

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด Influenza Vaccination in Patients with Cardiovascular Diseases

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

กนกนก ชัยผดุง*

ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700
* Corresponding author: auikankanok@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2567;19(1):98-106.

Kankanok Chaipadung*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkok, 10700, Thailand
* Corresponding author: auikankanok@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2024;19(1):98-106.

บทคัดย่อ

โรคไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิต โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่แล้วสามารถก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนและผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ทางคลินิกได้ ปัจจุบันการป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามแนวทางของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกาและกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในทุกรายฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปีเป็นการป้องกันในระดับทุติยภูมิ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองในอนาคต การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเสียชีวิต วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย มีทั้งแบบ 3 สายพันธุ์ และ 4 สายพันธุ์ ซึ่งสามารถบริหารยาได้ทั้งแบบขนาดปกติ (บรรจุเชื้อ 15 ไมโครกรัมของ hemagglutinin ต่อสายพันธุ์) ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป และขนาดสูง (บรรจุเชื้อ 60 ไมโครกรัมของ hemagglutinin ต่อสายพันธุ์) สำหรับผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ผลทางคลินิกพบว่าขนาดยาที่แตกต่างกันมีประสิทธิผลในการลดความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์รุนแรงจากสาเหตุหัวใจและหลอดเลือด การเข้าโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่วัคซีนขนาดสูงสามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากไข้หวัดใหญ่หรือปอดอักเสบและช่วยลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้ดีกว่าขนาดปกติ

คำสำคัญ: โรคไข้หวัดใหญ่; ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด; วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่

Editorial note

Manuscript received in original form: November 11, 2023;

Revision notified: December 12, 2023;

Revision completed: December 19, 2023;

Accepted in final form: March 30, 2024;

Published online: March 31, 2024.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

Abstract

Influenza infection is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Especially for patients with cardiovascular disease, when infected with influenza virus, they face severe complications and negative outcomes. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Thailand Department of Disease Control highly recommend patients with cardiovascular disease as a high-risk group to receive annual influenza vaccination as secondary prevention. This vaccination is to lower a risk of cardiovascular events and stroke in the future, hospitalization, and mortality. In Thailand, the influenza vaccine is an inactivated vaccine which has trivalent and quadrivalent. It can be administered both at a standard dose (15 micrograms of hemagglutinin per strain) at 6 months of age and older, and at a high dose (60 micrograms of hemagglutinin per strain) for people 65 years old and older. Clinical studies showed that different doses of inactivated influenza vaccine did not differ in reducing major adverse cardiovascular events (MACE), cardiovascular hospitalizations and cardiovascular mortality. However, the high dose resulted in lower events of hospitalization for influenza or pneumonia and all-cause mortality than the standard dose.

Keywords: influenza infection; patients with cardiovascular disease; influenza vaccine

บทนำ

โรคไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจอย่างเฉียบพลัน เกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) เป็น RNA virus ในตระกูล orthomyxovirus ซึ่งมี 4 ชนิด คือ A, B, C และ D ไวรัสชนิด A เป็นชนิดที่ทำให้เกิดการระบาดอย่างกว้างขวางทั่วโลก ไวรัสชนิด B ทำให้เกิดการระบาดในพื้นที่ระดับภูมิภาค ส่วนชนิด C มักเป็นการติดเชื้อที่แสดงอาการอย่างอ่อนหรือไม่แสดงอาการ และไม่ทำให้เกิดการระบาด ชนิด D พบการติดเชื้อเฉพาะในสัตว์ แต่ไม่พบในมนุษย์¹ เชื้อไวรัสชนิด A แบ่งเป็นชนิดย่อย (subtype) ตามความแตกต่างของโปรตีนของไวรัสที่เรียกว่า hemagglutinin (HA) ซึ่งมีทั้งหมด 18 ชนิดย่อย 8 ชนิดย่อยนั้นสามารถพบได้ในมนุษย์ ได้แก่ H1, H2, H3, H5, H6, H7, H9, H10 และ neuraminidase (N) มีทั้งหมด 11 ชนิดย่อย และมีเพียง 6 ชนิดย่อยที่สามารถพบได้ในมนุษย์ ได้แก่ N1, N2,

N6, N7, N8 และ N9 เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A ที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์มี HA เป็น H1-3 และ N เป็น N1 และ N2 โดยชนิดย่อยที่พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อในมนุษย์ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ได้แก่ H1N1 และ H3N2² สำหรับเชื้อไวรัสชนิด B แบ่งได้เป็น 2 ตระกูล คือ B/yamagata และ B/victoria³ เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็น RNA virus และมีหลากหลายชนิดย่อย จึงมีการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมได้ค่อนข้างบ่อย ทำให้มีความสามารถในการกลายพันธุ์ที่สูง เรียกว่า genetic variation แบ่งออกเป็น 2 แบบ⁴ ดังนี้ 1. antigenic drift เป็นการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนเพียงเล็กน้อย เนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์ระดับยีน ทำให้กรดอะมิโนเพียงหนึ่งหรือมากกว่านั้นเปลี่ยนไป แต่ไม่มากพอที่จะทำให้ HA หรือ N เปลี่ยนไป antigenic drift ทำให้เกิดการระบาดในวงกว้างนัก 2. antigenic shift เกิดขึ้นจากกระบวนการการรวมตัว

ของยีน มีการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างไวรัสสองอนุภาค ในเซลล์เดียวกัน ทำให้เกิดอนุภาคของไวรัสชนิดใหม่ แอนติเจน เปลี่ยนไปจนทำให้ HA หรือ N เปลี่ยนไปจนเกิดชนิดย่อยใหม่ ส่งผลทำให้เกิดการระบาดในวงกว้าง จากการเกิด genetic variation ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ทำให้เชื้อสายพันธุ์วัคซีน ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่จะมีความแตกต่างกันในแต่ละปี โดย องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) เป็นผู้ กำหนดสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะนำมาผลิตวัคซีนใน ปีนั้น ๆ จึงเป็นสาเหตุของการให้คำแนะนำการฉีดวัคซีนป้องกัน ไข้หวัดใหญ่ในทุกปี

ไวรัสไข้หวัดใหญ่นั้นเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วย และเสียชีวิตทั่วโลก จากข้อมูลของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ สหรัฐอเมริกา⁵ (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ในปี 2019 - 2020 พบว่า 36 ล้านรายของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นโรคไข้หวัดใหญ่ มีผู้เสียชีวิตจากโรคไข้หวัดใหญ่มากถึง 25,000 ราย และช่วงอายุที่มีรายงานการเสียชีวิตสูงสุด คือ ผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป สำหรับประเทศไทย ข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 30 ธันวาคม 2023 มีรายงานผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส ไข้หวัดใหญ่ 472,222 ราย อัตราป่วย 713.63 ต่อประชากรแสนคน มีรายงานผู้เสียชีวิต 29 ราย ส่วนใหญ่มีสาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัส ไข้หวัดใหญ่ชนิด A⁶ นอกจากจะเป็นสาเหตุทำให้เจ็บป่วยและ เสียชีวิตแล้ว ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักและเป็นปัญหาทางด้าน สาธารณสุขที่ก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนตามระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ของผู้ป่วย เช่น ระบบสมอง เกิดโรคไขสมองอักเสบ (encephalitis) ระบบกล้ามเนื้อ ก่อให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) ระบบ ทางเดินหายใจ ได้แก่ โรคหลอดลมอักเสบ (bronchitis) โรคปอด อักเสบ (pneumonia) ทำให้โรคหอบหืดกำเริบ และระบบหัวใจและ หลอดเลือด (cardiovascular diseases) ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจ อักเสบ (myocarditis), เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction; MI), หัวใจ ล้มเหลว (heart failure; HF) และ โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)^{7,8}

ทั้งนี้ บทความนี้ขอเน้นถึงภาวะแทรกซ้อนเฉพาะระบบหัวใจ และหลอดเลือด

พยาธิวิทยา (Pathology)

การเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด แบ่งได้ เป็น 2 ประเภท² คือ 1. ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด (vascular complications) มีความสัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ โรคหลอดเลือดสมอง 2. ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ (myocardial complications) มีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อ หัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ การติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ส่งผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ⁷ เช่น tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) interleukin (IL)-1b และ IL-6 เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สัมพันธ์กับการเร่งการสะสม

ของพลาต (plaque) เมื่อพลาตถูกสะสมมากขึ้นจนทำให้แตกตัวจาก ผังหลอดเลือด (plaque rupture) จะไปกระตุ้นให้เกิดการจับตัว เป็นก้อนของเกล็ดเลือดและกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดจนเกิดเป็น ลิ่มเลือด ส่งผลให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดแดงและภาวะ หลอดเลือดแดงแข็งตัวเร็วขึ้น ซึ่งนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และหลอดเลือดสมองได้ นอกจากนี้เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สามารถ เพิ่มการแสดงออกของ matrix metalloproteinases (MMPs) ที่ เป็นกลุ่มเอนไซม์ในร่างกาย เมื่อหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บ จะ ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบซึ่งทำให้เกิดการสังเคราะห์ MMPs มากขึ้นนำไปสู่การย่อยสลายของหลอดเลือด ผังหลอดเลือดเกิด การขยายตัวทำให้เพิ่มความเสี่ยง plaque rupture สูงขึ้น⁹ อีกทั้งมี การเพิ่มจำนวนตัวรับสัญญาณของเอนไซม์ trypsin ในหัวใจ¹⁰ ที่มี ผลต่อการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ เมื่อผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสไข้หวัด ใหญ่ที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ร่างกายจะกระตุ้นการอักเสบเฉพาะที่ ทำให้เกิดพังผืดและการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ นำไปสู่การ บาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ การทำงานของหัวใจลดลง และทำให้ โรคหัวใจล้มเหลวกำเริบได้

ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตามคำแนะนำของ CDC ปี 2023¹¹ แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่อายุ 6 เดือน ขึ้นไปหากไม่มีข้อห้าม และให้ฉีดเป็นประจำทุกปี โดยเฉพาะผู้ป่วย กลุ่มความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี, เด็ก อายุน้อยกว่า 5 ปี, ตั้งครรภ์, ผู้ป่วยโรคหอบหืดและโรคปอด, ผู้ป่วยโรคเบาหวาน, ผู้ป่วยโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง, ผู้ป่วยโรคมะเร็ง, ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ผู้ป่วยโรคไต เรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยโรคอ้วน

ESC guideline ปี 2023¹² แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอด เลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardio-vascular diseases: ASCVD) ที่มีอาการคงที่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี เนื่องจากวัคซีน ป้องกันไข้หวัดใหญ่มีความสัมพันธ์กับการลดอุบัติการณ์การเกิด MI ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองใน อนาคต ลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และทำให้ อากาศ HF ดีขึ้น เช่นเดียวกับคำแนะนำของ AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline ปี 2023¹³ ที่ แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในทุกวัยฉีดวัคซีนป้องกัน ไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี เพื่อลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต จากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเสียชีวิตโดยรวม

สำหรับประเทศไทยมีแนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะ หัวใจขาดเลือดเรื้อรังปี พ.ศ. 2564¹⁴ แนะนำให้ฉีดวัคซีนไข้หวัด ใหญ่ทุกปี โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เช่นเดียวกับแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษา ภาวะผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2562¹⁵ มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว แสดง

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ แบ่งได้เป็น 3 ชนิดตามเทคโนโลยีการผลิต^{19,20} ดังนี้

1. วัคซีนที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีไข่ไก่ฟัก (egg-based vaccines) ผลิตมาจากเชื้อไวรัสที่ถูกเลี้ยงในไข่ไก่ก่อนที่จะแยกไวรัส มีทั้งวัคซีนเชื้อตาย (inactivated) และเชื้อเป็นอ่อนแรง (live-attenuated) สำหรับผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่ หากผู้รับวัคซีนมีประวัติแพ้ไข่แบบไม่รุนแรง เช่น แสดงอาการแค่ผื่นเล็กน้อย สามารถฉีดวัคซีนได้แต่จำเป็นต้องเฝ้าดูอาการ 30 นาทีหลังฉีดวัคซีน แต่หากผู้รับวัคซีนมีประวัติแพ้ไข่แบบรุนแรง ควรหลีกเลี่ยงการฉีด

2. วัคซีนที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีเซลล์เพาะเลี้ยง (cell-based vaccines) หรือเรียกอีกชื่อว่า recombinant vaccines เป็นวัคซีนที่ผลิตจากเชื้อไวรัสโดยการตัดเอาเอ็นหรือ DNA ของจุลชีพที่สร้างแอนติเจนมาต่อเข้าไปใน DNA ของเซลล์อื่น ๆ เพื่อสร้างแอนติเจนนั้นๆ แล้วจึงนำมาทำให้บริสุทธิ์ก่อนมาทำเป็นวัคซีน ข้อดีของวัคซีนประเภทนี้คือ ผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่สามารถใช้ได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ และสามารถป้องกันการกลายพันธุ์ของไวรัสต้นแบบได้

3. วัคซีนเชื้ออ่อนแรง (live-attenuated vaccine) วัคซีนชนิดนี้ผลิตจากกระบวนการทำให้อ่อนฤทธิ์ในการก่อโรค แต่ยังมีความสามารถที่จะกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันโดยไม่เกิดอาการเจ็บป่วย บริหารยาโดยการพ่นเข้าจมูก ซึ่งเป็นการเลียนแบบการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามธรรมชาติ ประกอบด้วยวัคซีน 4 สายพันธุ์ แต่มีข้อจำกัดในการเลือกใช้ คือ จำกัดการใช้กับผู้ที่มีอายุระหว่าง 2-49 ปี และไม่ควรร่วมกับผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพราะอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากวัคซีนที่ให้

สำหรับประเทศไทยมีเฉพาะวัคซีนชนิดเชื้อตาย เทคโนโลยีการผลิตเป็น egg-based vaccines แบบ 3 และ 4 สายพันธุ์ สามารถบริหารยาได้ทั้งแบบขนาดปกติ (standard dose) ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป และขนาดสูง (high dose) ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี 2019 ให้ใช้ในผู้ที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี²¹ วัคซีนชนิดขนาดสูง ประกอบด้วย HA ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่แต่ละสายพันธุ์ 60 ไมโครกรัม เมื่อเทียบกับขนาดปกติ คือ 15 ไมโครกรัม ซึ่งวัคซีนชนิดขนาดสูงมีปริมาณแอนติเจนมากกว่าขนาดปกติถึง 4 เท่า

ช่วงปลายปี 2022 ถึงต้นปี 2023 WHO กำหนดสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 3 และ 4 สายพันธุ์ เทคโนโลยีการผลิตเป็น egg-based vaccines สายพันธุ์ซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้^{22,23} และในเดือนกันยายน 2023 WHO ได้ประกาศสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ปี 2024 สายพันธุ์ซีกโลกใต้²⁴ แสดงข้อมูลในตารางที่ 1

ให้เห็นว่าการฉีดวัคซีนสามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันได้ การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่จึงเป็นหนึ่งในวิธีที่สามารถลดการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวทุกรายได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทุกปี

จากคำแนะนำของ guideline ทั้งประเทศไทยและต่างประเทศ แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในทุกรายฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่เป็นหนึ่งในกลุ่มความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนและการเสียชีวิต เนื่องจากการได้รับวัคซีนเป็นประจำทุกปีสามารถลดการเจ็บป่วยและลดการเสียชีวิตได้ สอดคล้องกับกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้จัดทำแนวทางการดำเนินงานให้บริการวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ปีพ.ศ. 2566¹⁶ ให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ซ้ำทุก ๆ 1 ปี มีวัตถุประสงค์เพื่อลดความรุนแรงจากการป่วยและการเสียชีวิตเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนของโรคไข้หวัดใหญ่และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

จากการทบทวนวรรณกรรม Gutiérrez-Spillari และคณะ¹⁰ อธิบายกลไกในการลดการเกิดเหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) มีกลไกที่เป็นไปได้ 2 ทาง ได้แก่

1. unspecific effects เนื่องจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุของการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดเสียหายและมีความผิดปกติของเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สามารถลดความเสี่ยงของการอักเสบและการติดเชื้อได้ โดยลดการหลั่งสารชักนำที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ เช่น cytokines เป็นสาเหตุทำให้ความสามารถในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และ MMPs ที่เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและรูปร่างของหัวใจ (cardiac remodeling) และ plaque rupture นอกจากนี้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งขบวนการกระตุ้นเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด

ส่วนกลไกที่ 2. specific effects^{17,18} มีผลโดยตรงต่อระบบภูมิคุ้มกัน วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ลดการเกิด oxidized LDL (oxy-LDL) ซึ่ง ox-LDL มีความสามารถจับกับตัวรับบนผิวเซลล์แมคโครฟาจได้ดี และทำให้แมคโครฟาจกลายเป็นโฟมเซลล์ ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง, สามารถเหนี่ยวนำแอนติบอดีให้กระตุ้น bradykinin-2 receptor ทำให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide และ prostacyclin ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ส่งผลให้ความคงตัวของ plaque สูงขึ้น ลดโอกาสเสี่ยง plaque rupture ได้ อีกทั้งยังมีบทบาทสำคัญที่เรียกว่า pleiotropic effect ทำให้การทำงานของเอนโดทีเลียมดีขึ้น ลดการสร้างไฟบริโนเจน และทำให้เกล็ดเลือดมีเสถียรภาพ

ตารางที่ 1 แสดงสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ ตามประกาศของWHO²²⁻²⁴

สายพันธุ์ซีกโลกใต้ (southern hemisphere: SH) 2023	สายพันธุ์ซีกโลกเหนือ (northern hemisphere: NH) 2023-2024	สายพันธุ์ซีกโลกใต้ (southern hemisphere: SH) 2024
ระบาดช่วงเดือนพฤษภาคมถึงตุลาคม	ระบาดช่วงเดือนพฤศจิกายนถึงเมษายน	ระบาดช่วงเดือนพฤษภาคมถึงตุลาคม
A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus	A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus	A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus
A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus	A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus	A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus
B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus
B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus สำหรับ 4 สายพันธุ์	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus สำหรับ 4 สายพันธุ์	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus สำหรับ 4 สายพันธุ์

สำหรับฤดูกาลระบาดปี 2023-2024 ผลัดกันที่วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีในประเทศไทยอ้างอิงจากบัญชีข้อมูลยาและรหัสยามาตรฐานไทย (Thai Medicines Terminology: TMT)²⁵ มีรายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลัดกันที่วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีในประเทศไทยสำหรับฤดูกาลระบาดปี 2023-2024²⁵

ผลิตภัณฑ์วัคซีน	รายละเอียด	จำนวนสายพันธุ์	สายพันธุ์	วิธีการบริหารยา	อายุ	ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง
Fluarix Tetra®	inactivated, split virus	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์จะ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิกรัม	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ 0.5 มิลลิกรัม	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง ข้อควรระวัง ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโดสก่อน ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะใช้เย็บพัติน
Vaxigrip Tetra®	inactivated, split virus	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์จะ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิกรัม	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 0.5 มิลลิกรัม	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะใช้เย็บพัติน
Influvac® Tetra	inactivated, surface antigen	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์จะ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิกรัม	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 0.5 มิลลิกรัม	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะใช้เย็บพัติน
Influvac®	inactivated, surface antigen	3 สายพันธุ์ *สายพันธุ์จะ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิกรัม	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 0.5 มิลลิกรัม	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะใช้เย็บพัติน

(ต่อ)

ตารางที่ 2 ผลิตภัณฑ์วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีในประเทศไทยสำหรับฤดูกาลระบาดปี 2023-2024²⁵ (ต่อ)

ผลิตภัณฑ์วัคซีน	รายละเอียด	จำนวนสายพันธุ์	สายพันธุ์	วิธีการบริหารยา	อายุ	ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง
GC Flu® quadrivalent	inactivated, split virus	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์ละ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิลิตร	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.25 หรือ 0.5 มิลลิลิตร	อายุ 6-35 เดือน ฉีดครั้งละ 0.25 มิลลิลิตร อายุ 3 ปีขึ้นไป ฉีดครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง และ ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโดสก่อน ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะไข้เฉียบพลัน
Fluquadri®	inactivated, split virus	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์ละ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิลิตร	NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.5 มิลลิลิตร	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง ข้อควรระวัง ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโดสก่อน ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะไข้เฉียบพลัน
Skycellflu® quadrivalent pre-filled syringe	inactivated, surface antigen	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์ละ 15 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.5 มิลลิลิตร	NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Michigan/01/2021 B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.5 มิลลิลิตร	ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน เด็กต่ำกว่า 9 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่มาก่อน ในปีแรกต้องฉีดจำนวน 2 เข็ม (ห่างกัน 4 สัปดาห์)	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง และ ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโดสก่อน ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะไข้เฉียบพลัน
Efluelda®	inactivated, split virus	4 สายพันธุ์ *สายพันธุ์ละ 60 ไมโครกรัม HA** ต่อ 0.7 มิลลิลิตร	SH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Sydney/5/2021 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus NH: A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.7 มิลลิลิตร	-ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไป	ข้อห้ามใช้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนแบบรุนแรง -ข้อควรระวัง ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโดสก่อน ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปหากมีภาวะไข้เฉียบพลัน

การศึกษาทางคลินิก

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดมีหลายการศึกษาทั้งการศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและศึกษาความแตกต่างของขนาดยาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง แสดงข้อมูลในตารางที่ 3 และ 4

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น ผลลัพธ์การศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน คือ การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่รุนแรงได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีนทั้งการให้วัคซีนขณะที่ผู้ป่วยนอนรักษาตัว

ในโรงพยาบาลและผู้ป่วยนอกทั่วไป ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจทุกรายควรได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี และจากการศึกษาความแตกต่างของขนาดยาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ระหว่างขนาดปกติและขนาดสูง ทั้งการเปรียบเทียบระหว่างวัคซีน 3 สายพันธุ์แบบขนาดสูงและ 4 สายพันธุ์แบบปกติ, วัคซีน 4 สายพันธุ์แบบขนาดสูงและขนาดปกติ ขนาดยาที่แตกต่างกันของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่มีผลต่อการเสียชีวิตหรือการเข้าโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน แต่วัคซีนทั้งสองขนาดโดยเฉพาะวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 4 สายพันธุ์ขนาดสูงสามารถลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากไข้หวัดใหญ่หรือปอดอักเสบและลดการเสียชีวิตในผู้สูงอายุได้

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาทางคลินิกของการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง และจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย	ขนาดวัคซีนที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์
IAMI trial ²⁶ (Influenza vaccination After Myocardial Infarction trial)	randomized controlled trial (RCT)	1 ปี	-ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ทำการศึกษาทั้งในทวีปยุโรป ทวีปเอเชีย และ ทวีปออสเตรเลีย - 2,532 ราย (วัคซีน 1,272 ราย NSS1,260 ราย	เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะ STEMI หรือ Non-STEMI และได้รับการสวนหัวใจหรือการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในช่วง 12 เดือนก่อนหน้า ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ไข่หรือส่วนประกอบของวัคซีนรุนแรง	วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 3 และ 4 สายพันธุ์สายพันธุ์ซีกโลกเหนือปี 2016-2019 และสายพันธุ์ซีกโลกใต้ปี 2018-2019 ขนาด 0.5 ซีซีฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บริหารยาภายใน 72 ชั่วโมงขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากเกิด MI	normal saline solution (NSS)	ผลการศึกษาหลัก กลุ่มที่ได้รับวัคซีนสามารถลดการเกิด MACE ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่นับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 5.3 และ 7.2 ตามลำดับ (hazard ratio (HR), 0.72; 95% CI, 0.52-0.99; P = 0.04) ผลการศึกษารอง กลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีอัตราการเสียชีวิตโดยรวม 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.9 และกลุ่มที่ได้น้ำ NSS มีผู้เสียชีวิต 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.9 (HR, 0.59; 95% CI, 0.39-0.89; P = 0.01) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มที่ได้รับวัคซีน มีผู้เสียชีวิต 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 และกลุ่มที่ได้น้ำ NSS มีผู้เสียชีวิต 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.5 (HR, 0.59; 95% CI, 0.39 - 0.90; P = 0.014)	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการติดตามใน 7 วันหลังจากการฉีดยา ได้แก่ ปวด บวมแดง และบริเวณที่ฉีดยาแข็ง เป็นก่อนซึ่งมีรายงานการเกิดมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่
IVVE Trial ²⁷⁻²⁸ (Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events trial)	RCT	3 ปี	-ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ทำการศึกษาในประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแอฟริกา - 5,129 ราย (วัคซีน 2,560 ราย NSS 2,569 ราย	เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ New York Heart Association (NYHA) ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และยา neomycin แบบ anaphylaxis, ผู้ป่วยที่แพ้ไข่ไก่ รุนแรง, ผู้ที่มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 8 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนโอสก่อน, ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 2 เข็มในระยะเวลา 3 ปี ก่อนเข้าร่วมวิจัย และ ผู้ป่วยโรคหัวใจหรือหัวใจล้มเหลวรุนแรง	วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 3 และ 4 สายพันธุ์สายพันธุ์ซีกโลกเหนือปี 2016-2019 และสายพันธุ์ซีกโลกใต้ปี 2015-2020 ขนาด 0.5 ซีซีฉีดเข้ากล้ามเนื้อปีละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3 ปี	NSS	ผลการศึกษาหลัก กลุ่มที่ได้รับวัคซีน เกิด MACE ครั้งแรก 380 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.8 กลุ่มที่ได้รับ NSS เกิด MACE ครั้งแรก 410 ราย คิดเป็นร้อยละ 16 (HR, 0.93; 95% CI, 0.81-1.07; P = 0.30) และ การเกิดซ้ำของ MACE กลุ่มที่ได้รับวัคซีน 754 ราย และกลุ่มที่ได้น้ำ NSS 819 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 และ 31.9 ตามลำดับ (HR, 0.92; 95% CI, 0.84-1.02; P = 0.12) จากข้อมูลทางสถิติสรุปได้ว่า ถึงแม้กลุ่มที่ได้รับวัคซีนการเกิด MACE ในครั้งแรกและการเกิดซ้ำน้อยกว่ากลุ่ม NSS แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ และผลลัพธ์การศึกษารอง การวัดการเสียชีวิตโดยรวมของทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างทางสถิติเช่นเดียวกัน (P value = 0.13) อย่างไรก็ตาม เมื่อวัดการเข้าโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุและการเกิดปอดอักเสบพบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีนลดการเข้าโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่ครั้งแรกและการเกิดซ้ำได้ต่ำกว่ากลุ่ม NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลลัพธ์ทางสถิติดังนี้ การเข้าโรงพยาบาลครั้งแรกจากทุกสาเหตุ HR เท่ากับ 0.840 (95% CI, 0.74-0.97; P = 0.013) การเข้าโรงพยาบาลซ้ำจากทุกสาเหตุ HR เท่ากับ 0.84 (95% CI, 0.75-0.94; P = 0.0022) และ การเกิดปอดอักเสบ HR เท่ากับ 0.58 (95% CI, 0.42-0.80; P = 0.0006)	อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบในกลุ่มที่ได้รับ NSS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีน ได้แก่ การติดเชื้อ, ภาวะไตวาย, ภาวะลมเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ภาวะลมเลือดอุดตันในปอด รวมถึงทางเดินหายใจล้มเหลวที่ไม่ได้มีสาเหตุจากปอดอักเสบ ไม่พบอาการไข้หรือผื่นหลังการได้รับยา และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์แบบ anaphylaxis ในทั้ง 2 กลุ่ม
Phrommintikul และคณะ ²⁹	RCT	1 ปี	-ผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่กำลังนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิด ACS ภายใน 8 สัปดาห์ ทำการศึกษาในประเทศไทย - 439 ราย (วัคซีน 221 ราย control 218 ราย	เกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ผู้ป่วยโรคไต, ผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 กรัม/เดซิลิตร, ผู้ป่วยมะเร็งหรือผู้ป่วยที่มีอายุขัยน้อยกว่า 1 ปี และผู้ที่มิชอบห้ามในการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่	inactivated, split virus ขนาด 0.5 ซีซี ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง	control (ไม่ได้รับ)	ผลการศึกษาหลัก กลุ่มที่ได้รับวัคซีนการเกิด MACE ต่ำกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเกิด MACE 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.5 กลุ่ม control เกิด MACE 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.3 (HR, 0.70; 95% CI, 0.57-0.86; P = 0.004) และอัตราการเข้าโรงพยาบาลจาก ACS ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนต่ำกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน คิดเป็นร้อยละ 4.5 และ 10.6 ตามลำดับ (HR, 0.73; 95% CI, 0.55-0.91; P = 0.032) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มในเรื่องอัตราการเข้าโรงพยาบาลจากการเกิด HF (P = 0.111) เช่นเดียวกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (P = 0.156) ผลการศึกษารอง พบว่า ระยะเวลา 12 เดือนอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (P = 0.088)	ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาในงานวิจัยฉบับนี้

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาทางคลินิกความแตกต่างของขนาดยาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง และจำนวนกลุ่มตัวอย่าง	เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย	ขนาดวัคซีนที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์
INVESTED trial ³⁰ (Influenza Vaccine to Effectively Stop Cardio Thoracic Events and Decompensated heart failure)	RCT	3 ปี	- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่มีประวัติเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในช่วง 12 เดือนก่อนหน้า หรือ มีภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 24 เดือนก่อนทำการศึกษาในประเทศอเมริกาและแคนาดา - 5,260 ราย (วัคซีนขนาดสูงชนิด 3 สายพันธุ์ 2,630 ราย วัคซีนขนาดปกติชนิด 4 สายพันธุ์ 2,630)	เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในช่วง 12 เดือนก่อนหน้า หรือ มีภาวะหัวใจล้มเหลวในช่วง 24 เดือนก่อนหน้าและมีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยง* เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และโปรตีนจากไข่แบบ anaphylaxis หรือ มีประวัติเป็น Guillain-Barre syndrome ที่สัมพันธ์กับการได้รับวัคซีน, ผู้ป่วยที่มีอายุขัยน้อยกว่า 9 เดือน, ผู้ที่ได้รับวัคซีนในช่วงที่มีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย, ผู้ป่วยที่ได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียภายใน 14 วันก่อนทำการสุ่มกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัย รวมถึงผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร	วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงชนิด 3 สายพันธุ์ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บิลละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3 ปี	วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดปกติชนิด 4 สายพันธุ์ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บิลละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3 ปี	ผลการศึกษาหลัก พบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดสูง เข้าโรงพยาบาลเนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือดและโรคปอด หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 975 ราย (เข้าโรงพยาบาล 883 รายและเสียชีวิต 92 ราย) กลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดปกติ เข้าโรงพยาบาลเนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือดและโรคปอด หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 924 ราย (เข้าโรงพยาบาล 846 รายและเสียชีวิต 78 ราย) (HR, 1.06; 95%CI: 0.97-1.17; P = 0.21) ซึ่งผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ผลการศึกษารอง ผลรวมของการเข้าโรงพยาบาลครั้งแรกและการเกิดซ้ำและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกับผลลัพธ์การศึกษาหลัก HR เท่ากับ 1.08 (95%CI: 0.97, 1.20; P = 0.16)	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ปวดบริเวณที่ฉีด ปวดกล้ามเนื้อ และบวม ซึ่งเกิดมากกว่า ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงชนิด 3 สายพันธุ์
DANFLU-1 trial ³¹	RCT	1 ปี	- ประชากรชาวเดนมาร์กอายุ 65-79 ปี - 12,477 ราย (วัคซีนขนาดสูง 6,245 ราย วัคซีนขนาดปกติ 6,232 ราย)	เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ ผู้ที่อายุ 65-79 ปี เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ที่มีประวัติแพ้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่	วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 4 สายพันธุ์ขนาดสูง สายพันธุ์ ซีกโลกเหนือปี 2021-2022	วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ 4 สายพันธุ์ขนาดปกติ สายพันธุ์ ซีกโลกเหนือปี 2021-2022	กลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดสูง มีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเชื้อ influenza หรือ pneumonia 10 ราย กลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดปกติ 28 ราย (ร้อยละ 0.2 และ 0.4 ตามลำดับ) มีค่า relative vaccine effectiveness (rVE) เท่ากับ 64.4 (95% CI: 24.4- 84.6) และการเสียชีวิตโดยรวม 21 รายในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน ขนาดสูง 41 รายในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน ขนาดปกติ (ร้อยละ 0.3 และ 0.7 ตามลำดับ) มีค่า rVE เท่ากับ 48.9 (95% CI: 11.5-71.3) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่เห็นความแตกต่างได้ชัดเจนระหว่าง 2 กลุ่ม ส่วนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากสาเหตุอื่น รวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือดผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างกัน	ประเมิที่ 3 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนและประเมินเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดร้ายแรงเท่านั้น ได้แก่ การเสียชีวิตและการเข้าโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดสูง เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 452 ราย และกลุ่มที่ได้รับวัคซีนขนาดปกติ เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 493 ราย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้มาก คือ เหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด (P =0.047)

*ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ 1. อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป 2. EF น้อยกว่าร้อยละ 40 3. โรคเบาหวาน 4. มีคลื่นรบกวนมากกว่าหรือเท่ากับ 30 5. มีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรัง 6. หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน 7. โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน 8. สูบบุหรี่ 9. มีประวัติเนื้องอกจากโรคมะเร็งที่มีสาเหตุจากโรคลำไส้ใหญ่หรือตับหรือหัวใจล้มเหลว

บทสรุป

ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมีความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนจากการได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มากกว่าบุคคลทั่วไป ในด้านการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าช่วงอายุอื่น ทั้งการเสียชีวิตจากไวรัสไข้หวัดใหญ่และเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นโรคแทรกซ้อนจากการได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ยกตัวอย่าง ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเมื่อได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันจากการขาดเลือดหลังจากได้รับเชื้อถึง 6 เท่าภายใน 1 อาทิตย์ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหากได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อ¹⁰ ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนจากไวรัสไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ซึ่ง

ตามคำแนะนำของ CDC ปี 2023 แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไปหากไม่มีข้อห้าม และให้ฉีดเป็นประจำทุกปี นอกจากคำแนะนำของ CDC แล้ว guideline ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ESC guideline, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline ปี 2023, แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเรื้อรังปี พ.ศ. 2564 และแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาภาวะผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว พ.ศ.2562 แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจในทุกอายุฉีดวัคซีนเป็นประจำทุกปี เพื่อลด MACE และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเสียชีวิตโดยรวม ด้านความแตกต่างของขนาดวัคซีน ผลการศึกษาพบว่า ขนาดยาที่แตกต่างกันอัตราการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างกัน แต่วัคซีนชนิดขนาดสูง สามารถลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากไข้หวัดใหญ่หรือปอดอักเสบและช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้สูงอายุได้ดีกว่า

References

1. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol* 2021;93(8):4638-4646. (doi: 10.1002/jmv.26990)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. 2023. (Accessed on Dec. 16, 2023, at <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>)
3. Hall E. Influenza. 2021. (Accessed on Dec. 16, 2023, at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>)
4. Department of disease control. Influenza, Flu. 2019. (Accessed on Dec. 16, 2023, at https://ddc.moph.go.th/disease_detail.php?d=13) (In Thai)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Past seasons estimated influenza disease burden. 2022. (Accessed on Sep. 21, 2023, at <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/past-seasons.html>)
6. Yasopa A. Influenza situation reports in Thailand 2024, weekly updates (24– 30 December 2023). 2023. (Accessed on Feb. 5, 2024, at https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor2/files/DOE_flu_52.2566.pdf)
7. Skaarup KG, Modin D, Nielsen L, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl* 2023;25(Suppl A):A5–A11. (doi: 10.1093/eurheartj/suac117)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Flu Symptoms & Complications. 2022. (Accessed on Sep. 17, 2023, at <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm>)
9. Barusru S. Role of matrix metalloproteinases and its expression in cancers. *J Health Res* 2007;21(3):239-249. (in Thai)
10. Gutiérrez-Spillari L, Palma M G, Aceituno-Melgar J. Obesity, cardiovascular disease, and influenza: How are they connected?. *Curr Trop Med Rep* 2020;7(3):92-97. (doi: 10.1007/s40475-020-00207-0)
11. Centers for Disease Control and Prevention. Who needs a flu vaccine. 2023. (Accessed on Sep. 14, 2023, at <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccinations.htm>)
12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;ehad191.
13. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2023;148(9):e9-e119.
14. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Thai chronic coronary syndromes guidelines 2021. 2021. (Accessed on Dec. 14, 2023, at http://www.thaiheart.org/images/introc_1646981507/Thai%20Chronic%20Coronary%20Syndromes%20Guidelines%202021.pdf) (In Thai).
15. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 heart failure guideline. 2019. (Accessed on Dec. 14, 2023, at http://www.thaiheart.org/images/column_1291454908/2019%20HFCT%20Heart%20Failure%20Guideline%20Thai%20Version.pdf) (In Thai)
16. Department of disease control. Guidelines for operating the seasonal influenza vaccine service in 2023. 2023. (Accessed on Dec. 16, 2023, at <https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor2/dcd/files/1405220230405034434.pdf>) (In Thai)
17. Lee Kr, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh SH, Ko KD. Effect of influenza vaccination on risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2017;48(3-4):103-110. (doi: 10.1159/000478017)
18. Loetthiraphan S. Medication for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention. *J Med Health Sci* 2020;27(1):147-159. (In Thai)
19. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and influenza vaccine: A review. *J Midwifery Womens Health* 2021;66(1):45–53. (doi: 10.1111/jmwh.13203)
20. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2019;68(3):1–21.
21. Sanofi. FDA approves Fluzone® High-Dose Quadrivalent (Influenza Vaccine) for adults 65 years of age and older. 2019. (Accessed on Sep. 14, 2023, at <https://www.news.sanofi.us/2019-11-04-FDA-approves-Fluzone-R-High-Dose-Quadrivalent-Influenza-Vaccine-for-adults-65-years-of-age-and-older>)
22. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023 southern hemisphere influenza season. 2023. (Accessed on Dec. 17, 2023, at <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-southern-hemisphere-influenza-season>)
23. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season. 2023. (Accessed on Dec. 17, 2023, at <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season>)
24. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. 2023. (Accessed on Dec. 17, 2023, at <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season>)
25. Thai Health Information Standards Development Center. Influenza. 2023. (Accessed on Dec. 17, 2023, at [https://tmt.this.or.th/TMTBrowser.dll/t6hUNasZaugZ8nKN-10Fqx/\\$/](https://tmt.this.or.th/TMTBrowser.dll/t6hUNasZaugZ8nKN-10Fqx/$/)) (In Thai)
26. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: A Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021;144(18):1476-1484. (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042)
27. Loeb M, Dokainish H, Dans A, et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): Rationale and design. *Am Heart J* 2019;212:36-44. (doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.009)
28. Loeb M, Roy A, Dokainish A, et al. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2022;10(12):e1835–1844.
29. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32(14):1730-1735. (doi: 10.1093/eurheartj/ehr004)
30. Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular

disease: A randomized clinical trial. JAMA 2021;325(1):39-49. (doi: 10.1001/jama.2020.23649)

feasibility trial of influenza vaccines. NEJM Evid 2023;2(2):1-11. (doi: 10.1056/EVIDoa2200206)

31. Johansen ND, Modin D, Nealon J, et al. A pragmatic randomized