

UČINCI STATINA U SEPSI I AKUTNOM UPALNOM ODGOVORU

IVAN GORNIK

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb,
Centar za hitnu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

Statini, inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze, temelj su liječenja hiperkolesterolemije u kardiovaskularnih bolesnika. Osim učinka na sintezu kolesterola, imaju brojne druge učinke. Pleiotropni učinci statina su protu-upalni, imunomodulatorni, antioksidantni, antitrombotski i endotel-stabilizirajući. Svi spomenuti učinci mogli bi imati povoljne posljedice tijekom sistemskog odgovora na infekciju, tj. u sepsi, ali i u drugim sistemskim upalnim stanjima. Dan je pregled farmakoloških učinaka statina i pregled studija koje su ispitivale učinke statina u akutnom upalnom odgovoru i sepsi.

Ključne riječi: statini, sepsa, akutni upalni odgovor, imunomodulacija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Centar za hitnu medicinu
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/2367478; faks: 01/2367478
E-pošta: ivan.gornik@gmail.com

UVOD

Sepsa, sindrom sistemskog upalnog odgovora na infekciju je među vodećim uzrocima smrti u zapadnom svijetu (1, 2). Više od 500 000 bolesnika razvije sepsu svake godine u Europi, a smrtnost sepse je vrlo visoka: 30-50 %, viša u starijim dobnim skupinama. Dva su čimbenika presudna za pozitivan ishod sepse: rana dijagnoza i identifikacija uzročnika; osim antimikrobnog liječenja, bitne su sastavnice liječenja sepse hemodinamsko praćenje radi adekvatne nadoknade tekućine, inotropne terapije i terapije vazopresorima. Usprkos, ponajviše tehnološkom napretku (razvoj dijagnostičkih metoda, hemodinamskog monitoringa, mehaničke ventilacije i dr.) i velikom broju znanstvenih i stručnih radova, smrtnost sepse ostajala je godinama visoka što je potaknulo osnivanje *Surviving Sepsis Campaign*, kampanje za smanjenje smrtnosti teške sepse i septičkog šoka čija su osnova bile Smjernice za liječenje (3). Ambiciozni plan smanjenja smrtnosti za četvrtinu u pet godina nije ostvaren, neke od

preporučivanih metoda postale su upitne ili su napuštene, ali postignuti su pozitivni rezultati u poboljšanoj razumijevanja i zbrinjavanja sepse (4).

Statini, inhibitori hidroksimetilglutaril Koenzim A reduktaze, temeljni su lijekovi u liječenju hiperlipidemije i prva linija u smanjivanju rizika ateroskleroze i kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Pozitivni učinci statina ponajprije se temelje na inhibiciji sinteze endogenog kolesterola što smanjuje ukupni kolesterol u krvi (učinci ovisni o lipidima). Međutim, u posljednja dva desetljeća ustanovljeno je da pozitivni učinci statina ne ovise samo o učinku na lipide te da statini imaju i učinke neovisne o lipidima, odnosno pleiotropne učinke: protu-upalne, imunomodulacijske, antioksidantne, antitrombotske i endotel-stabilizirajuće učinke. Sindrom sepse uključuje poremećaje funkcije na svim spomenutim razinama pa je teorijski jasna osnova pozitivnog učinka statina u sepsi. U zadnje je vrijeme o toj temi objavljen i veći broj radova, ali statini još nisu opće prihvaćeni u terapiji sepse.

PATOFIZIOLOŠKA OSNOVA UČINAKA STATINA U SEPSI

U sepsi dolazi do aktivacije kaskade upalnih medijatora s otpuštanjem velike količine citokina u cirkulaciju, što dovodi do hiperaktivacije makrofaga i endotelnih stanica. Oni pak otpuštaju nove velike količine citokina pojačavajući upalni odgovor. Statini mijenjaju ekspresiju različitih citokina, što može dovesti do smanjenja ukupnog otpuštanja statina prekidajući krug aktivacije stanica i otpuštanja novih medijatora. Slijedi pregled potencijalno pozitivnih učinaka statina koji bi mogli dovesti do smanjenja ukupnog sistemskog upalnog odgovora (5-7).

Cirkulirajući citokini u jetri stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) koji je već dugo prihvaćen kao nespecifični biljeg upale. CRP sudjeluje u interakcijama endotelnih stanica, aktivaciji komplementa i koagulacijskoj kaskadi (inducira sintezu tkivnog faktora), što povećava stvaranje tromba u mikrocirkulaciji. Smanjivanje citokinskog odgovora dovodi i do snižavanja CRP-a, što barem teorijski može dovesti do pozitivnih patofizioloških i kliničkih učinaka.

Statini utječu i na adheziju leukocita na aktivirane endotelne površine na mjestima infekcije ili oštećenja tkiva. Statini se direktno vežu na adhezijske proteine LFA1 (*Leukocyte Function Antigen*) na površini leukocita sprječavajući interakciju s ICAM-1 receptorima na endotelu, time inhibirajući adheziju i ekstravazaciju leukocita. Statini osim toga smanjuju sintezu kemotatraktanata. Oba ova fenomena dovode do snižavanja količine upalnih stanica u tijelu. Također, statini imaju i povoljne učinke na T-limfocite: inhibiraju Th-1 limfocite koji imaju protuupalne učinke, a stimuliraju Th-2 limfocite koji imaju protuupalne učinke. Učinak statina na T-stanični upalni odgovor je protuupalni.

Sistemske upalne odgovore u sepsi ima prokoagulantne učinke na više razina. Između ostalog, dovodi do smanjivanja sinteze trombomodulina i aktivacije sinteze tkivnog faktora na endotelu što dovodi do endotelne disfunkcije i potiče trombozu. Statini povišuju sintezu trombomodulina na endotelu i smanjuju sintezu tkivnog faktora što smanjuje proizvodnju trombina. Povećana razina trombomodulina može se vezati za trombin i potječe aktivaciju proteina C. Ova aktivacija zapravo aktivira intrinzičku antikoagulantnu kaskadu. Statini stoga imaju potencijal umanjivanja prokoagulantnih učinaka u sepsi (sl. 1).

Sl. 1. Mjesta djelovanja statina u upalnom odgovoru (tamniji krugovi). Preuzeto s <http://itgnewblog1wallpaperblog.blogspot.hr/2012/10/statins.html>.

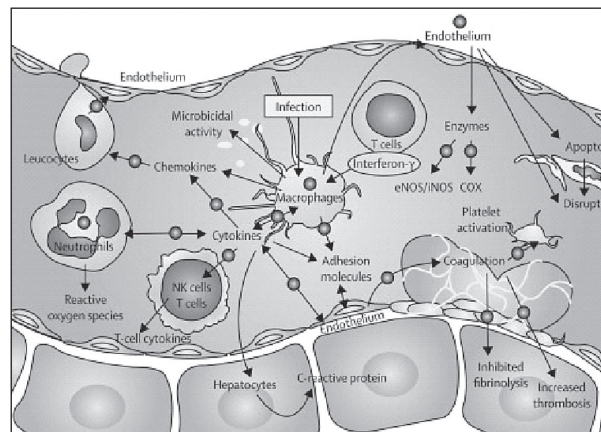
U sindromu sepse dolazi do porasta aktivnosti inducibilne NOS - sintetaze dušičnog oksida (NO) što dovodi to hiperprodukcije NO koji uzrokuje pretjeranu vazodilataciju, smanjenje sistemske vaskularne rezistencije i povećanje kapilarnog gubitka tekućine. Statini moduliraju aktivnost NOS i time moduliraju sintezu i koncentraciju NO. Smanjuju ekspresiju inducibilne NOS i povećavaju ekspresiju stanične konstitutivne NOS. Vrlo je važna ova selektivnost u inhibiciji NOS jer neselektivna inhibicija dovodi do povećanja mortaliteta u sepsi, a smanjenje omjera inducibilne i konstitutivne NOS može imati povoljne učinke.

Razina slobodnih kisikovih radikala povećana je u sepsi, a oksidativni stres ima važnu patofiziološku ulogu i povezan je s mortalitetom i morbiditetom bolesnika sa zatajavanjem organa zbog sistemskog odgovora na infekciju. Statini inhibiraju produkciju statina u monocitima inaktivacijom NADPH oksidaze, jednog od najvažnijih enzima u produkciji slobodnih kisikovih radikala u sepsi.

STUDIJE UČINAKA STATINA U SEPSI

Objavljen je veći broj radova koji su ispitivali učinke statina u sepsi. Najveći je broj retrospektivnih radova iz jednog centra koji imaju dvojni dizajn i male brojeve uključenih bolesnika, posebno onih koji su uzimali statine. Rezultati su ipak uglavnom slični i podupiru teorijske mogućnosti pozitivnog djelovanja statina u sepsi.

Liappis i sur. proveli su retrospektivnu studiju u jednom centru i usporedili mortalitet i kliničke nalaze u bolesnika koji su uzimali statine i bolesnika koji nisu uzimali statine u vrijeme bakterijemije (8). Od 388 bolesnika 35 je uzimalo statin. Ustanovljena je značajno manja ukupna stopa smrtnosti u skupini bolesnika koji su uzimali statine (6 %) u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali statine (28 %). Također, mortalitet



pripisiv infekciji bio je manji u grupi bolesnika koji su uzimali statine (3 % u usporedbi 20 %). Zaključeno je da statini mogu biti korisni u liječenju infekcija, ali da su za potvrdu potrebne prospektivne studije.

Slična retrospektivna monocentrična studija Krugera i sur. (9) uspoređivala je mortalitet bolesnika s bakterijemijom ovisno o uzimanju statina. Uključeno je bilo 438 bolesnika od kojih su 66 uzimali statin kod prijma. Bolesnici sa statinom imali su značajno manju bolničku smrtnost (10,6 % u usporedbi sa 23,1 %) i smrtnost pripisivu bakterijemiji (6,1 % u usporedbi sa 18,3 %). Najveća je korist zabilježena u skupini bolesnika koji su nastavili uzimati statin nakon prijma u bolnicu. Zaključeno je da statini mogu biti povezani sa značajnim poboljšanjem preživljavanja bakterijemije i da su potrebne daljnje studije za evaluaciju njihove uloge u intenzivnih bolesnika. Mane obih navedenih retrospektivnih studija su mali broj bolesnika koji su uzimali statine i svi nedostaci retrospektivnih studija, ponajviše nebalansirane karakteristike bolesnika u obje skupine.

Fernandez i sur. su u retrospektivnoj studiji u jednom centru uključili 438 bolesnika, a osim uspoređivanja mortaliteta ispitivali su i mogućnost da statini imaju protektivnu ulogu protiv infekcija u jedinici intenzivnog liječenja. Prije prijma u intenzivne jedinice 38 bolesnika primalo je statin, a 400 nije. Manja incidencija infekcija u skupini bolesnika sa statinom (29 % u usporedbi sa 38 %) nije bila statistički značajna. Suprotno ranijim studijama, mortalitet je bio viši u skupini bolesnika koji su uzimali statin, ali u toj je skupini bila bolest teža (APACHE II skor 39,5 % vs. 35,8 %) i do bolesnika viša (72 vs. 62 godine).

Prospektivna, opservacijska studija u jednom centru provedena od Almoga i suradnika ispitivala je mogućnost da se teška sepsa razvija manje učestalo u bolesnika koji uzimaju statine i da takva protektivna uloga smanjuje incidenciju prijmovu u intenzivne jedinice (8). Od ukupno 361 bolesnika 82 je uzimalo statin najmanje mjesec dana prije hospitalizacije. Teška sepsa razvila se u 2,4 % bolesnika koji su uzimali statine i u 19 % koji nisu uzimali statine. Također, incidencija prijmovu u intenzivne jedinice u statinskoj skupini (3,7 %) bila je značajno manja nego u bolesnika bez statina (12,2 %). Zaključeno je da bi uzimanje statina prije hospitalizacije moglo smanjivati rizik teške sepse, ali da su za potvrdu potrebne dalje prospektivne kontrolirane studije.

Provedene su i dvije velike retrospektivne kohortne populacijske studije koje su uključivale veći broj bolesnika. Thomsen i sur. (9) uključili su 5 353 bolesnika i ispitivali mortalitet od bakterijemije u bolesnika sa statinom (176 bolesnika) i u skupini bez statina (5177

bolesnika). Razlika u mortalitetu nije zabilježena u prvih 30 dana nakon bakterijemije, ali od 30. do 180. dana u statinskoj skupini zabilježena je značajno niža razina mortaliteta. Zaključeno je da bi statini mogli biti korisni u smanjivanju mortaliteta samo u dugo hospitaliziranih bolesnika.

Studija koja je do sada uključila najviše bolesnika bila je ona Hackmana i sur. (10) koji su uključili 69 168 bolesnika i ispitivali učinke na sepsu. I skupina bolesnika sa statinom i skupina bez statina imale su jednak broj (34 584) uključenih. Ustanovljena je značajno niža incidencija sepse u bolesnika koji su prije hospitalizacije uzimali statine. Također je uočena manja incidencija teške sepse i manji mortalitet od sepse u skupini bolesnika koji su uzimali statin. Učinak je bio jednak i u podskupinama bolesnika s kroničnim komorbiditetom (dijabetes, kronična renalna insuficijencija) i s anamnezom infekcija. Iako nije nađena razlika između skupina, dizajn studije (uparivanje bolesnika iz retrospektivno analizirane populacije) identificiran je kao najveći nedostatak studije.

Nedavno objavljena studija Al Harbija i sur. (11) koji su analizirali podatke o uzimanju statina iz dvije randomizirane kontrolirane studije s drugim ciljevima. Ukupno je bilo uključeno 763 bolesnika hospitaliziranih u intenzivnoj jedinici od kojih su 107 dobivali statine. Bolesnici sa statinima imali su veći komorbiditet i višu dob (68 vs. 49 godina) te viši APACHE II skor (27 vs. 23) pri uključanju. Multivarijatna analiza pokazala je da statini imaju pozitivan učinak u smislu smanjenja bolničkog mortaliteta, posebno u bolesnika s dijabetesom, starijih bolesnika, većom težinom bolesti i drugim čimbenicima rizika. I ova studija ima dosta nedostataka, ponajprije zbog *post-hoc* dizajna.

Pokrenuto je više randomiziranih kontroliranih studija koje ispituju učinke statina u sepsi (12-15), a objavljeni su rezultati prve takve studije. Kruger i suradnici objavili su rezultate multicentrične randomizirane studije učinka atorvastatina u bolesnika s teškom sepsom (16). Bilo je uključeno 250 bolesnika, a 123 bolesnika dobivalo je statine. Ustanovljeno je da su bolesnici koji su uzimali statine prije hospitalizacije i bili randomizirani da dobivaju statine imali bolju prognozu. U studiji Patela i sur. (17) randomizirano je 100 bolesnika sa sepsom, 49 je dobivalo atorvastatin. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je dobivala atorvastatin imali su nižu incidenciju teške sepse, ali nije bilo značajne razlike u mortalitetu.

Zanimljivo je spomenuti i nedavno objavljenu studiju u kojoj su ispitivani učinci statina na tijek i ishod akutnog pankreatitisa (18). Bilo je uključeno više od tisuću bolesnika, oko desetine je uzimalo statine. Ustanovljeno je da je prethodno uzimanje statina imalo protek-

tivni učinak u slučaju razvoja akutnog pankreatitisa: niži mortalitet, nižu incidenciju teškog akutnog pankreatitisa, nižu stopu komplikacija. Akutni pankreatitis u patofiziologiji u velikoj mjeri ima akutni upalni odgovor i učinci statina na modulaciju upalnog odgovora, kao i u sindromu sepse, vjerojatno su odgovorni za ustanovljene razlike. Razumije se da još nema studija koje bi pružile definitivne dokaze.

ZAKLJUČAK

Statini osim učinaka na endogenu sintezu kolesterola i snižavanje ukupnog cirkulirajućeg te LDL kolesterola imaju i druge povoljne, tzv. nelipidne učinke koji mogu biti korisni u akutnom upalnom sindromu te dovoditi do snižavanja mortaliteta i morbiditeta u sindromu sepse.

Većina objavljenih radova koji su ispitivali učinke statina u sepsi su retrospektivni i obuhvatili su mali broj bolesnika. Rezultati za sada uglavnom ukazuju na pozitivne učinke statina u sepsi, posebno stoga što su bolesnici koji su dobivali statine najčešće bili pod većim rizikom zbog više dobi i komorbiditeta (koji je mogao biti i razlog propisivanja statina). Ipak, u doba medicine utemeljene na dokazima, potrebna je veća razina dokaza, odnosno potrebne su randomizirane kontrolirane studije. Pojavljuju se prvi rezultati randomiziranih studija koje su ispitivale učinak statina u sepsi i sigurno je da će razina dokaza u idućim godinama rasti.

U ovom trenutku, uzevši u obzir dosadašnje rezultate, svakako je važno nastaviti terapiju statinom koja je započeta prije prijma u bolnicu. Također bi bilo dobro što prije započeti terapiju statinom u bolesnika kod kojih postoji indikacija za statin prema uobičajenim kriterijima (hiperlipidemija). Za bolesnike s visokim rizikom zbog dobi, komorbiditeta ili težine bolesti mogla bi se ispitati terapija statinom kao adjuvantna terapija koja može značajno smanjiti mortalitet. Takva terapija može biti korisna, a zapravo nema općih kontraindikacija niti veći pripisivi rizik.

S obzirom na eru patofiziološkog liječenja u mnogim sferama medicine, opravdano je očekivati da doba upotrebe statina u sepsi tek dolazi.

L I T E R A T U R A

1. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 2009; 13: R28.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL i sur. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
3. Hicks P, Cooper DJ, Webb S i sur. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. An assessment by the Australian and New Zealand intensive care society. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 149-51.
4. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA i sur. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1036-43.
5. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 774-85.
6. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010; 25: 656 e7-22.
7. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 325-34.
8. Almog Y, Shefer A, Novack V i sur. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-5.
9. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP i sur. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1080-6.
10. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413-8.
11. Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 12.
12. Statins for the Early Treatment of Sepsis (SETS). clinical trials.gov identifier: NCT00528580. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528580?term=statin+sepsis&rank=1>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
13. Statin Therapy in the Treatment of Sepsis. clinical trials.gov identifier: NCT00676897. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676897?term=statin+sepsis&rank=2>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
14. Statins for Acutely Injured Lungs From Sepsis (SAILS). clinical trials.gov identifier: NCT00979121 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=statin+sepsis&rank=4>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
15. Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage (STASH) a Multicentre Randomised Controlled Clinical Trial. clinical trials.gov identifier: NCT00731627 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=statin+sepsis&rank=4>.

caltrials.gov/ct2/show?term=statin+sepsis&rank=7. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.

16. Kruger P, Bailey M, Bellomo R i sur. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 743-50.

17. Patel JM, Snaith C, Thickett DR i sur. Randomized do-

uble-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012; 16: R231.

18. Gornik I, Gasparovic V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vucelic B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis--a cohort study. *Pancreatology* 2013; 13: 196-200.

SUMMARY

THE EFFECTS OF STATINS IN SEPSIS AND ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE

I. GORNIK

*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Centre,
Department of Emergency Medicine, Zagreb, Croatia*

Statins, inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, are the mainstay of the treatment of hypercholesterolemia in patients with cardiovascular disease. Besides the effects on cholesterol synthesis, they also have other effects. Pleiotropic effects of statins have been noted as anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, anti-thrombotic and endothelium stabilizing. All the mentioned effects could have beneficial role in the systemic response to infection, i.e. sepsis, but also in other systemic inflammatory conditions. We give a review of pharmacological effects of statins and of trials investigating the effects of statins in acute inflammatory response and sepsis.

Key words: statins, sepsis, acute inflammatory response, immunomodulation