIa	B	74
5	Należy rozważyć zalecanie: – dobrowolnej izolacji pacjentów chorych na grypę – przestrzegania zasad higieny	IIa	C	75

Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa grypy.

Szczepionki

Obecnie na świecie w celu zapobiegania grypie stosuje się dwa rodzaje szczepionek:

- szczepionki inaktywowane
  - typu *split* zawierające rozszczepiony wirion
  - typu *subunit* zawierające podjednostki powierzchniowe – (H i N)
- szczepionki żywe atenuowane.

W Polsce dotychczas stosowane były wyłącznie szczepionki inaktywowane: typu *split* i *subunit*. Wykaz dostępnych w kraju szczepionek przeciwgrypowych zawiera załącznik nr 4. Produkcja szczepionek realizowana jest corocznie na podstawie zaleceń WHO, rekomendującej szczepy, które muszą wchodzić w skład szczepionek przygotowywanych na dany sezon grypowy. Dostępność szczepionek na rynku farmaceutycznym zależy od zapotrzebowania na nie w danym sezonie epidemicznym.

Żadna z dostępnych inaktywowanych szczepionek przeciwgrypowych nie może wywołać grypy!

Jedna dawka szczepionki inaktywowanej (0,5 ml) zawiera 15 µg hemaglutyniny każdego z rekomendowanych przez WHO na dany sezon epidemiczny szczepów wirusa grypy.

Skład szczepionek może różnić się w zależności od rejonu geograficznego, tj. półkuli północnej lub południowej (sezon grypowy występuje w różnych miesiącach roku w zależności od szerokości geograficznej). Z tego powodu nie należy stosować szczepionek sprowadzonych z zagranicy indywidualnie przez pacjentów i niezarejestrowanych w Polsce.

Kogo należy szczepić?

Szczepienie przeciwko grypie zaleca się przed każdym sezonem epidemicznym wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia, o ile nie występują u nich przeciwwskazania. Szczególne wskazania do szczepienia istnieją u osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy.

Ponadto szczepienia przeciwko grypie powinny być zalecane nie tylko pacjentom, u których istnieją wskazania medyczne do ich przeprowadzenia, ale również osobom, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą przyczyniać się do transmisji wirusa grypy (względy epidemiologiczne)[82].

Medyczne wskazania do szczepień

Do osób, które powinny być szczepione ze względów medycznych, należą pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy. Należą do nich:

- dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat)
- dorośli >55. roku życia
- pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek

- kobiety w ciąży lub planujące ciążę
- chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (długotrwale leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym)
- osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością układu oddechowego)
- osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia (w tym z chorobą niedokrwienną serca, po przebytym zawale serca, niewydolnością krążenia, wadami zastawkowymi serca)
- osoby z chorobami nerek (w tym z niewydolnością nerek, nawracającym zespołem nerczycowym)
- osoby z chorobami wątroby
- osoby z chorobami układu nerwowego
- osoby z chorobami metabolicznymi (w tym z cukrzycą)[83]
- osoby z obniżoną odpornością (z pierwotnymi niedoborami odporności, z asplenią wrodzoną lub nabytą, dysfunkcją śledziony, po leczeniu immunosupresyjnym, przed przeszczepami tkanek i narządów wewnętrznych i po przeszczepach, z chorobami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną)
- zakażeni HIV.

Epidemiologiczne wskazania do szczepień

Ze względów epidemiologicznych wskazane jest szczepienie osób, które mogą przenosić wirusy grypy na osoby zagrożone ryzykiem ciężkiego przebiegu grypy i/lub powikłań pogrypowych. Należą do nich:

- zdrowe dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia
- osoby w wieku >55 lat
- pracownicy opieki zdowotnej: lekarze, pielęgniarki i pozostały personel zakładów opieki zdrowotnej[84]
- pracownicy pomocy społecznej, domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach
- osoby, których praca wymaga szerokich bezpośrednich kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach
- osoby sprawujące opiekę domową nad dziećmi w wieku <2 lat (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. mż.) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle
- osoby mieszkające wspólnie z chorymi, którzy ze względu na stan zdrowia narażeni są na ciężki przebieg grypy lub powikłania pogrypowe
- osoby przebywające w skupiskach (szkoły, internaty, domy dziecka).

Termin i sposób szczepienia

Szczepionka przeciwko grypie **może być podawana przez cały sezon występowania grypy**. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń–kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane.[85] Dawkowanie szczepionki przedstawia tabela 11.

Szczepionkę należy przechowywać w temperaturze od +2 do +8°C (lodówka lub termos na czas transportu); nie wolno jej zamrażać.

Sposób podawania szczepionki przeciwko grypie uzależniony jest od wieku pacjenta i rodzaju szczepionki:

- dorośli – domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnie
- niemowlęta od 6. miesiąca życia oraz małe dzieci – domięśniowo w przednio-boczną część uda
- donosowo w przypadku szczepionki żywej, atenuowanej.

Szczepionki nie można podawać dożylnie.

Tabela 11. Dawkowanie szczepionki przeciwko grypie

Grupa wiekowa	Influvac Tetra	Vaxigrip-Tetra	Fluenz Tetra
dzieci od 6. mż. do 36. mż.	niezarejestrowana	0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego 2 dawkami w przeszłości – 1 dawka)	**UWAGA! zarejestrowana do szczepienia dzieci od 24. mż.** 0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza) (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego 2 dawkami w przeszłości – 1 dawka)
dzieci od 3. rż. do 8. rż.	0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego w przeszłości 2 dawkami – 1 dawka)	0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego w przeszłości 2 dawkami – 1 dawka)	0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza) (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego 2 dawkami w przeszłości – 1 dawka)
dzieci od 9. rż. i młodzież do 18. rż.	0,5 ml – 1 dawka	0,5 ml – 1 dawka	0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza)
dorośli	0,5 ml – 1 dawka	0,5 ml – 1 dawka	niezarejestrowana

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy.

Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od:

- podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a wirusem szczepionkowym
- stanu układu immunologicznego pacjenta
- wieku pacjenta.

Niepożądane odczyny poszczepienne

Szczepienie przeciwko grypie, podobnie jak każde inne, może powodować wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych. Informując o nich pacjenta, należy podkreślić, że:

- szczepionka przeciwko grypie nie może wywołać grypy, ponieważ nie zawiera żywego wirusa
- jeśli po szczepieniu wystąpią objawy ze strony układu oddechowego, takie jak katar czy kaszel, mogą one być spowodowane przypadkowo współistniejącą chorobą infekcyjną, która w momencie kwalifikacji do szczepienia była w fazie inkubacji i jej rozpoznanie nie było jeszcze możliwe.

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne:

- ból
- zaczerwienienie, obrzęk i naciek zapalny w miejscu podania szczepionki.

Objawy zwykle utrzymują się około 2–3 dni i mają charakter łagodnej reakcji, nieutrudniającej pacjentowi normalnej aktywności i niewymagającej interwencji lekarskiej.

Stosowanie szczepionki przeciwko grypie może również spowodować wystąpienie ogólnoustrojowego niepożądanego odczynu poszczepiennego.

Ogólnoustrojowe niepożądane odczyny poszczepienne:

- gorączka >38°C, bóle mięśni, stawów i głowy, uczucie rozbicia – występują zazwyczaj po upływie 6–48 godzin od szczepienia i trwają przez 1–2 dni (częściej występują u osób szczepionych po raz pierwszy – głównie u małych dzieci)
- dreszcze, obrzęk Quinckego, napad astmy lub wstrząs anafilaktyczny – są to rzadko występujące reakcje związane najczęściej z nadwrażliwością na białko jaja kurzego

- krwawienia po podaniu domięśniowym u osób z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia
- zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zespół Guillaina i Barrégo (rzadko występujące)
- u dzieci <24. miesiąca życia: nietypowy płacz, senność, utrata apetytu.

Przeciwwskazania do szczepień przeciwko grypie

Przeciwwskazaniem do podania inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie są:

- reakcja anafilaktyczna na białko jaja kurzego i/lub antybiotyki aminoglikozydowe, formaldehyd, oktoksynol-9 lub inne substancje stosowane w procesie produkcji i/lub inne składniki szczepionki[86-88]
- ostre choroby infekcyjne przebiegające z gorączką >38,5°C
- wystąpienie zespołu Guillaina i Barrégo w ciągu 6 tygodni od poprzedniego szczepienia przeciwko grypie.[89]

Alergia na białka jaja kurzego manifestująca się wysypka skórną, a niebędąca reakcją anafilaktyczną, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko grypie.[90,91]

Przeciwwskazaniem do podania żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie są:

- nadwrażliwość na substancje czynne, pomocniczą lub gentamycynę
- ciężka reakcja alergiczna na białka jaja kurzego
- kliniczne niedobory odporności u dzieci i młodzieży (np. białaczki, chłoniaki, objawowe zakażenie HIV)
- leczenie salicylanami.

8.2. Izolacja pacjentów chorych na grypę

Biorąc pod uwagę drogi szerzenia się infekcji grypowej podczas epidemii, należy zalecać pacjentom przestrzeganie następujących zasad:

- powinno się unikać miejsc publicznych (np. centra handlowe, sale kinowe, kawiarnie, dyskoteki)
- chorzy na grypę powinni pozostawać w domu i ograniczać do minimum kontakty społeczne i towarzyskie (aby zapobiec transmisji wirusów grypy)
- dla osób zdrowych ochronne działanie mogą mieć podstawowe zabiegi higieniczne, takie jak częste mycie rąk, niedotykanie oczu lub nosa podczas pobytu poza domem (wirus może pozostawać na klamkach oraz innych przedmiotach powszechnie dostępnych [łatwość przeniesienia na błony śluzowe])
- podczas kichania i kaszlu należy zakrywać nos chusteczką higieniczną; chusteczkę trzeba wyrzucić do kosza zaraz po jej użyciu
- dodatkowym zabezpieczeniem może być stosowanie maseczek ochronnych na usta i nos oraz dezynfekowanie klamek, poręczy itd. (brak jest jednak dowodów jednoznacznie potwierdzających skuteczność tych działań).

8.3. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych

Profilaktyka farmakologiczna grypy

W profilaktyce grypy u osób z dużym ryzykiem powikłań możliwe jest zastosowanie przeciwwirusowych leków aktywnych wobec wirusa grypy (w Polsce zarejestrowany i dostępny jest oseltamiwir, aktywny wobec wrażliwych szczepów grypy A i B). Należy jednak pamiętać, że lek nie zastępuje szczepień przeciwko grypie, a jego stosowanie obciążone jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, dlatego może być podawany profilaktycznie tylko w sytuacjach szczególnych, wymienionych poniżej:

- w profilaktyce poekspozycyjnej (po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy) u osób nieszczepionych z powodu przeciwwskazań do stosowania szczepionki, a narażonych na duże ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych
- w profilaktyce przed ekspozycją u osób narażonych na szczególnie duże ryzyko powikłań w przypadku zachorowania (np. osób z immunosupresją), gdy zabezpieczenie ich przed zachorowaniem poprzez szczepienia nie jest możliwe; profilaktykę należy wówczas stosować przez cały czas narażenia.

Następstwa długotrwałego przyjmowania oseltamiwiru nie są znane. W tym zakresie

Tabela 12. Rekomendacja dotycząca szczepienia w czasie ciąży i karmienia piersią

Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
Szczepienie przeciwko grypie może być wykonywane w każdym okresie ciąży i podczas karmienia piersią.	I	B	95, 96, 97, 98

brak jest danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności.

8.4. Korzyści wynikające z profilaktyki

Systematyczna profilaktyka, zwłaszcza regularne coroczne szczepienie przeciwko grypie osób objętych opieką lekarza rodzinnego, może przynieść szereg korzyści:

- zmniejszenie zachorowalności na grypę
- redukcję śmiertelności spowodowanej powikłaniami pogrypowymi
- zmniejszenie skutków społecznych grypy
- zapewnienie lepszego funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej – w tym również praktyk lekarzy POZ – w warunkach epidemii
- ograniczenie skutków ekonomicznych, indywidualnych i systemowych.

9. Organizacja szczepień przeciwko grypie w praktyce lekarza rodzinnego

9.1. Kwalifikacja do szczepień

Wywiad i badanie lekarskie poprzedzające szczepienie powinno prowadzić do ustalenia, czy u pacjenta występują:

- przeciwwskazania do wykonania szczepienia
- zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Wywiad

W celu poprawnej kwalifikacji do szczepień konieczne jest zebranie wywiadu, w którym należy uwzględnić następujące informacje:

- aktualny ogólny stan zdrowia pacjenta z uwzględnieniem sytuacji mogących stanowić czasowe przeciwwskazanie do podania szczepionki
- historię choroby dotyczącą chorób ostrych i przewlekłych oraz stosowanych z tego powodu leków (ostrożność należy zachować w przypadku osób z możliwym osłabieniem odpowiedzi immunologicznej – niedobory odporności, przyjmowanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin, leków przeciwnowotworowych).

Badanie przedmiotowe

Zakres badania przedmiotowego ustalany jest przez lekarza indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta.

W przypadku dzieci wywiad zbierany jest od rodziców lub prawnych opiekunów, a kwalifikacyjne badanie lekarskie oraz szczepienie powinny odbywać się w ich obecności.[92,93]

Sytuacje szczególne: ciąża i okres laktacji

Szczepienia przeciwko grypie mogą być wykonywane w każdym okresie ciąży. Większość informacji o bezpieczeństwie ich stosowania dotyczy drugiego i trzeciego trymestru, ale nawet w pierwszym trymestrze dostępne dane nie potwierdzają szkodliwego działania u płodu lub matki.[94] Szczepionki mogą być też stosowane w okresie karmienia piersią. Rekomendację dotyczącą szczepienia w czasie ciąży i karmienia piersią przedstawia tabela 12.

9.2. Motywowanie pacjentów do szczepień

Organizacja opieki zdrowotnej w praktyce i charakter pracy lekarza rodzinnego stwarzają doskonałe warunki do walki z grypą poprzez motywowanie pacjentów do poddawania się szczepieniom ochronnym. Rekomendacje dotyczące motywowania pacjentów do szczepień przedstawia tabela 13.

Skutecznej profilaktyce grypy i identyfikacji pacjentów mogących odnieść największe korzyści ze szczepień sprzyjają:

- posiadanie stałej listy pacjentów
- znajomość historii choroby pacjentów oraz ich aktualnego stanu zdrowia

Tabela 13. Rekomendacje dotyczące motywowania pacjentów do szczepień przeciwko grypie

Lp.	Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
1	Zalecane jest, aby lekarz rodzinny wykorzystywał sprzyjające warunki w praktyce w celu zachęcenia pacjenta do szczepienia przeciwko grypie.	I	C	99, 100
2	Zaleca się stosowanie różnorodnych metod informowania, przypominania i zachęcania pacjenta do szczepień, np. informacje pisemne i słowne w czasie wizyty w gabinecie lub w domu pacjenta, zaproszenia telefoniczne.	I	A	101, 102

Tabela 14. Rekomendacje dotyczące leczenia objawowego i przyczynowego grypy

Lp.	Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności	Pozycja piśmiennictwa
1	W niepowikłanej grypie zalecane jest leczenie objawowe.	I	C	111
2	U osób obciążonych ciężkimi i postępującymi chorobami przewlekłymi lub ze zmniejszoną odpornością należy rozważyć zastosowanie leków przeciwwirusowych.	IIa	B	112, 113
3	U osób po 65. rż., dzieci do 2. rż., kobiet w ciąży oraz do 2 tygodni po porodzie można w terapii grypy rozważyć zastosowanie leków przeciwwirusowych.	IIb	C	114

- znajomość uwarunkowań rodzinno-środowiskowych pacjentów
- aktywna współpraca z pielęgniarką środowiskowo-rodzinną
- właściwa relacja lekarz–pacjent oparta na wzajemnym zaufaniu.

10. Zasady postępowania terapeutycznego w zakażeniu wirusem grypy

Rekomendacje dotyczące stosowania leków przeciwwirusowych przedstawia tabela 14.

10.1. Leczenie objawowe

U osób z grupy małego ryzyka powikłań grypy przebiegającej w sposób łagodny wystarczające jest postępowanie objawowe. Podstawowe zalecenia dla pacjenta to:

- konieczność wypoczynku i pozostanie w domu – dla zmniejszenia ryzyka powikłań oraz ze względów epidemiologicznych (ryzyko przenoszenia i rozprzestrzeniania się wirusa)
- możliwość stosowania leków działających objawowo:[103]

– przeciwgorączkowych, przeciwbólowych (dzieciom i młodzieży do ukończenia 18. rż. nie należy podawać salicylanów w związku z ryzykiem wystąpienia zespołu Reye'a)
– zmniejszających obrzęk błony śluzowej nosa – jeśli nie ma indywidualnych przeciwwskazań do ich przyjmowania
– przeciwkaszlowych – jeśli występuje suchy, męczący kaszel

- obfite doustne nawadnianie, które zapobiega odwodnieniu (zwłaszcza w przebiegu gorączki) oraz ułatwia oddychanie i ewakuację wydzieliny z dróg oddechowych.

10.2. Leczenie przyczynowe

Leki przeciwwirusowe

Jednym z elementów strategii walki z grypą jest stosowanie leków przeciwwirusowych, aktywnych wobec wirusów grypy typu A i B. Są one wskazane do stosowania w sytuacjach szczególnych,[104-106] w przebiegu grypy u:

- osób starszych
- pacjentów obciążonych ciężkimi i/lub postępującymi chorobami przewlekłymi
- osób z osłabioną odpornością
- kobiet w ciąży lub do 2 tygodni po porodzie
- dzieci do 2. roku życia.

Warunkiem powodzenia terapii jest zastosowanie leków najpóźniej w ciągu 48 godzin od pojawienia się pierwszych symptomów cho-

Tabela 15. Dawki lecznicze oseltamiwiru w zależności od wieku i wagi pacjenta

Wiek pacjenta	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
niemowlęta do 12. mż.	3 mg/kg mc. 2 × dziennie	5 dni
dzieci od 1. rż. o mc.:		u dzieci lek powinien być stosowany w postaci syropu*
<15 kg	30 mg 2 × dziennie	
15–23 kg	45 mg 2 × dziennie	
24–40 kg	60 mg 2 × dziennie	
>40 kg	75 mg 2 × dziennie	
dzieci >13. rż. o mc. >40 kg oraz dorośli	75 mg 2 × dziennie	5 dni

* W Polsce lek w postaci syropu jest niedostępny, ale istnieje możliwość przygotowania zawiesiny z kapsułek przez farmaceutę. ChPL preparatów Ebilfumin (akt. 24.04.2019) i Tamiflu (akt. 27.05.2019) podają również, że jeśli zawiesina leku sporządzona w aptece przez farmaceutę z wykorzystaniem kapsułki nie jest dostępna, pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek samodzielnie w domu.

roby. Wczesna terapia antywirusowa u osób z grupy dużego ryzyka może w umiarkowanym stopniu ograniczyć czas trwania objawów choroby oraz częstość powikłań grypy, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc.[107-109] Leczenie może też zmniejszyć ryzyko hospitalizacji oraz śmiertelność spowodowaną grypą.[110]

Leki przeciwwirusowe nie są jednak pozbawione działań niepożądanych, a ich nadużywanie może prowadzić do wzrostu liczby opornych szczepów wirusa.

Do leczenia grypy w Polsce zarejestrowane są:

- inhibitory neuraminidazy – oseltamiwir
- leki hamujące uwalnianie kwasu nukleinowego wirusa do komórek gospodarza – inhibitory M2 – amantadyna, rymantadyna.

Oseltamiwir wykazuje działanie wobec wirusów grypy typu A i B.

Należy rozważyć jego zastosowanie do leczenia grypy:

- w przypadku klinicznego podejrzenia lub potwierdzenia grypy u osób z grupy zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań – leczenie należy rozpocząć jak najszybciej – najlepiej do 2 dni po wystąpieniu objawów (bez względu na ich nasilenie)
- w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia grypy o ciężkim przebiegu u każdego pacjenta bez obciążeń zdrowotnych.

Zasady dawkowania leku w zależności od wieku i masy ciała pacjenta podano w tabeli 15.

Decyzja dotycząca zastosowania oseltamiwiru do leczenia powinna być podjęta po uwzględnieniu charakterystyki krążących wirusów grypy i dostępnych informacji dotyczących ich wrażliwości na leki w danym sezonie. U każdego pacjenta przed podjęciem decyzji o włączeniu leczenia przeciwwirusowego należy ocenić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i potencjalnych korzyści z zastosowania leczenia przyczynowego.[115,116] W sytuacjach wątpliwych należy skorzystać z opinii specjalisty chorób zakaźnych.

Tabela 16. Dawkowanie amantadyny* w zależności od wieku pacjenta

Wiek	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
dzieci <10 lat	nieustalone	5 dni
10.–15. rż.	100 mg 1 × dziennie	
dorośli	100 mg 1 × dziennie	5 dni

* CHPL z dnia 01.05.2017 r.

Tabela 17. Dawkowanie rymantadyny* w zależności od wieku pacjenta

Wiek	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
dzieci <7 lat	nieustalone	5 dni
7.–10. rż.	50 mg 2 × dziennie	
11.–14. rż.	50 mg 3 × dziennie	
dzieci >14. rż. i dorośli	100 mg 2 × dziennie	5 dni

* CHPL z 12.2016 r.

Uwaga! W przypadku podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwwirusowego należy każdorazowo sprawdzać dawkowanie leku w informacji podanej przez producenta. Wykaz leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu grypy dostępnych w Polsce zawiera załącznik nr 5.

Amantadyna i rymantadyna zarejestrowane są wyłącznie do leczenia zakażenia wywołanego wirusem grypy typu A. Dawkowanie tych leków przedstawiają tabele 16 i 17.

Aktualnie stosowanie amantadyny i rymantadyny nie jest zalecane ze względu na wysoki poziom oporności wirusa typu AH3N2 i AH1N1 na te leki.[117,118]

11. Załączniki

Załącznik nr 1: Epidemiologia grypy – informacje uzupełniające

Grypa w historii

Pandemie i epidemie grypy towarzyszą ludzkości od wieków. Największa pandemia grypy w XX wieku – „hiszpanka" (wirus A podtyp H1N1) – miała miejsce w latach 1918–1919. Według różnych źródeł była przyczyną śmierci około 20 mln osób na świecie. Stanowi to większą liczbę zgonów niż liczba ofiar I wojny światowej i prawdopodobnie większą niż spowodowana epidemią dżumy w latach 1347–1352. W przebiegu „hiszpanki" najwięcej zgonów wystąpiło wśród osób młodych między 20. a 40. rokiem życia.

Kolejną pandemią była grypa azjatycka w 1957 roku, która spowodowała śmierć około miliona osób (wirus A podtyp H2N2), a następnie w 1968 roku grypa „Hong-Kong", która odpowiada za śmierć około 700 tys. osób (wirus A podtyp H3N2). Ostatnią w XX wieku była grypa rosyjska z 1977 roku (A podtyp H1N1). Największą epidemię grypy w ostatnim 50-leciu w Polsce odnotowano w 1971 roku, kiedy to zachorowało około 5–6 mln osób. Z powodu powikłań zmarło wówczas około 25 tys. chorych. W roku 2015 odnotowano w Polsce ponad 3 mln 800 tys. zachorowań na grypę i choroby grypopodobne, a w 2018 roku: ponad 5 mln 200 tys.

Zasady nazewnictwa szczepów wirusa

Każdy nowo odkryty szczep wirusa grypy jest opisywany w ściśle określony sposób, np.:

A/Hong Kong/1/68(H3N2), gdzie:

A – typ wirusa (A, B lub C)

Hong Kong – miejsce, gdzie wirus został wyizolowany

1 – numer izolacji

68 – rok izolacji (od 2000 r. stosuje się zapis 4-cyfrowy)

H3N2 – podtyp antygenowy hemaglutyniny i neuraminidazy (wyłącznie wirusy typu A).

Kaszel, kichanie

Wydzielina dróg oddechowych wydalona podczas kaszlu lub kichania może zostać przeniesiona na znaczną odległość z prędkością nawet do 167 km/h. Należy przy tym pamiętać, że główną drogą przenoszenia wirusa i zakażenia grypą jest droga kropelkowa. Konieczność izolacji osób chorych jest w tej sytuacji sprawą oczywistą.

Grypa pandemiczna

Pomimo że według definicji mikrobiologicznej nie zawsze można mówić o pandemii, nazwa ta przyjęła się w mediach. WHO ogłosiła natomiast pandemię dla grypy „świńskiej" w 2009 roku. Dla porównania statystyki WHO wskazują na około 18 500 zgonów na świecie z powodu potwierdzonej laboratoryjnie „świńskiej" grypy względem nawet 60 000 zgonów w samych Stanach Zjednoczonych z powodu grypy sezonowej. Obecnie uważa się, że liczba zgonów podczas pandemii w 2009 roku mogła być znacznie większa i spowodować nawet 284 500 tys. zgonów na świecie. Grypę tę wywołuje zakażenie szczepami najczęściej pochodzenia zwierzęcego, które dzięki mutacjom mogą zakażać ludzi, stąd grypa „ptasia" lub „świńska". Powstawanie tych wirusów ma najczęściej miejsce w Chinach i Azji Południowo-Wschodniej oraz w Ameryce Środkowej. Zachorowania spowodowane tymi szczepami cechują się większą zjadliwością, a także śmiertelnością – również wśród młodych dorosłych. Według aktualnej nomenklatury, gdy mówimy o zakażeniach wariantem pandemicznym wirusa grypy, do oznaczenia antygenowego dodaje się literę „v" lub określa szczep, np. AH1N1v lub AH1N1pdm09.

Załącznik nr 2: Diagnostyka laboratoryjna grypy

Diagnostyka wirusologiczna

Złotym standardem w diagnostyce laboratoryjnej grypy jest hodowla wirusa. W ramach diagnostyki specjalistycznej wykonywane są następujące badania wirusologiczne:

- Wykrywanie antygenów wirusa metodą immunofluorescencji bezpośredniej (DFA) lub pośredniej (IFA). Czas oczekiwania na wynik wynosi 1–4 godzin.
- Wykrycie materiału genetycznego wirusa metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym. Czas oczekiwania na wynik wynosi 1–6 godzin. Wykonanie badania RT-PCR należy rozważyć w przypadku uzyskania ujemnego wyniku badania szybkim testem w okresie epidemicznym grypy, jeśli konieczne jest potwierdzenie laboratoryjne grypy.
- Hodowla wirusa (czas oczekiwania na wynik wynosi 3–10 dni) lub szybka hodowla (metodą *shell vial*) na podłożu mieszanym. Metody te są stosowane przede wszystkim dla celów nadzoru epidemiologicznego, pozwalają na precyzyjne ustalenie krążących szczepów i podtypów wirusa grypy, są pomocne przy typowaniu szczepów szczepionkowych. Hodowla wirusa grypy pozwala także na monitorowanie jego wrażliwości na leki antywirusowe i wykrywanie nieznanych szczepów o potencjale pandemicznym.

Wykonywanie badań wirusologicznych w praktyce lekarza rodzinnego nie jest konieczne do rozpoznania grypy. Można jednak rozważyć wykonanie określonego badania, przede wszystkim RT-PCR, w grupie pacjentów z ciężkim przebiegiem grypy i/lub ryzykiem powikłań lub innymi wskazaniami do hospitalizacji.

Diagnostyka serologiczna

Pozwala na oznaczenie miana swoistych przeciwciał antyhemaglutyninowych w surowicy pobranej w ostrej fazie choroby i w okresie zdrowienia. Serokonwersja lub odpowiedni wzrost miana przeciwciał potwierdzają rozpoznanie. Diagnostyka serologiczna nie znajduje zastosowania w praktyce lekarza rodzinnego ani w postępowaniu klinicznym.

Szybkie testy diagnostyczne

Nie wchodzą one w zakres świadczeń gwarantowanych w ramach POZ.

W szczególnych sytuacjach klinicznych można wykonać badania za pomocą szybkich testów, uwzględniając ograniczenia tej metody diagnostycznej. Szybkie testy diagnostyczne wykonuje się w ciągu pierwszych 4 dni trwania choroby. Zarówno zbyt późne, jak i zbyt wczesne pobranie materiału (np. przed upływem 24 h od wystąpienia objawów) może być przyczyną uzyskania zafałszowanych wyników. Skuteczność diagnostyczna testu uzależniona jest również od sposobu pobrania materiału biologicznego.

Ujemny wynik testu wykonanego w okresie epidemicznym grypy nie wyklucza zachorowania, szczególnie gdy obraz kliniczny wskazuje na grypę. W takiej sytuacji lekarz rodzinny powinien podejmować decyzje terapeutyczne na podstawie stanu klinicznego pacjenta.

Załącznik nr 3: Formularz MZ-55

Patrz rycina Z.3.

Załącznik nr 4: Szczepionki przeciwko grypie

Tabela Z.4. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce

Nazwa handlowa	Rodzaj
Influvac Tetra	czterowalentna podjednostkowa, tzw. *subunit*
Vaxigrip Tetra	czterowalentna z rozszczepionym wirionem, tzw. *split*
Fluenz Tetra	czterowalentna, żywa atenuowana

MINISTERSTWO ZDROWIA NARODOWY INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO - PZH 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24		
Nazwa i adres jednostki sprawozdawczej:	**MZ-55** **OKRESOWY, DZIENNY** [1] **Meldunek** **o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę** **za okres, dzień** [f] **od** .....**do** ..... **r.**	Adresat: ..... Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w .....
Numer identyfikacyjny – REGON:		**Przekazać w terminach składania sprawozdań zgodnie z Pbssp 2019**

Liczba zachorowań oraz podejrzeń zachorowań na grypę wg wieku chorych [2]

Wiek (ukończone lata)		Liczba zachorowań oraz podejrzeń		Powody skierowania do szpitala - liczba osób [3]		
		Ogółem	w tym osoby skierowane do szpitala	objawy ze strony układu krążenia	objawy ze strony układu oddechowego	inne przyczyny
0		1	2	3	4	5
0 - 4	1					
5 - 14	2					
15 - 64	3					
65 i więcej	4					
Razem	5					

Jeżeli powodem skierowania do szpitala były „inne przyczyny" (rubryka 5), podać jakie: .....
.....
.....
.....

Obciążenia administracyjne związane z meldunkiem [4]

Szacunkowy czas (w minutach) przeznaczony na przygotowanie danych	1	
Szacunkowy czas (w minutach) przeznaczony na wypełnienie formularza	2	

Uwagi przekazującego dane: .....
.....
.....

Objaśnienia

W "Meldunku" - zgodnie z definicją przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (por. Dz.U. UE, L 170 z 6.7.2018) - **wykazuje się** grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające podane niżej kryteria.

Zachorowania grypopodobne

Nagłe wystąpienie objawów
oraz co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:
- gorączka lub stan podgorączkowy,
- złe samopoczucie,
- bóle głowy,
- bóle mięśniowe;

oraz co najmniej jeden z następujących trzech objawów oddechowych:
- kaszel,
- ból gardła,
- duszność.

Ostre zakażenia dróg oddechowych

Nagłe wystąpienie objawów
oraz co najmniej jeden z następujących czterech objawów oddechowych:
- kaszel,
- ból gardła,
- duszność,
- nieżyt śluzowy nosa;

oraz, potwierdzenie przez klinicystę, że choroba jest wynikiem zakażenia.

Podmioty wykonujące działalność leczniczą udzielające ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych
a) sporządzają meldunki:
   - okresowe - cztery razy w miesiącu, za okresy sprawozdawcze 1-7, 8-15, 16-22, 23-ostatni dzień miesiąca,
   - dzienne - w okresie wzrostu liczby zachorowań,
b) przekazują meldunki w ostatnim dniu okresu sprawozdawczego po zakończeniu przyjęć lub pierwszego dnia po okresie sprawozdawczym do godz. 8^{00},
c) nie przekazują meldunków negatywnych o braku zachorowań,
d) meldunki na formularzu wysyłają jako potwierdzenie meldunków przekazywanych telefonicznie lub w inny sposób.

[1] Niepotrzebne skreślić.
[2] Wypełnić wszystkie pola tablicy.
[3] Jedna osoba może być wykazana w kilku rubrykach (3-5).
[4] Wypełniać wyłącznie w pierwszych meldunkach przesyłanych w danym miesiącu.

Wyjaśnienia dotyczące sprawozdania można uzyskać pod numerem telefonu:

Pieczątka imienna i podpis osoby działającej w imieniu sprawozdawcy*:

.....
(miejscowość i data)

* Wymóg opatrzenia pieczęcią dotyczy wyłącznie sprawozdania wnoszonego w postaci papierowej

Rycina Z.3. Formularz MZ-55

Załącznik nr 5: Leki przeciwwirusowe

Patrz tabele Z.5.1 i Z.5.2.

Tabela Z.5.1. Leki przeciwwirusowe zarejestrowane w Polsce do stosowania w leczeniu grypy

Nazwa chemiczna	Nazwa handlowa	Postać leku
oseltamiwir	Ebilfumin	kapsułki 30 mg, 45 mg, 75 mg (10 sztuk w opakowaniu)
	Tamiflu	kapsułki 30 mg, 45 mg, 75 mg (10 sztuk w opakowaniu)
	Tamivil	tabletki 75 mg (10 sztuk w opakowaniu)
chlorowodorek amantadyny	Viregyt K	kapsułki 100 mg (50 sztuk w opakowaniu)
rymantadyna	Rimantin	tabletki 50 mg (20 sztuk w opakowaniu)

Tabela Z.5.2. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwwirusowych

Lek	Bardzo częste (≥1/10) i częste (1/10–1/100) działania niepożądane	Przeciwwskazania
oseltamiwir*	zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa ból i zawroty głowy, bezsenność nudności, wymioty, bóle brzucha zmęczenie gorączka ból kończyn	nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
amantadyna#	lęk, letarg, omamy, koszmary nocne, nerwowość, depresja, bezsenność, omamy, splątanie i koszmary nocne uczucie pustki w głowie, ból głowy, ataksja, niewyraźna mowa, utrata koncentracji uwagi zaburzenia widzenia palpitacje, niedociśnienie ortostatyczne suchość jamy ustnej, nudności, wymioty i zaparcia obrzęk kostek, sinica marmurkowata obfite pocenie się bóle mięśniowe, osłabienie	nadwrażliwość na lek padaczka/drgawki niewydolność serca choroby wątroby lub nerek ciężka psychoza ciąża, laktacja czynna choroba wrzodowa
rymantadyna^	bezsenność, nerwowość zawroty i bóle głowy zmęczenie i osłabienie nudności i wymioty brak łaknienia bóle brzucha suchość w ustach	nadwrażliwość na substancję czynną (leki z grupy adamantanów) lub substancję pomocniczą ostre choroby wątroby ostre i przewlekłe choroby nerek nadczynność tarczycy ciąża i laktacja dzieci w 1. rż.

* Na podstawie ChPL z 02.2019 r.

Na podstawie ChPL z 05.2017 r.

^ Na podstawie ChPL z 12.2016 r.

Załącznik nr 6: Polecane przez autorów wytycznych strony internetowe zawierające aktualne informacje na temat profilaktyki, rozpoznawania i leczenia grypy

1. Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy: www.opzg.pl (dostęp: 19.08.2019)
2. Państwowy Zakład Higieny-Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru: wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (dostęp: 19.08.2019)
3. World Health Organization: www.who.int/topics/influenza/en (strona w języku angielskim, dostęp: 19.08.2019)
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): www.cdc.gov/flu/index.htm (strona w języku angielskim, dostęp: 19.08.2019)
5. European Centre for Disease Prevention and Control: www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza (strona w języku angielskim, dostęp: 19.08.2019)
6. Państwowy Zakład Higieny-Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, aktualne druki MZ-55 wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/druki/index.htm (dostęp: 19.08.2019)
7. Główny Inspektorat Sanitarny: aktualne formularze zgłaszania niepożądanych odczynów poszczepiennych: www.gis.gov.pl/zdrowie/niepozadane-odczyny-poszczepienne (dostęp: 19.08.2019)

Załącznik nr 7: Eksperci biorący udział w uzgadnianiu zaleceń z 2006 roku

Lek. Włodzimierz Bołtruczuk (medycyna rodzinna, organizacja ochrony zdrowia), dr n. med. Krzysztof Buczkowski (medycyna rodzinna, pediatria), lek. Jerzy Cetnarowski (medycyna rodzinna), dr n. med. Sławomir Chlabicz (medycyna rodzinna, interna), dr n. med. Wiesława Fabian (medycyna rodzinna, interna), prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak (interna, choroby zakaźne), dr hab. n. med. Aleksander Garlicki (interna, choroby zakaźne), lek. Agnieszka Gawlewicz-Mroczka (interna), dr n. med. Maciej Godycki-Ćwirko (medycyna rodzinna, zdrowie publiczne), dr n. med. Barbara Gryglewska (interna, gerontologia), dr n. med. Paweł Grzesiowski (pediatria) prof. dr hab. n. med. Wanda Horst-Sikorska (interna), lek. Dariusz Jałocha (medycyna rodzinna), lek. Krzysztof Jankowiak (medycyna rodzinna, pediatria), lek. Lidia Klichowicz (medycyna rodzinna), lek. Tomasz Korman (medycyna rodzinna), dr n. med. Katarzyna Kosiek (medycyna rodzinna), lek. Jadwiga Kosiorek-Sroka (medycyna rodzinna, pediatria), lek. Barbara Koziana (medycyna rodzinna, pediatria), dr n. med. Zbigniew Król (medycyna rodzinna, zdrowie publiczne), dr n. med. Elżbieta Kryj-Radziszewska (medycyna rodzinna, pediatria), lek. Małgorzata Migdalska (medycyna rodzinna, pediatria, pulmonologia), dr n. med. Barbara Postawa-Kłosińska (interna, choroby zakaźne), lek. Anna Rogalewska (medycyna rodzinna, interna), prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon (interna, choroby zakaźne), lek. Adriana Stenke (medycyna rodzinna), lek. Renata Sypka (medycyna rodzinna), prof. dr hab. n. med. Krystyna Wąsowska-Królikowska (pediatria, alergologia), lek. Józef Wojnar (medycyna rodzinna), lek. Anna Zajączkowska (medycyna rodzinna, pediatria).

Załącznik nr 8: Rekomendacje 2019 – podsumowanie

Patrz tabele Z.8.1–Z.8.3.

Tabela Z.8.1. Zestawienie rekomendacji dotyczących zapobiegania, rozpoznawania i leczenia grypy

Lp.	Rekomendacja	Klasa	Poziom wiarygodności
1	Wskazane jest, aby w opiece nad pacjentami lekarz rodzinny uwzględniał ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i jej możliwych powikłań.	I	C
2	W praktyce lekarza rodzinnego grypę należy rozpoznawać na podstawie objawów klinicznych.	IIa	C
3	Należy brać pod uwagę komunikaty epidemiologiczne, których znajomość zwiększa prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania grypy w praktyce lekarza rodzinnego.	IIa	C
4	W niektórych przypadkach (np. duże ryzyko ciężkiego przebiegu lub wystąpienia powikłań) należy rozważyć skierowanie pacjenta do poradni chorób zakaźnych lub laboratorium diagnostycznego w celu wykonania dodatkowych badań.	IIa	C
5	Planując wykonanie diagnostycznych badań laboratoryjnych przydatnych w rozpoznawaniu grypy, należy uwzględniać, że żadne z nich nie jest finansowane za środków NFZ.	IIa	C
6	Informacje dotyczące metod diagnostyki wirusologicznej można pozyskać w terenowych stacjach sanitarno-epidemiologicznych oraz Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH.	IIb	C
7	Można rozważyć wykonanie szybkich testów diagnostycznych, choć z uwagi na ograniczoną czułość nie pozwalają one na wykluczenie grypy.	IIb	C
8	Zalecane (obowiązkowe) jest zgłaszanie zachorowania lub podejrzenia zachorowania na grypę do powiatowej stacji sanitarno-epidemiologicznej.	I	C
9	W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia.	I	A
10	Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych (opisanych w niniejszych wytycznych).	I	A
11	Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych.	I	A
12	Stosowanie leków przeciwwirusowych należy rozważyć w wybranych grupach osób po kontakcie z wirusem grypy.	IIa	B
13	Należy rozważyć zalecanie: – dobrowolnej izolacji pacjentów chorych na grypę – przestrzegania zasad higieny Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa grypy.	IIa	C
14	Szczepienie przeciwko grypie może być wykonywane w każdym okresie ciąży i podczas karmienia piersią.	I	B
15	Zalecane jest, aby lekarz rodzinny wykorzystywał sprzyjające warunki w praktyce w celu zachęcenia pacjenta do szczepienia przeciwko grypie.	I	C
16	Zaleca się stosowanie różnorodnych metod informowania, przypominania i zachęcania pacjenta do szczepień (np. informacje pisemne i słowne w czasie wizyty w gabinecie lub w domu pacjenta, zaproszenia telefoniczne).	I	A
17	W niepowikłanej grypie zalecane jest leczenie objawowe.	I	C
18	U osób obciążonych ciężkimi i postępującymi chorobami przewlekłymi lub ze zmniejszoną odpornością należy rozważyć zastosowanie leków przeciwwirusowych.	IIa	B
19	U osób po 65. rż., dzieci do 2. rż., kobiet w ciąży oraz do 2 tygodni po porodzie można w terapii grypy rozważyć zastosowanie leków przeciwwirusowych.	IIb	C

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NIZP-PZH – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

Tabela Z.8.2. Klasa rekomendacji

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania w praktyce
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda jest korzystna, skuteczna i przydatna.	Jest zalecane/jest wskazane.
II	Dowody naukowe są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody.	
IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność.	Należy rozważyć.
IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności.	Można rozważyć.
III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się.

Tabela Z.8.3. Poziom wiarygodności danych naukowych

A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.
B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, analiz retrospektywnych, rejestrów.

12. Piśmiennictwo

1. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. Curr Opin Pulm Med. 2014 May;20(3):242–6.
2. Hampson AW, Mackenzie JS.The influenza viruses. Med J Aust. 2006 Nov 20;185(10 Suppl):S39-43.
3. Meldunki epidemiologiczne NIZP -PZH. http://www.pzh.gov.pl/ (28.08.2018).
4. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kusznierz G, Owen R, Wangchuk S, Henriques CM, Njouom R, Fasce RA, Yu H, Feng L, Zambon M, Clara AW, Kosasih H, Puzelli S, Kadjo HA, Emukule G, Heraud JM, Ang LW, Venter M, Mironenko A, Brammer L, Mai le TQ, Schellevis F, Plotkin S, Paget J; Global Influenza B Study. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. Influenza Other Respir Viruses. 2015 Aug;9 Suppl 1:3–12.
5. CDC. Types of Influenza Viruses. https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm (2.07.2019).
6. Collin EA, Sheng Z, Lang Y, Ma W, Hause BM, Li F. Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. J Virol. 2015; 89(2): 1036–42.
7. Ferguson L, Eckard L, Epperson WB, Long LP, Smith D, Huston C, Genova S, Webby R, Wan XF. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. Virology. 2015; 486: 28–34.
8. Sreenivasan C, Thomas M, Sheng Z, Hause BM, Collin EA, Knudsen DE, Pillatzki A, Nelson E, Wang D, Kaushik RS, Li F. Replication and Transmission of the Novel Bovine Influenza D Virus in a Guinea Pig Model. J Virol. 2015; 89(23): 1990–2001.
9. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. Viral Immunol. 2018 Mar;31(2):174–183.
10. NIZP-PZH. Wytyczne do przygotowania placówek medycznych na wypadek wystąpienia-pandemii grypy. https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/07/Wytyczne-do-planu-pandemicznego-grypy-NIZP-PZH.pdf (1.07.2019).
11. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E (red.). PZH, Warszawa 2011, s. 105.
12. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E (red.). PZH, Warszawa 2012, s. 106.
13. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E (red.). PZH, Warszawa 2013, s. 107.
14. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E (red.). PZH, Warszawa 2014, s. 116.
15. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2014 roku. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska-Jakubik E (red.). PZH, Warszawa 2015, s. 125.
16. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny-Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny-Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Cho-

rób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 15.03.2016 r. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska-Jakubik E (red.). PZH, Warszawa 2015, s. 75.

17. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi GIS. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_12B.pdf. (16.05.2019).
18. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi GIS. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2018 r. oraz w porównywalnym okresie 2017 r. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/INF_18_12B pdf. (16.05.2019)
19. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi GIS. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 30 kwietnia 2019 r. oraz w porównywalnym okresie 2018 r. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/INF_19_04B.pdf. (16.05.2019).
20. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet N°211. March 2014. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/. (16.05.2019).
21. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Ask the expert: Influenza Q&A. 6 November 2018. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal). (16.05.2019).
22. Centers for Disease Control and Prevention. 2018–2019 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates. https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm. (16.05.2019)
23. Kassianos G. Willingness of European healthcare workers to undergo vaccination against seasonal influenza: current situation and suggestions for improvement. Drugs Context 2015; 4:212268.
24. Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, Shupo F, Samson SI; Vaccines Europe influenza working group. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health 2014; 14:813.
25. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. JAMA 2000; 283:499–505.
26. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? Tex Heart Inst J 2004; 31:4–13.
27. Bittner V, Sanderson BK Influenza vaccination in secondary prevention: an opportunity missed. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007 Jul-Aug;27(4):202–7.
28. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ.Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes?: Contemporary Data and Future Directions. JACC Heart Fail. 2017 Mar;5(3):194–203.
29. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. Vaccine. 2018 Jan 4;36(2):202–206.
30. Centers for Disease Control and Prevention. If you have diabetes a flu shot could save your life. http://www.cdc.gov/diabetes/projects/pdfs/eng_brochure.pdf (16.05.2019).
31. Grypa i jej koszty. http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/dla-pracodawcow/Grypa-i-jej-koszty-w-Polsce.pdf (27.08.2018).
32. Shah SC, Rumoro DP, Hallock MM, Trenholme GM, Gibbs GS, Silva JC, Waddell MJ. Clinical predictors for laboratory-confirmed influenza infections: exploring case definitions for influenza-like illness. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015 Mar;36(3):241–8.
33. WHO guidance for surveillance during an influenza pandemic. 2017 Update. https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/WHO_Guidance_for_surveillance_during_an_influenza_pandemic_082017.pdf (17.05.2019).
34. Eccles R. Mechanisms of symptoms of the common cold and influenza. Br J Hosp Med (Lond). 2007;68(2): 71–5.

35. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? JAMA. 2005 Feb 23;293(8):987–97.
36. Thomas RE. Is influenza-like illness a useful concept and an appropriate test of influenza vaccine effectiveness? Vaccine. 2014 Apr 17;32(19):2143–9.
37. Mayrhuber EA, Peersman W, van de Kraats N, Petricek G, Ćosić Diviak A, Wojczewski S, Hoffmann K. „With fever it's the real flu I would say": laypersons' perception of common cold and influenza and their differences – a qualitative study in Austria, Belgium and Croatia. BMC Infect Dis. 2018 Dec 12;18(1):647.
38. Prior L, Evans MR, Prout H. Talking about colds and flu: the lay diagnosis of two common illnesses among older British people. Soc Sci Med. 2011 Sep;73(6):922–8.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Cold Versus Flu. https://www.cdc.gov/flu/symptoms/coldflu.htm (17.07.2019).
40. Montalto NJ. An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. Am Fam Physician. 2003 Jan 1;67(1):111–8.
41. Goka E, Vallely P, Mutton K, Klapper P. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. Influenza Other Respir Viruses. 2013 Nov;7(6):1079–87.
42. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2016 Sep;10(5):394–403.
43. Tsai JP1, Baker AJ. Influenza-associated neurological complications. Neurocrit Care. 2013;18(1):118–30.
44. Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, Monto AS. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: A systematic and narrative review. Vaccine. 2018 Jan 2;36(1):141–147.
45. Buchan SA, Hottes TS, Rosella LC, Crowcroft NS, Tran D, Kwong JC. Contribution of influenza viruses to medically attended acute respiratory illnesses in children in high-income countries: a meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2016 Nov;10(6):444–454.
46. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses. 2017 Sep;11(5):372–393.
47. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med. 2008 Apr;121(4):258–64.
48. Spoto S, Valeriani E, Locorriere L, Anguissola GB, Pantano AL, Terracciani F, Riva E, Ciccozzi M, Costantino S, Angeletti S. Influenza B virus infection complicated by life-threatening pericarditis: a unique case-report and literature review. BMC Infect Dis. 2019 Jan 10;19(1):40.
49. Martín-Lázaro JF, Homs C, Benito R, Pedro AS, Suárez MA. Chronic pericardial effusion secondary to a influenza virus A (H1N1)/2009 infection. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013 Mar;41(2):157–60.
50. Rodrigo C, Méndez M.Clinical and laboratory diagnosis of influenza. Hum Vaccin Immunother. 2012 Jan;8(1):29–33.
51. World Health Organization. Fact sheet no. 211. Influenza (seasonal). http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/. (4.06.2019).
52. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, Ferguson N, Goonetilleke N, Harvey G, Kovar J, Lim MS, McMichael A, Millett ER, Nguyen-Van-Tam JS, Nazareth I, Pebody R, Tabassum F, Watson JM, Wurie FB, Johnson AM, Zambon M; Flu Watch Group. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):445–54.
53. Azar MM, Landry ML. Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests. J Clin Microbiol. 2018 Jun 25;56(7).
54. Ko F, Drews SJ. The impact of commercial rapid respiratory virus diagnostic tests on patient outcomes and health system utilization. Expert Rev Mol Diagn. 2017 Oct;17(10):917–931.
55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie

świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Dz.U. 2019 poz. 736.
56. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Warszawie. http://wsse.waw.pl/laboratorium (12.05.2019).
57. NIZP PZH. Wykrywanie wirusa grypy (typ A i B) metodą Real Time RT-PCRhttps://www.pzh.gov.pl/wykrywanie-wirusa-grypy-typ-a-i-b-metoda-real-time-rt-pcr-uzyskanie-wyniku-po-3-godzinach/ (4.06. 2019).
58. Ozkaya E, Cambaz N, Coşkun Y, Mete F, Geyik M, Samanci N. The effect of rapid diagnostic testing for influenza on the reduction of antibiotic use in paediatric emergency department. Acta Paediatr. 2009 Oct;98(10):1589–92.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for the detection of novel influenza A virus using rapid influenza diagnostic tests. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm. (4.06. 2019).
60. Woźniak-Kosek A, Kempińska-Mirosławska B, Hoser G. Detection of the influenza virus yesterday and now. Acta Biochim Pol. 2014;61(3):465–70.
61. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011 Jan 21;60(1):1–24.
62. J Clin Lab Anal. 2018 Feb;32(2). Comparison of three rapid influenza diagnostic tests with digital readout systems and one conventional rapid influenza diagnostic test. Ryu SW, Suh IB, Ryu SM, Shin KS, Kim HS, Kim J, Uh Y, Yoon KJ, Lee JH.
63. Miarka M, Horban A, Maliszewska H, Biliński P, Prus-Kowalczuk W. A clinical utility of a strip test for influenza A/B and comparison with detection by RT PCR. Acta Biochim Pol. 2014;61(3):485–7.
64. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2018 r. w sprawie programu badań statystycznych statystyki publicznej na rok 2019 (Dz. U. z 2018 r. poz. 2103).
65. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2013 r. poz. 947).
66. Woźniak-Kosek A, Brydak LB. System nadzoru wirusologicznego i epidemiologicznego nad grypą w populacji polskiej- SENTINEL. Family Medicine & Primary Care Review 2013; 3:483–485.
67. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018–19 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2018 24;67(3):1–20.
68. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2:CD001269.
69. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. Pediatrics. 2018 Oct;142(4). pii: e20182367.
70. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C.Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2:CD001269.
71. Imai C, Toizumi M, Hall L, Lambert S, Halton K, Merollini K. A systematic review and meta-analysis of the direct epidemiological and economic effects of seasonal influenza vaccination on healthcare workers. PLoS One. 2018 Jun 7;13(6):e0198685.
72. de Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, Pitman R, Wilschut JC, Postma MJ. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017 Jun;17(3):249–265.
73. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(8):1867–1873.
74. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravestein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. 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 5;68(6):e1-e47.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings. https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm (14.06.2019).
76. Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, van Hout BA, Verheij TJ. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. Arch Intern Med. 2005;165:274–80.
77. Medycyna Praktyczna. Jaki będzie skład szczepionki przeciwko grypie w sezonie 2018/2019? www.mp.pl/grypa/aktualnosci/181884,jakie-bedzie-sklad-szczepionki-przeciwko-grypie-w-sezonie-20182019 (19.08.2018).
78. Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2259–68.
79. Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2259–68.
80. Nessler K, Krztoń-Królewiecka A, Chmielowiec T, Jarczewska D, Windak A. Determinants of influenza vaccination coverage rates among primary care patients in Krakow, Poland and the surrounding region. Vaccine. 2014;32:7122–7.
81. Kuchar E, Ludwikowska K, Antczak A, Nitsch-Osuch A. Healthcare Professionals' Knowledge of Influenza and Influenza Vaccination: Results of a National Survey in Poland. Adv Exp Med Biol. 2018;1039:19–2.
82. Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. Vaccine. 2003;21:2207–17.
83. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E.Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes Care. 2006;29:1771–6.
84. Kassianos G. Willingness of European healthcare workers to undergo vaccination against seasonal influenza: current situation and suggestions for improvement. Drugs Context 2015; 4:212268.
85. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005;54:1–31.
86. Bernatowska E. i wsp. Szczepienia dzieci i osób dorosłych uczulonych na bialko jaja kurzego-coraz mniej ograniczeń. Standardy Medyczne. Pediatria. 2012; 9: 134–139.
87. CDC. Seasonal Influenza Vaccine Safety: A Summary for Clinicians. https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm (2.07.2019).
88. Campbell AJP, Grohskopf LA.Updates on Influenza Vaccination in Children. Infect Dis Clin North Am. 2018 Mar;32(1):75–89.
89. Iqbal S, Li R, Gargiullo P, Vellozzi C. Relationship between Guillain-Barré syndrome, influenza-related hospitalizations, and influenza vaccine coverage. Vaccine. 2015 Apr 21;33(17):2045–9.
90. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. Expert Rev Vaccines. 2014 Aug;13(8):1049–57.
91. Gruenberg DA, Shaker MS. An update on influenza vaccination in patients with egg allergy. Curr Opin Pediatr. 2011 Oct;23(5):566–72.
92. Augustynowicz A, Wrześniewska-Wal I. Aspekty prawne obowiązkowych szczepień ochronnych u dzieci. Pediatria Polska 2013, 1 (88):120–126.
93. Zimna T, Tomasik T. Kompetencje lekarza POZ w zakresie szczepień ochronnych. Lek Rodz 4/2015.
94. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznegow zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym.przebiegu. http://www.femmed.com.pl/wp-content/uploads/2013/02/rekomendacjaopiekaprzedporodowa.pdf (1.07.2019).
95. Nunes MC, Madhi SA.Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):758–766.

96. Zhang C, Wang X, Liu D, Zhang L, Sun X. A systematic review and meta-analysis of fetal outcomes following the administration of influenza A/H1N1 vaccination during pregnancy Int J Gynaecol Obstet. 2018 May;141(2):141–150.
97. Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The Effects of Influenza Vaccination during Pregnancy on Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Perinatol. 2016 Sep;33(11):1104–14.
98. Proveaux T, Lambach P, Ortiz JR, Hombach J, Halsey NA. Review of prescribing information for influenza vaccines for pregnant and lactating women. Vaccine. 2016 Oct 26;34(45):5406–5409.
99. Thomas RE, Lorenzetti DL. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 30;5:CD005188.
100. Kassianos G, Blank P, Falup-Pecurariu O, Kuchar E, Kyncl J, De Lejarazu RO, Nitsch-Osuch A, van Essen GA. Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe-a synthesis by European experts based on national guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands. Drugs Context. 2016 Aug 3;5:212293.
101. Jacobson Vann JC1, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 18;1:CD003941.
102. Szilagyi PG, Bordley C, Vann JC, Chelminski A, Kraus RM, Margolis PA, Rodewald LE. Effect of patient reminder/recall interventions on immunization rates: A review. JAMA. 2000 Oct 11;284(14):1820–7.
103. Wachnicka-Bąk A, Lipińska-Opałka A, Będzichowska A, Kalicki B, Jung A. Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych – jedno z najczęstszych zakażeń górnych dróg oddechowych. Pediatr Med Rodz 2014, 10 (1): 25–31.
104. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? Pediatr Infect Dis J. 2004 Nov;23(11 Suppl):S262-9.
105. WHO. Influenza (Seasonal). http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal) (2.08.2018).
106. NICE. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenzafor the treatment of influenza. https://www.nice.org.uk/guidance/ta168/resources/amantadine-oseltamivir-and-zanamivir-for-the-treatment-of-influenza-pdf-82598381928133.
107. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1729–37.
108. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess. 2016 May;20(42):1–242.
109. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD002744.
110. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, Cheung A, Hovhannisyan G, Ivanova L, Flottorp SA, Saeterdal I, Wong AD, Tian J, Uyeki TM, Akl EA, Alonso-Coello P, Smaill F, Schünemann HJ. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2012 Apr 3;156(7):512–24.
111. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. 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.
112. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;(4):CD008965.
113. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jeffer-

son T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess. 2016;20(42):1–242.

114. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, Cheung A, Hovhannisyan G, Ivanova L, Flottorp SA, Saeterdal I, Wong AD, Tian J, Uyeki TM, Akl EA, Alonso-Coello P, Smaill F, Schünemann HJ. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2012;156(7):512–24.
115. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;(4):CD008965.
116. Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy. Raport, czerwiec 2013). http://opzg.cn-panel.pl/resources/artykuly/o_programie/dokumenty_programowe/Raport_II_Ogolnopolski_Program_Zwalczania_Grypy.pdf (2.08.2018).
117. Duwe S. Influenza viruses – antiviral therapy and resistance. GMS Infect Dis. 2017 Apr 25;5:Doc04.
118. Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ.Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 21;(11):CD002745.

Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2019

ISBN 978-83-7430-600-3