

Utjecaj prethodne terapije statinima na ishode pneumonije iz opće populacije

Marin RADMILOVIĆ¹, dr. med.
Marija SANTINI², doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zagreb

² Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

statini
pneumonija iz opće populacije
pneumonija
mortalitet

Key words

statins
community-acquired pneumonia
pneumonia
mortality

Primljeno: 2016–01–30

Received: 2016–01–30

Prihvaćeno: 2016–03–30

Accepted: 2016–03–30

Uvod

Pneumonija iz opće populacije jedan je od najvažnijih svjetskih uzroka morbiditeta i mortaliteta [1]. Postojećim terapijskim strategijama, oslonjenima na antimikrobnu terapiju i intenzivno liječenje, postignuta je značajna, ali ograničena redukcija mortaliteta [3–4]. Budući da je dio ostatnog mortaliteta izravna posljedica pretjeranog upalnog odgovora i posljedičnog višeorganskog oštećenja/zatajenja, dodatno se smanjenje mortaliteta očekuje od li-

Stručni rad

Pneumonija iz opće populacije značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta na svjetskoj razini. Postojeće terapijske strategije imaju svoje granice te se istražuju komplementarni pristupi usmjereni na modifikaciju upalnog i imunskog odgovora domaćina. Eksperimentalno dokazani protuupalni, imunomodulatorni i drugi potencijalno korisni učinci čine statine jednom od opcija. U ovom smo članku analizirali unutar PubMed-a objavljena istraživanja povezanosti prethodne uporabe statina s mortalitetom i drugim kliničkim ishodima pneumonije iz opće populacije. Pri analizi smo poseban naglasak stavili na procjenu kontrole mogućih čimbenika posredne povezanosti. Pronašli smo 16 istraživanja (14 kohortnih i dva dizajna slučaj-kontrola), od čega je 12 zaključivalo o povoljnom učinku statina na redukciju mortaliteta kod pneumonije, dok su četiri negirala stvarnu povezanost istaknuvši učinak zdravog korisnika kao alternativno objašnjenje. Iako metodološka heterogenost analiziranih istraživanja i otvorena pitanja kontrole čimbenika posredne povezanosti sprječavaju donošenje konačnog zaključka, postojeća literatura nudi dovoljno poticaja i podataka za kvalitetan pristup budućim istraživanjima.

Impact of prior statin therapy on community-acquired pneumonia outcomes

Professional paper

Community-acquired pneumonia represents a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Current therapeutic strategies have their limits, and complementary strategies focused on modifying the host's inflammatory and immune response are being investigated. Because of their anti-inflammatory, immunomodulatory and other potentially beneficial effects, statins are often proposed as a possible solution. We searched the PubMed for literature examining the effect of previous statin treatment on mortality and other clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia. Our analysis focused on how each study controlled for potential confounders. We identified 16 studies (14 cohort and two case-control), of which 12 associated prior statin use with mortality reduction, while four denied any real association and offered healthy user effect as an alternative explanation. Although methodological heterogeneity of these studies and unresolved confounding issues disallow any final conclusion, we feel that enough quality information has been provided to warrant and guide future studies.

jekova koji mogu modulirati imunološki odgovor domaćina.

U tom svjetlu istražuju se i statini, koji bi mogli djelovati putem višestrukih imunomodulatornih mehanizama [5–8], utjecaja na hemodinamiku, koagulaciju i trombogenezu [8, 9, 10], a moguće i izravnim antimikrobnim učinkom [11]. Osim toga, različita su istraživanja pokazala povećanu incidenciju koronarnih zbivanja kod pacijenata s pneumonijom [12] i drugim akutnim infekcijama

[13], otvarajući mogućnost koristi i od primarnog, kardio-protektivnog djelovanja statina. Štoviše, posljednje bi moglo biti vrlo značajno budući da je kod pacijenata s pneumonijom iz opće populacije više od polovice ukupne i četvrtine rane smrtnosti (unutar 30 dana od dijagnoze) povezano s komorbiditetima [14], među kojima su česte kardiovaskularne bolesti.

Tijekom posljednjeg desetljeća objavljen je veći broj istraživanja učinka statina na incidenciju i ishode raznih infekcija, uključujući i pneumoniju. Ova su istraživanja uglavnom opservacijska, metodološki heterogena, a njihovi rezultati kontradiktorni. Donošenje zaključaka stoga je ograničeno, prvenstveno problemima kontrole mogućih čimbenika posredne povezanosti. Najznačajniji takvi čimbenici su razlike u komorbiditetima između korisnika i nekorisnika statina, povezanost preventivnog uzimanja statina s načelno zdravijim životnim stilom (tzv. učinak zdravog korisnika), razlike u terapiji pneumonije i razlike u težini same bolesti. Kako bismo ostvarili što bolji uvid u do sada objavljena istraživanja odlučili smo napraviti njihov sustavni pregled s naglašenim osvrtom na provedenu kontrolu navedenih čimbenika.

Metode

Proveli smo sustavni pregled istraživanja vezanih uz utjecaj prethodne terapije statinima na ishode pneumonije iz opće populacije. Zaključno s 10. studenoga 2015., pretražili smo PubMed kombinacijom pojmova *statin** AND *pneumonia*, ograničivši rezultate na humana istraživanja i engleski jezik.

Za analizu su izabrana sva istraživanja na odraslim ispitanicima s pneumonijom iz opće populacije koji su neposredno prije postavljanja dijagnoze pneumonije primali bilo koji statin, u bilo kojoj dozi, kroz bilo koji vremenski period. Zbog prikupljanja većeg broja istraživanja, nastavak terapije nakon dijagnoze nije postavljen kao uvjet. Uključena su i istraživanja u kojima slučajevi pneumonije nisu strogo definirani kao pneumonija iz opće populacije, ali u kojima je pretpostavljen najveći udio istih. Gledajući definiciju ishoda, u obzir smo uzeli ona istraživanja u kojima je promatran mortalitet, kako god definiran. Dokumentirali smo i druge ishode gdje su bili navedeni.

S obzirom na opservacijsku narav većine dostupnih istraživanja i njoj inherentna metodološka ograničenja, kao i s obzirom na heterogenost istraživanja po pitanju definicije ispitanika, uporabe statina, same pneumonije, ishoda, a ponajviše po pitanju kontrole čimbenika posredne povezanosti, nismo proveli formalnu statističku obradu u vidu meta-analize. Rezultat takve analize i dalje bi ostao opterećen navedenim nesigurnostima, pa smo umjesto toga proveli kvalitativnu usporedbu vjerodostojnosti i pouzdanosti rezultata pojedinih istraživanja.

Osobito smo pozornost posvetili postupcima kontrole čimbenika posredne povezanosti. U svrhu jasnije rasprave, čimbenike smo kategorizirali u skupinu komorbiditeta, skupinu tzv. učinka zdravog korisnika, skupinu razlika u terapiji pneumonije i skupinu koja bi odražavala težinu same pneumonije. Za svako smo istraživanje zabilježili kontrolirane varijable. Kako je jedna od poželjnih metoda kontrole takvih varijabli korištenje skora sklonosti (engl. *propensity score*), zabilježili smo i uporabu istog. Ovakvu kategorizaciju i važnost navedenih čimbenika detaljnije smo objasnili u raspravi.

Osim kontrolom navedenih varijabli, vjerodostojnost zaključaka pojedinih istraživanja dodatno je potkrijepljena ili oslabljena različitim kontrolnim analizama i argumentima koje smo također dokumentirali u ovom pregledu.

Nakon pomnog analiziranja članaka formirali smo tablicu za prikaz osnovnih podataka o istraživanjima (Tablica 1) i tablicu za prikaz provedenih kontrolnih postupaka (Tablica 2).

Rezultati

Pronašli smo 16 istraživanja koja su zadovoljila postavljene kriterije, od čega 14 kohortnih (četiri prospektivna [15 – 18] i 10 retrospektivnih [19 – 28]) te dva dizajna slučaj-kontrola [29, 30]. U kohortnim istraživanjima praćeno je od 347 do 29 900 oboljelih od pneumonije, dok je u slučaj-kontrola istraživanjima uključeno 6 091 te 54 533 ispitanika. Istraživanja su objavljena između 2005. i 2014. god., a obuhvaćaju vremenske periode od dvije do dvanaest godina. Detaljan prikaz istraživanja i njihovih rezultata dan je u Tablici 1.

Definicije mortaliteta varirale su među istraživanjima. Ovdje smo ih, preglednosti radi, grupirali kao "kratkoročni" i "dugoročni" mortalitet. Deset istraživanja je kao konačni ishod promatralo samo kratkoročni mortalitet (30-dnevni mortalitet [16, 19, 20, 23, 25, 29]; unutarbolnički mortalitet [28, 30]; mortalitet unutar 7, 14, 20 i 30 dana [26]; 48-satni i 30-dnevni mortalitet [18]), dva i kratkoročni i dugoročni (30-dnevni i 90-dnevni [21]; 30-dnevni i mortalitet tijekom vremena praćenja čiji je median iznosio 2,8 godina [22]), a tri samo dugoročni mortalitet (90-dnevni [17, 27]; 6-mjesečni [24]). Jedno istraživanje promatralo je složenu mjeru sastavljenu od unutarbolničkog mortaliteta i prijma u JIL, uključujući o nepostojanju koristi statina (autori navode kako statini nisu pokazali korist ni kad su se dvije sastavnice ishoda razmatrale zasebno) [15]. Sveukupno 12 istraživanja zaključilo je o povoljnom učinku statina, odnosno redukciji mortaliteta [16, 19, 24 – 30], dok su četiri istraživanja negirala postojanje stvarne povezanosti [15, 17, 18, 23]. Ako detaljnije analiziramo rezultate prema spomenutoj podjeli na kratkoročni i dugoročni mortalitet, kratkoročno 10 od 13, a dugoročno četiri od pet istraživanja pokazalo je povoljan učinak statina.

Tablica 1. Karakteristike i rezultati istraživanja**Table 1.** Characteristics and research results

Istraživanje/ Research	Dizajn/ Design	Ispitivana populacija (broj); Uspoređene grupe po uporabi statina Study population (number)/ Compared groups according to statin use	Promatrani ishodi/ Observed outcomes	Rezultati ^a (95% CI)/ Results ^a (95% CI)	Zaključak/ Conclusion
Mortensen (2005) [26]	RK	CAP, hospitalizirani (787) 110 korisnika /nekorisnici	30-dnevni mortalitet:	AOR 0,36 (0,14–0,92)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim 30-dnevnim mortalitetom kod pacijenata hospitaliziranih s CAP
Majumdar (2006) [26]	PK	CAP, hospitalizirani (3 415) 325 korisnika /nekorisnici	unutarbolnička smrt ili prijam u JIL	AOR 1,10 (0,76–1,60), p=0,61 odvojenim razmatranjem mortaliteta ili prijma u JIL također nije nađena povezanost	Prethodna i nastavljena uporaba statina nije povezana sa smanjenjem unutarbolničkog mortaliteta ili potrebe prijma u JIL kod pacijenata hospitaliziranih s CAP
Schlienger (2007) [26]	SK	opća populacija (1 253 slučajeva – dg pneumonije) (4 838 kontrola – bez dg pneumonije) trenutni korisnici donedavni korisnici bivši korisnici /nekorisnici	1) razvoj pneumonije bez potrebe za hospitalizacijom 2) hospitalizacija zbog pneumonije s preživljenjem 3) smrt od pneumonije ili unutar 30 dana od dijagnoze pneumonije	AOR kod trenutnih korisnika statina: 1)+2)+3) 0,71 (0,56–0,89), p=0,003 2)+3) 0,63 (0,46–0,88), p=0,006 1) 0,84 (0,61–1,17), p=0,30 2) 0,73 (0,50–1,08), p=0,12 3) 0,47 (0,25–0,88), p=0,02	Uporaba statina povezana je sa smanjenjem rizika od razvoja pneumonije, pogotovo od razvoja pneumonije sa smrtnim ishodom
Frost (2007) [26]	SK	opća populacija s dg nespecificirane pneumonije ili influenza (ICD-9-CM 486-487) (397 slučajeva – umrli u bolnici) (54 136 kontrola – preživjeli bolnički i izvanbolnički pacijenti) korisnici umjerenih doza (≥4mg/d) korisnici niskih doza (<4mg/d) /nekorisnici	smrt (unutarbolnička) od nespecificirane pneumonije/influenca	korisnici umjerenih doza AOR 0,62 (0,43–0,91), p<0,05 korisnici niskih doza AOR 0,26 (0,04–2,13)	Među oboljelima od nespecificirane pneumonije ili influenza prethodni korisnici umjerenih doza statina imaju manji rizik smrti u odnosu na nekorisnike statina
Mortensen (2008) [26]	RK	CAP, hospitalizirani (8 652) 1 567 korisnika /nekorisnici	30-dnevni mortalitet	cijela kohorta AOR 0,54 (0,42–0,70) podgrupa u sezoni influenza AOR 0,52 (0,38–0,73)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim 30-dnevnim mortalitetom kod pacijenata dobi ≥ 65 god. hospitaliziranih s CAP
Thomsen (2008) [26]	RK	pneumonija, hospitalizirani (29 900) 1 372 trenutna korisnika 144 bivša korisnika /nekorisnici	1) 30-dnevni mortalitet 2) 90-dnevni mortalitet 3) plućne komplikacije (pleuralna efuzija, plućni apsces, empijem, ARDS) 4) bakterijemija	1) AMRR 0.69 (0.58–0.82), p<0.01 2) AMRR 0.75 (0.65–0.86), p<0.01 3) ARR 0.69 (0.42–1.14) 4) ARR 1.07 (0.69–1.67)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim mortalitetom kod pacijenata hospitaliziranih s pneumonijom

nast. Tablica 1. Karakteristike i rezultati istraživanja

cont. Table 1. Characteristics and research results

Istraživanje/ Research	Dizajn/ Design	Ispitivana populacija (broj); Uspoređene grupe po uporabi statina Study population (number)/Compared groups according to statin use	Promatrani ishodi/ Observed outcomes	Rezultati ^a (95% CI)/ Results ^a (95% CI)	Zaključak/ Conclusion
Chalmers (2008) [26]	PK	CAP, hospitalizirani (1 007) 257 korisnika /nekorisnici	1) 30-dnevni mortalitet 2) potreba za mehaničkom ventilacijom ili inotropnom podrškom 3) razvoj komplicirane pneumonije (pleuralna efuzija,empijem) 4) CRP pri prijmu 5) izostanak pada CRP-a za $\geq 50\%$ četvrtog dana hospitalizacije	1) AOR 0,46 (0,25–0,85), $p=0,01$ 2) AOR 0,93 (0,49–1,76), $p=0,8$ 3) AOR 0,44 (0,25–0,79), $p=0,006$ 4) medijan 119mg/L (IQR 46–215) prema 182mg/L (66–326), $p<0,0001$ 5) AOR 0,50 (0,27–0,92), $p=0,02$	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim markerima sistemske upale i boljim kliničkim ishodima kod pacijenata hospitaliziranih s CAP
Myles (2009) [26]	RK	opća populacija s dg pneumonije ili ALRI (3 681) 177 trenutnih korisnika 115 donedavnih korisnika 65 bivših korisnika /nekorisnici	1) 30-dnevni mortalitet nakon dijagnoze pneumonije ili ALRI 2) mortalitet bilo kojeg uzroka kroz cijelo vrijeme praćenja nakon navedene dijagnoze (medijan 2,8 godina)	1) trenutni korisnici: AHR 0,33 (0,19–0,58) donedavni korisnici: AHR 0,58 (0,34–0,99) 2) trenutni korisnici: AHR 0,45 (0,32–0,62) donedavni korisnici: AHR 0,62 (0,43–0,89)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom nakon dijagnoze pneumonije
Kwong (2009) [26]	RK	opća populacija (2 240 638, od čega 13 027 hospitalizirano zbog pneumonije unutar sezone influence b, a 2205 umrlo nakon takve hospitalizacije) 1 120 319 korisnika /1 120 319 nekorisnika	1) hospitalizacija zbog pneumonije 2) 30-dnevni mortalitet po početku hospitalizacije zbog pneumonije 3) mortalitet bilo kojeg uzroka tijekom sezone influence	nakon uparivanja prema skoru sklonosti i prilagodbe prema mogućim čimbenicima posredne povezanosti: 1) AOR 0,97 (0,94–1,00) 2) AOR 0,90 (0,82–0,98) 3) AOR 0,91 (0,88–0,94) Nakon dodatnog isključenja višestrukih pojavljivanja pojedinaca kroz razne sezone influence: 1) AOR 0,98 (0,93–1,04) 2) AOR 1,01 (0,88–1,17) 3) AOR 0,95 (0,90–1,00)	Prethodna uporaba statina vjerojatno nema zaštitni učinak na morbiditet i mortalitet povezan s influencom. Uočena povezanost vjerojatno je posljedica učinka zdravog korisnika
Douglas (2011) [26]	RK	opća populacija s dg pneumonije (3774) 847 korisnika /nekorisnici	mortalitet bilo kojeg uzroka unutar 6 mjeseci od dijagnoze (isključujući datum dijagnoze)	AHR 0,67 (99%CI 0,49–0,91) (NNT=15)	Sveukupni mortalitet kroz 6 mjeseci nakon dijagnoze pneumonije niži je kod osoba koje su na terapiji statinima u trenutku dijagnoze
Yende (2011) [26]	PK	CAP, hospitalizirani (1 895) 426 prethodnih korisnika /nekorisnici (uspoređeno i 354 korisnika s nastavljenom unutarbolničkom uporabom u odnosu na sve ostale ispitanike)	1) 90-dnevni mortalitet 2) razvoj teške sepse 3) nalazi biomarkera kroz prvi tjedan hospitalizacije: markeri upale (TNF α , IL-6, IL-10), markeri koagulacije (aktivnost fIX, AT aktivnost, D-dimer, TAT kompleks, aktivnost PAI), ekspresija površinskih proteina limfocita	1) prethodna uporaba: AOR 0,90 (0,63–1,29), $p=0,57$ nastavljena uporaba: AOR 0,73 (0,47–1,13), $p=0,152$ prethodna uporaba: AOR 0,98 (0,71–1,36), $p=0,91$ nastavljena uporaba: AOR 0,97 (0,68–1,40), $p=0,89$ 3) samo za AT aktivnost je nađena statistički značajna, iako blaga razlika	Ni prethodna ni nastavljena terapija statinima nemaju zaštitni učinak na mortalitet ili razvoj teške sepse u pacijenata hospitaliziranih s CAP, kao ni učinak na ispitivane biomarkere
Mortensen (2012) [26] nastavlja se/ to be continued	RK	pneumonija ili influenza (ICD-9-CM 480-483, 485-487), hospitalizirani (22 996) – kao glavna dg ili uz respiratornu insuficijenciju ili sepsu	1) 30-dnevni mortalitet 2) invazivna mehanička ventilacija 3) trajanje hospitalizacije 4) uporaba vazopresora	prethodna uporaba statina: 1) AOR 0,74 (0,68–0,82), $p\leq 0,05$ 2) AOR 0,81 (0,70–0,94), $p\leq 0,05$ 3) IRR 0,79 (0,73–0,86), $p\leq 0,05$ 4) AOR 1,17 (0,94–1,4) 5) unutarbolnički nastavljena uporaba statina: 1) AOR 0,68 (0,59–0,78), $p\leq 0,05$ 2) AOR 0,68 (0,60–0,90), $p\leq 0,05$	Kod pacijenata dobi ≥ 65 g. hospitaliziranih s dijagnozom pneumonije, i prethodna i unutarbolnički nastavljena uporaba statina povezane su sa

nast. Tablica 1. Karakteristike i rezultati istraživanja**cont. Table 1.** Characteristics and research results

Istraživanje/ Research	Dizajn/ Design	Ispitivana populacija (broj); Uspoređene grupe po uporabi statina Study population (number)/ Compared groups according to statin use	Promatrani ishodi/ Observed outcomes	Rezultati ^a (95% CI)/ Results ^a (95% CI)	Zaključak/ Conclusion
nast./cont. Mortensen (2012) [26]	RK	11 498 korisnika statina, ACEI ili ARB (7 784 korisnika statina) /11 498 nekorisnika (uspoređeni i korisnici s nastavljenom unutarbolničkom uporabom u odnosu na ostale ispitanike)		... 3) IRR 0,77 (0,68–0,86), p<0,05 4) AOR 0,83 (0,65–1,03)	...smanjenim 30-dnevnim mortalitetom, smanjenom potrebom za mehaničkom ventilacijom i skraćenim trajanjem hospitalizacije
Di Yacovo (2013) [26]	PK	CAP kod pacijenata s dijabetesom, hospitalizirani (496) 157 korisnika statina /nekorisnici	1) 48-satni mortalitet 2) 30-dnevni mortalitet 3) Unutarbolničke uoimplikacije (srčane, metaboličke, nozokomialne infekcije), bakterijemija, prijam u JIL, trajanje i.v. terapije, trajanje hospitalizacije, vrijeme do kliničke stabilnosti	Provedena samo univarijatna analiza distribucije navedenih ishoda kod korisnika i nekorisnika statina 1) 3,2 % naprema 1,8 %, p=0,33 2) 7,7 % naprema 6,2 %, p=0,56 3) također bez razlika u distribuciji ijedne od varijabli	Kod osoba s dijabetesom hospitaliziranih zbog CAP korisnici statina ne pokazuju različite stope mortaliteta u odnosu na nekorisnike
Doshi (2013) [26]	RK	pneumokokna pneumonija, hospitalizirani (347) 90 korisnika statina /nekorisnici	1) 7-dnevni mortalitet 2) 14-dnevni mortalitet 3) 20-dnevni mortalitet 4) 30-dnevni mortalitet	1) AHR 0,28 (0,08–1,08), p=0,06 2) AHR 0,37 (0,14–0,96), p=0,04 3) AHR 0,32 (0,13–0,83), p=0,02 4) AHR 0,39 (0,16–0,92), p=0,03	Prethodna uporaba statina povezana je s većim preživljenjem kod pacijenata hospitaliziranih zbog pneumokokne pneumonije
Wu (2014) [26]	RK	pneumonija ili influenza (ICD-9-CM 480-483, 485-487), hospitalizirani (21 985) – kao glavna dg ili uz respiratornu insuficijenciju ili sepsu 5 301 korisnik statina /nekorisnici	1) 90-dnevni mortalitet 2) kardiovaskularni incident unutar 90 dana od hospitalizacije (infarkt miokarda, zatajivanje srca, aritmija)	1) AOR 0,70 (0,63–0,77), p<0,001 2) AOR 1,10 (0,99–1,20), p=0,06	Kod muškaraca dobi ≥ 65g. hospitaliziranih s dijagnozom pneumonije/influenice, prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim 90-dnevnim mortalitetom, ali ne i sa redukcijom broja kardiovaskularnih incidenata
Chung (2014) [26] nastavlja se/ to be continued	RK	pneumonija ili influenza (ICD-9-CM 480-483, 485-487), hospitalizirani (11 576) – kao glavna dg 2405 redovitih korisnika 489 neredovitih korisnika /nekorisnici	1) smrt (umutarbolnička i unutar 3 dana od otpusta iz bolnice) 2) prijam u JIL 3) akutna respiratorna insuficijencija 4) mehanička ventilacija	1) svi korisnici: AOR 0,77 (0,63–0,95), p<0,05 redoviti: AOR 0,71 (0,57–0,89), p<0,001 neredoviti: AOR 1,10 (0,75–1,63) 2) svi korisnici: AOR 0,83 (0,76–0,91), p<0,001 redoviti: AOR 0,83 (0,75–0,92), p<0,001 neredoviti: AOR 0,83 (0,68–1,01) 3) svi korisnici: AOR 0,86 (0,77–0,97), p<0,01 redoviti: AOR 0,86 (0,76–0,97), p<0,05 neredoviti: AOR 0,93 (0,73–1,19) 4) svi korisnici: AOR 0,88 (0,78–0,98), p<0,05 redoviti:	Kod pacijenata hospitaliziranih zbog pneumonije prethodna redovita uporaba statina povezana je s povoljnijim kliničkim ishodima, uključujući i smanjeni mortalitet

nast. Tablica 1. Karakteristike i rezultati istraživanja

cont. Table 1. Characteristics and research results

Istraživanje/ Research	Dizajn/ Design	Ispitivana populacija (broj); Uspoređene grupe po uporabi statina Study population (number)/ Compared groups according to statin use	Promatrani ishodi/ Observed outcomes	Rezultati ^a (95% CI)/ Results ^a (95% CI)	Zaključak/ Conclusion
nast./cont. Chung (2014) [26]				AOR 0,83 (0,73–0,94), p<0,01 neredoviti: AOR 1,12 (0,87–1,41)	

PK=prospektivno kohortno istraživanje; RK=retrospektivno kohortno istraživanje; SK=slučaj-kontrola istraživanje; CAP=community-acquired pneumonia (pneumonija iz opće populacije); JIL=jedinica intenzivnog liječenja; ARDS=akutni respiratorni distresni sindrom, AOR=prilagođeni omjer šansi; AHR=prilagođeni omjer hazarda; AM-RR=prilagođeni omjer stope mortaliteta; CI=interval pouzdanosti, CRP=C-reaktivni protein; TNF α =čimbenik nekroze tumora α ; IL-6=interleukin 6; IL-10=interleukin 10; f IX= faktor koagulacije IX; AT=antitrombin; TAT kompleks=trombin-antitrombin kompleks; PAI=inhibitor aktivatora plazminogena

a – Kako je u većini istraživanja provedena jedna ili više multivarijantnih i dodatnih analiza, naveli smo rezultate onih najvažnijih za izvod zaključka

b – Ovdje definicija ispitivane populacije proizlazi iz definicije ishoda

Tablica 2. Kontrola čimbenika posredne povezanosti i dodatni argumenti

Table 2. Control for potential confounders and additional arguments

Istraživanje/ Research	Mogući čimbenici posredne povezanosti kontrolirani u istraživanju ^a / Control for potential confounders in a research study ^a				PS ^c	Dodatni argumenti i analize ^{d,e} / Additional arguments and analysis ^{d,e}
	Komorbiditeti ^b / Comorbidities ^b	Učinak zdravog korisnika/ Healthy user effect	Razlike u terapiji pneumonije/ Differences in pneumonia treatment	Razlike u težini pneumonije/ Differences in pneumonia severity		
Mortensen (2005) [26]	8 bolesti/stanja	pušački status, alkoholizam, smještaj u ustanovi	antibiotici prema smjernicama, inicijalna doza antibiotika unutar 4 (8) sati, uzimanje hemokulture, procjena oksigenacije	PSI, prijam u JIL, prijam preko hitne službe	+	(+) Bivarijatno korist (granično statistički značajna), nakon prilagodbe korist (statistički značajna).
Majumdar (2006) [26]	8 bolesti/stanja, broj lijekova koje pacijent koristi	cijepljenost (gripa, pneumokok), pušački status, smještaj u ustanovi, samostalna pokretljivost, potreba za detaljnim terapijskim uputama, + drugo (navedeno)	izbor inicijalnog antibiotika	PSI, aspiracijska pneumonija, bakterijemija	+	(–) Bivarijatno moguća korist (nije statistički značajna), detaljnijim prilagodbama sa sve većim brojem varijabli učinka zdravog korisnika AOR prelazi u moguću štetu (nije statistički značajna). (–) Modeli koji su odvojeno razmatrali mortalitet i prijam u JIL također nisu pokazali korist statina.
Schlienger (2007) [26] nastavlja se/ to be continued	17 bolesti/stanja, prethodni oralni ili inhalacijski kortikosteroidi	cijepljenost (gripa ili pneumokok), pušački status, učestalost posjeta liječniku, BMI, 2 lijeka (fibrati, drugi hipolipemici)	antiviralna terapija	–	–	(+) Bivarijatno i multivarijatno statistički značajna korist kod trenutnih korisnika statina. (+) Donedavni i bivši korisnici statina nemaju statistički značajnu korist. (+) Korisnici fibrata ni u jednoj skupini nemaju statistički značajnu korist. (?) Suprotno pretpostavci učinka zdravog korisnika, prilagodba za učestalost posjeta liječniku u godini prije dijagnoze dodatno je smanjila, a ne povećala AOR (možda i nije najbolji marker

nast. Tablica 2. Kontrola čimbenika posredne povezanosti i dodatni argumenti

cont. Table 2. Control for potential confounders and additional arguments

Istraživanje/ Research	Mogući čimbenici posredne povezanosti kontrolirani u istraživanju ^a / Control for potential confounders in a research study ^a				PS ^c	Dodatni argumenti i analize ^{d,e} / Additional arguments and analysis ^{d,e}
	Komorbiditeti ^b / Comorbidities ^b	Učinak zdravog korisnika/ Healthy user effect	Razlike u terapiji pneumonije/Dif- ferences in pneu- monia treatment	Razlike u težini pneumonije/Dif- ferences in pneu- monia severity		
nast./cont. Schlienger (2007) [26]						... jer odražava i komorbiditete) (?) Zbog moguće nepreciznosti kontroliranja komorbiditeta binarnim varijablama, učinjena je podanaliza "zdravih" 402 slučaja i 1 555 kon- trole (bez komorbiditeta) pri čemu se izgubila statistička značajnost, ali su smjer i iznos pove- zanosti ostali slični.
Frost (2007) [26]	–	–	–	–	–	(+, ?) Statistički značajna korist u korisnika umjerenih doza, ali ne i u korisnika niskih doza. (+) Paralelno provedeno upareno kohortno is- traživanje (uz prilagodbu za CCI, broj lijekova i broj cijepljenja protiv gripe) nudi podudarne rezultate.
Mortensen (2008) [26]	CCI, broj lijekova prema tri klase (kardiovaskularni, dijabetički, kor- tikosteroidi)	VA means test (marker prihoda i korištenja gerija- trijskih klinika), bračni status	–	–	+	(+) Bivarijatno i multivarijatno značajna korist i za statine i za ACEI. (+) Kopreskripcija statina i ACEI pokazuje adi- tivan učinak. (+) Korištenje ne-statinskih hipolipemika nema učinka . (+) Podanalizom u sezoni gripe također značaj- na korist za statine. (+) VA zdravstveni sustav je za korisnike uglavnom besplatan, što umanjuje mogućnost socioekonomskih utjecaja.
Thomsen (2008) [26]	CCI, prethodni imunosupresivi	alkoholizam, so- cioekonomski čimbenici (bračni status, boravište prema broju stanovnika, vrsta bolnice), 3 lijeka (aspirin, ACEI, β-blokatori)	vrsta bolnice, prethodni antibi- otici	–	+	(+) Bivarijatna i različite multivarijatne analize pokazuju statistički značajnu korist statina. (+) Velik broj stratificiranih analiza dosljedno pokazuje ugl. značajnu korist statina (spol, dob, CCI skor, novi korisnici, stari korisnici, paci- jenti s indikacijom za statine, pacijenti s malignomom, bez malignoma, s bakterijemijom, bez bakterijemije, pneumonija kao primarna dijagnoza, pneumonija kao sekundarna dijagnoza). (+) Bivši korisnici ne pokazuju značajnu korist. (+) Kod korisnika manje komplikacija i niži CRP pri prijmu. (+) Analiza osjetljivosti za dobiveni AMRR 0,69 pokazuje da bi za objašnjenje cijelog učin- ka jednim neidentificiranim čimbenikom po- sredne povezanosti, ukoliko bi on imao preva- lenciju 20 % i učinak 50 %-tnog smanjenja 30- dnevnog mortaliteta, taj čimbenik morao biti 12,6 puta češći u korisnika nego u nekorisnika. (+) Univerzalni zdravstveni sustav u Danskoj umanjuje mogućnost socioekonomskih utjecaja. (+, ?) ACEI i niskodozni aspirin ne pokazuju učinak na 30-dnevni mortalitet, dok ga β-bloka- tori i NHL pokazuju. (+) ACEI, niskodozni aspirin i β-blokatori ne pokazuju učinak na plućne komplikacije. (+) Razlike u učinku pojedinih statina.
Chalmers (2008) [26] nastavlja se/ to be continued	7 bolesti/stanja	smještaj u usta- novi, 3 lijeka, (aspirin, ACEI, β-blokatori)	antibiotici prema smjernicama, prethodna upo- raba antibiotika	PSI, CURB	–	(+) Kod korisnika manje plućnih komplikacija (+) Kod korisnika niži CRP pri prijmu, uz nje- gov brži pad za vrijeme hospitalizacije (–) Potreba za mehaničkom ventilacijom ili ino-

nast. Tablica 2. Kontrola čimbenika posredne povezanosti i dodatni argumenti

cont. Table 2. Control for potential confounders and additional arguments

Istraživanje/ Research	Mogući čimbenici posredne povezanosti kontrolirani u istraživanju ^{a/} Control for potential confounders in a research study ^a				PS ^c	Dodatni argumenti i analize ^{d,e/} Additional arguments and analysis ^{d,e}
	Komorbiditeti ^{b/} Comorbidities ^b	Učinak zdravog korisnika/ Healthy user effect	Razlike u terapiji pneumonije/ Differences in pneumonia treatment	Razlike u težini pneumonije/ Differences in pneumonia severity		
nast./cont. Chalmers (2008) [26]						...tropnom podrškom podjednaka kod korisnika i nekorisnika (+) ACEI, niskodozni aspirin i β-blokatori ne pokazuju korist
Myles (2009) [26]	CCI	pušački status, Townsend Deprivation Score (socioekonomski status), 3 lijeka (ACEI, inhibitori protonske pumpe, antagonisti H ₂ receptora)	–	–	–	LRI uključen kao moguć blaži oblik pneumonije. (+) Bivarijatno i uz progresivno detaljnije prilagodbe dosljedna značajna korist za trenutne i donedavne korisnike. (+) Kod bivših korisnika nema značajne koristi. (+) Korištenje diuretika, blokatora kalcijevih kanala i nitrata ne pokazuje značajnu korist. (?) Korištenje ACEI pokazuje značajnu korist samo za kratkoročni mortalitet u trenutnih korisnika.
Kwong (2009) [26]	61 bolest/stanje, 29 lijekova, 24 postupka kao znak korištenja zdravstvenog sustava	svi cijepljeni protiv gripe, smještaj u ustanovi, prihodi, ruralna sredina, 29 lijekova, 24 postupka kao znak korištenja zdravstvenog sustava	–	–	+	Analiza specifičnosti rezultata provjeravanjem ishoda poput automobilskih nesreća (AOR 1,00). (+) Velik broj podanaliza (bivarijatno, prilagodba po skoru sklonosti i/ili dodatnim čimbenicima, unutar sezone gripe, izvan sezone gripe) pokazuje uglavnom blagu, ali statistički značajnu korist statina. (–) Isključivanjem višestruke pojave pojedinaca u uzorku povezanost se gubi (AOR 1,01, 95 % CI 0,88–1,17). (–) Stratificirane analize (prema susljednim sezonama gripe, slojevima skora sklonosti, spolu, dobi, broju hospitalizacija u zadnje tri godine, broju lijekova, prisutnosti komorbiditeta rizičnih za gripu i vrsti statina) nedosljedne, variraju od koristi do štete.
Douglas (2011) [26]	15 bolesti/stanja, 17 lijekova	pušački status, konzumacija alkohola, BMI, socioekonomski status, stopa posjeta liječniku, stopa propisivanja lijekova	–	–	+	Isti je set podataka već korišten u prethodnom istraživanju velikog broja korisnika statina [26], gdje je podacima o vaskularnim incidentima odgovarao nalazima randomiziranih kliničkih studija. (+) Različite multivarijatne analize, kao i po skoru sklonosti stratificirana analiza, dosljedno pokazuju korist statina. (+) Kod bivših korisnika nema značajne koristi. (+) Paralelno je za cijelu ispitivanu populaciju, a ne samo one s dijagnozom pneumonije, provedena analiza sveukupnog mortaliteta kroz vrijeme praćenja koja je pokazala značajnu korist statina (AHR 0,82), ali iznosom manju nego kod subpopulacije s pneumonijom (AHR 0,67).
Yende (2011) [26]	CCI, dijabetes, kronična srčana bolest, kronična resp. bolest, kronična dijaliza, ciroza	cijepljenost (gripa, pneumokok), pušački status, smještaj u vlastitom domu, zdravstveno osiguranje, funkcionalni status, aspirin, antikoagulansi	karakteristike bolnice, prethodna uporaba antibiotika, adekvatnost inicijalnog bolničkog antibiotika, u bolnici dani kortikosteroidi	PSI, APACHE III, SOFA, bakterijemija, prijam u JIL, mehanička ventilacija	–	(–) Prethodni korisnici i bivarijatno i uz prilagodbe bez značajne koristi po pitanju mortaliteta. (–) Korisnici koji su nastavili primati statine u bolnici bivarijatno i multivarijatno pokazuju značajnu korist po pitanju mortaliteta, ali se značajnost gubi nakon prilagodbe za skor sklonosti. (–) Ni jedna skupina korisnika ni bivarijatno ni uz prilagodbe nema značajnu korist po pitanju razvoja teške sepe. (–) U stratificiranoj analizi bolesnika sa sepsom nema razlike u mortalitetu između korisnika i nekorisnika. (–) Nema značajne razlike u biomarkerima između korisnika i nekorisnika (osim iznimno male za AT aktivnost).

nast. Tablica 2. Kontrola čimbenika posredne povezanosti i dodatni argumenti

cont. Table 2. Control for potential confounders and additional arguments

Istraživanje/ Research	Mogući čimbenici posredne povezanosti kontrolirani u istraživanju ^{a/} Control for potential confounders in a research study ^a				PS ^c	Dodatni argumenti i analize ^{d,e/} Additional arguments and analysis ^{d,e}
	Komorbiditeti ^{b/} Comorbidities ^b	Učinak zdravog korisnika/ Healthy user effect	Razlike u terapiji pneumonije/ Differences in pneumonia treatment	Razlike u težini pneumonije/ Differences in pneumonia severity		
Mortensen (2012) [26]	15 bolesti/stanja, broj lijekova prema tri klase (kardiovaskularni, dijabetički, lijekovi za resp. sustav), prethodna uporaba i.v. ili oralnih kortikosteroida	pušački status, zlorababa alkohola, zlorababa droga, bračni status	mjesto hospitalizacije (multicentrična studija, varijable dobivene klaster-skom analizom na temelju karakteristika uključenih centara), antibiotici prema smjernicama	prijam u JIL	+	(+) Multivarijatno korist i kod prethodne (neovisno o nastavku za vrijeme hospitalizacije) i kod unutarbolnički nastavljene uporabe statina u odnosu na mortalitet, potrebu za mehaničkom ventilacijom i trajanje hospitalizacije (?) Prethodna i nastavljena uporaba ACEI i ARB također povezane s redukcijom mortaliteta i trajanja hospitalizacije, ali ne i redukcijom potrebe za mehaničkom ventilacijom. (+) Analiza prethodne uporabe simvastatina (najučestalijeg statina u ispitanjivoj populaciji) prema prosječnoj dnevnoj dozi pokazuje trend izraženije redukcije 30-dnevnog mortaliteta s povećanjem doze, a povezanost je i statistički značajna: 1–19 mg (OR 0,78; 95 % CI 0,69–0,90), 20–39 mg (OR 0,75; 95 % CI 0,64–0,88), 40–59 mg (OR 0,75; 95 % CI 0,64–0,88), 60–80 mg (OR 0,63; 95 % CI 0,49–0,80). (+,?) Analiza 30-dnevnog mortaliteta kod pacijenata bez prethodne dijagnoze kardiovaskularne bolesti (n=9 722) pokazala korist za statine (OR 0,67; 95 % CI 0,58–0,77) i ARB, ali ne za ACEI (+,?) Analiza 30-dnevnog mortaliteta kod pacijenata s dijagnozom KOPB-a (n=12 677) pokazala korist za statine (OR 0,78; 95 % CI 0,69–0,88) i ACEI, ali ne i ARB
Di Yacovo (2013) [26]	–	–	–	–	–	Istraživanje utjecaja statina na kliničke ishode pneumonije kod dijabetičara bilo je ovdje od sporedne važnosti i provedene su samo univarijatne analize.
Doshi (2013) [26]	KOPB, dijabetes, koronarna bolest, kronična bubrežna bolest, jetrena bolest	zlorababa alkohola	–	PORT skor, bakterijemija, trajanje hospitalizacije	–	(+) Prethodna uporaba statina pokazuje korist usprkos tome što su korisnici stariji, imaju više komorbiditeta i viši PORT skor od nekorisnika (+) Iako je zlorababa alkohola bila učestalija kod nekorisnika (a može biti vezana uz viši mortalitet kod pneumokokne pneumonije), korist prethodne uporabe statina pokazana je i nakon prilagodbe prema zlorababi alkohola, kao i nakon analize ograničene na pacijente koji nisu zlorababili alkohol. (?) Terapija makrolidima (126 pacijenata) nije bila značajno povezana s rizikom smrti unutar 7, 14, 20 ili 30 dana, a vršna vrijednost mjere čak je ukazivala na veći mortalitet. Uz to su i korisnici statina koji su primali makrolide (32 pacijenta) imali tendenciju višeg mortaliteta od onih koji nisu, iako ne statistički značajan (14-dnevni: 12,5 % naprema 3,4 %, p=0,18)
Wu (2014) [26]	13 bolesti/stanja, broj lijekova prema tri klase (kardiovaskularni, dijabetički, lijekovi za resp. sustav), prethodna uporaba i.v. ili oralnih kortikosteroida	pušački status, zlorababa alkohola, zlorababa droga, VA priority status (marker socioek. statusa američkih vojnih veterana), bračni status	–	prijam u JIL, invazivna mehanička ventilacija, vazopresori (svo troje unutar 48 sati od prijma)	–	(+,?) Nakon multivarijatne analize statini, ACEI i ARB povezani sa smanjenim 90-dnevnim mortalitetom (–,?) Nakon multivarijatne analize ni statini, ni ACEI, ni ARB nisu pokazali povezanost s 90-dnevnom incidencijom kardiovaskularnih incidenata

nast. Tablica 2. Kontrola čimbenika posredne povezanosti i dodatni argumenti

cont. Table 2. Control for potential confounders and additional arguments

Istraživanje/ Research	Mogući čimbenici posredne povezanosti kontrolirani u istraživanju ^a / Control for potential confounders in a research study ^a				PS ^c	Dodatni argumenti i analize ^{d, e} / Additional arguments and analysis ^{d, e}
	Komorbiditeti ^b / Comorbidities ^b	Učinak zdravog korisnika/ Healthy user effect	Razlike u terapiji pneumonije/Dif- ferences in pneu- monia treatment	Razlike u težini pneumonije/Dif- ferences in pneu- monia severity		
Chung (2014) [26]	CCI	mjesečni prihodi, regija i urbanizir- anost mjesta stanovanja	karakteristike li- ječnika: dob, spol, specijaliza- cija (pulmologija/ intenzivna medi- cina ili ostalo), klasteriranje paci- jenata prema li- ječniku	–	+	Terapija statinima nastavljena tijekom hospita- lizacije kod svih korisnika. (+, ?) Analiza provedena podjelom korisnika statina na redovite (≥ 60 dana unutar 6 mjeseci prije dijagnoze) i neredovite (30–59 dana) pokazala korist samo kod redovitih korisnika, bez razlike između neredovitih i nekorisnika. (+, ?) Usporedba korisnika i nekorisnika unutar dobnih skupina kod pacijenata starijih od 64 godine pokazala značajnu korist statina za sve ishode (unutarbolnički mortalitet, prijam u JIL, razvoj akutne resp. insuficijencije, potreba za meh. ventilacijom), a kod pacijenata do 64 go- dine starosti samo za prijam u JIL i meh. venti- laciju (+, ?) Usporedba korisnika i nekorisnika unutar skupina CCI skora pokazala značajnu korist statina kod mortaliteta, prijama u JIL i razvoja akutne resp. insuficijencije za pacijente s CCI skorom >1, a za one s CCI skorom ≤ 1 samo kod prijama u JIL (?) Analiza mortaliteta prema sezoni (mjeseci- ma) pokazala sličan uzorak između korisnika i nekorisnika

JIL=jedinica intenzivnog liječenja, CCI=Charlson comorbidity index, PSI=pneumonia severity index, CURB=kriterij težine pneumonije prema preporukama British Thoracic Society, APACHE III=acute physiology and chronic health evaluation III, SOFA=sequential organ failure assesment, PORT=pneumonia patient outcomes research team

a – sva istraživanja prilagođavaju rezultate prema dobi i spolu te eventualno rasi

b – CCI obuhvaća 22 bolesti/stanja

c – uporaba skora sklonosti (PS=propensity score)

d – uporaba izraza "značajno" ovdje podrazumijeva statističku značajnost

e – značenje simbola: (+)=argument u prilog koristi statina; (–)=argument protiv koristi statina; (?)=upitno značenje

Ostale mjere kliničkih ishoda također su prikazane u Tablici 1, a odnose se na plućne komplikacije pneumonije (dva istraživanja u korist statina [16, 28], jedno negira [21]), razvoj bakterijemije ili sepse (dva istraživanja negiraju korist statina [17, 21]), kardiovaskularne komplikacije (jedno istraživanje negira korist [27]), potrebu za mehaničkom ventilacijom (dva istraživanja u korist statina [25, 28]), potrebu za uporabom vazopresora (jedno istraživanje, negira korist [25]), potrebu za mehaničkom ventilacijom ili inotropnom podrškom (jedno istraživanje, negira korist [16]), potrebu za prijmom u JIL (jedno u korist statina [28], jedno negira [15]) te na trajanje hospitalizacije (jedno istraživanje u korist statina [25]). Dva su istraživanja analizirala i laboratorijske pokazatelje koji bi mogli odražavati teoretski mehanizam djelovanja statina na bolesnike s pneumonijom. U jednome je kod korisnika statina dokazana značajno niža vrijednost CRP-a pri prijmu, kao i njen brži pad za vrijeme hospitalizacije [16], dok je u drugome ispitan veći broj upalnih markera (TNF α , IL-

-6, IL-10), markera koagulacije i fibrinolize (aktivnost f IX, AT aktivnost, D-dimer, TAT kompleks, aktivnost PAI), kao i ekspresija površinskih proteina limfocita kroz prvih sedam dana hospitalizacije, te je u korisnika statina samo antitrombinska aktivnost bila skromno povišena [17]. Pri procjeni utjecaja statina na ove ishode značajan je problem malen broj istraživanja u kojima se navode te heterogenost njihovih definicija. Stoga smo analizu usmjerili prvenstveno na promatrane mjere mortaliteta.

Kontrola mogućih čimbenika posredne povezanosti prikazana je u Tablici 2. Osim osnovnih demografskih varijabli koje su kontrolirane u svim istraživanjima (dob, spol, eventualno rasa), ispitivana su istraživanja varirala po pitanju kontrole utjecaja komorbiditeta, utjecaja učinka zdravog korisnika, razlika u provedenoj terapiji pneumonije i razlika u težini pneumonije, što smo detaljnije objasnili u raspravi. Dodatne analize i argumente pojedinih autora naveli smo također u Tablici 2 te saželi u raspravi.

Rasprava

Analizirana istraživanja heterogena su po dizajnu, metodologiji, promatranim ishodima te kontroliranim čimbenicima posredne povezanosti vezanima uz komorbiditete, učinak zdravog korisnika, razlike u pruženoj terapiji i razlike u težini kliničke slike pneumonije. Objašnjenje ovakve kategorizacije mogućih čimbenika posredne povezanosti iznosimo ovdje uz nekoliko važnih pitanja i usporedbu njihove kontrole u analiziranim istraživanjima.

Komorbiditeti predstavljaju bitnu skupinu čimbenika posredne povezanosti. Oni povezani s indikacijama za primjenu statina, npr. kardiovaskularna bolest ili dijabetes, mogli bi utjecati na mortalitet za vrijeme pneumonije i prikazati ga višim kod korisnika statina. S druge strane, stanja poput aktivne jetrene bolesti ili alkoholizma, kontraindikacije za primjenu statina, slično bi mogla na mjere mortaliteta utjecati kod nekorisnika. Većina istraživanja više ili manje detaljno kontrolira ovu skupinu čimbenika.

"Učinak zdravog korisnika" najčešće je spominjana alternativa stvarnom učinku statina. Različita su istraživanja, uključujući i ovdje analizirana, pokazala kako je korištenje statina vjerojatnije u pacijenata koji uživaju viši socioekonomski status, osigurani su, bolje educirani, svjesniji svoga zdravlja te potrebe za brigom o njemu, posvećuju više pažnje svome zdravlju, funkcioniraju samostalnije, žive u vlastitom domu, redovitije vježbaju, paze na prehranu, prestaju pušiti, redovitije posjećuju liječnika, skloniji su cijepljenju protiv influence ili pneumokoka, suradljiviji su u procesu liječenja i bolje se pridržavaju terapije [31, 32]. Ovdje je riječ o tome da je vjerojatnost propisivanja i pridržavanja neke preventivne terapije, kakva je i ona statinima, obično povezana sa širokim rasponom drugih ponašanja koja također služe očuvanju ili unaprjeđenju vlastitog zdravlja. U tom kontekstu, terapija statinima zapravo je biljeg "zdravog" načina života koji u konačnici može utjecati na mortalitet i navesti na pogrešan zaključak o postojanju povoljnog učinka samoga lijeka [33, 34]. Većina ovdje analiziranih "negativnih" istraživanja zaključuje kako je upravo nedovoljna kontrola učinka zdravog korisnika pravi uzrok uočenoj povezanosti statina s redukcijom mortaliteta [15, 17, 23]. Spomenuta istraživanja metodološki su vrlo detaljna po tom pitanju (kontroliraju znatan broj varijabli, koriste skor sklonosti). S druge strane, skoro sva "pozitivna" istraživanja kontroliraju barem nekoliko varijabli, a kod dijela njih [24, 25, 27, 29] izbor varijabli trebao bi barem teoretski dobro predstavljati moguće razlike u stilu života (pušački status, konzumacija alkohola ili droga, indeks tjelesne mase, različiti markeri i skorovi socioekonomskog statusa, učestalost posjeta liječniku, bračni status i sl.). Jedine varijable koje djeluju značajno, a dosljedno su prisutne u negativnim i uglavnom izostavljene u pozitivnim istraživanjima, status su cijepljenosti protiv gripe ili pneumokoka (kontroliran u navedena tri negativna i samo jednom po-

zivnom istraživanju [29]) te smještaj u ustanovi/smještaj u vlastitom domu (kontroliran u navedena tri negativna i dva pozitivna istraživanja [16, 19]). Osim toga, u dvama negativnim istraživanjima kontrolirane su samostalna pokretljivost [15] i funkcionalni status [17], koji također nisu prisutni u pozitivnim istraživanjima, a mogli bi biti značajni.

Parametri težine same pneumonije, odnosno težine kliničke slike i tijeka bolesti, također su često kontrolirani kao mogući čimbenici posredne povezanosti. Ovdje moramo spomenuti da kod prilagođavanja rezultata prema istima postoje određena pitanja. Naime, ako bi statini djelovali na samu težinu bolesti te barem dijelom preko nje i na mortalitet, onda težinu bolesti ne možemo smatrati čimbenikom posredne povezanosti već intermedijarnom varijablom uzročno-posljedičnog puta. Kontroliranje iste rezultiralo bi pomakom rezultata prema nepostojanju povezanosti, što je poznato kao pogreška pretjerane prilagodbe rezultata (engl. *overadjustment bias*) [35]. Ne umanjujući tu mogućnost, treba naglasiti i složenost pojedinih čimbenika koji istovremeno mogu odražavati ili sadržavati više drugih. Primjera radi, najčešće korišteni čimbenik težine pneumonije, PSI (engl. *pneumonia severity index*), sam je po sebi kombinacija više komorbiditeta, mogućeg učinka zdravog korisnika (varijabla prijma iz posebne ustanove), ali i za ovaj primjer bitnih laboratorijskih i kliničkih pokazatelja težine bolesti koji, kako smo naveli, mogu zapravo biti dijelovi uzročno-posljedičnog puta. Dio analiziranih istraživanja, i negativnih i pozitivnih, kontrolira neke od čimbenika iz ove kategorije.

U vezi s maloprije spomenutom složenošću pojedinih varijabli, spomenuli bismo i kako razni lijekovi i dijagnostičko-terapijski postupci, osim što odražavaju težinu komorbiditeta, u nekim slučajevima mogu biti uvršteni i u čimbenike povezane s učinkom zdravog korisnika, a na isti način kao i statini, redovitost cijepljenja ili učestalost posjeta liječniku. Ipak smo, radi preglednosti, navedene varijable u Tablici 2 kategorizirali bez ponavljanja, u kontekstu u kojem su korištene u pojedinim istraživanjima.

Varijable koje bi odražavale razlike u pruženoj terapiji (izbor inicijalnog antibiotika, prethodno korištenje antibiotika, korištenje kortikosteroida itd.) kontrolirane su tek u polovici analiziranih istraživanja, bez očiglednog nesrazmjera između pozitivnih i negativnih istraživanja.

Budući da prethodno spomenuta detaljnija negativna istraživanja navode učinak zdravog korisnika kao najizglednije objašnjenje uočene povezanosti statina i mortaliteta, u svrhu daljnje rasprave ovdje smo posebno iznijeli njihove rezultate, prednosti i nedostatke.

Majumdar i suradnici [15] o nepostojanju stvarne koristi statina zaključuju na temelju kretanja mjere učinka od potencijalne koristi u bivarijantnoj analizi i u analizi uz kontrolu uobičajenog seta kovarijabli (dob, spol, komorbiditeti, broj lijekova koje pacijent uzima, prijam iz ustanove

za njegu) prema nepostojanju povezanosti, čak i mogućoj štetnosti statina, u analizi koja uz navedeno kontrolira nešto više varijabli vezanih uz učinak zdravog korisnika (pušački status, samostalna pokretnost pacijenta, imunizacije) te varijable vezane uz težinu pneumonije (PSI, aspiracijska pneumonija, dokumentirana bakterijemija i sl.). Konačno, uključivanjem skora sklonosti koji je također odražavao čimbenike vezane uz učinak zdravog korisnika povezanost je dodatno pomaknuta u smjeru moguće štete. Korist statina uočena u pozitivnim istraživanjima tako je pripisana nedovoljnoj kontroli učinka zdravog korisnika. Ovdje ipak treba napomenuti da, iako određene zaključke možemo izvući iz trenda kretanja mjera učinka, nijedan rezultat nije bio statistički značajan pa bismo smjeli govoriti samo o nepostojanju povezanosti. Mogući je nedostatak ovog istraživanja korištenje kompozitnog ishoda smrtnosti i prijma u JIL, što otvara mogućnost djelovanju neprepoznatih čimbenika na konačan rezultat. Ipak, istraživači navode da su provedene i analize prema pojedinim ishodima te da njihovi rezultati ne odudaraju od kompozitnog (podatke ne navode). Važniji problem mogla bi biti definicija mortaliteta kao unutarbolničkog. Naime, istraživanje Mortensena i suradnika pokazuje kako jedna trećina smrtnih slučajeva unutar 30 dana od dijagnoze pneumonije nastupi nakon otpusta iz bolnice [36]. Moguće je pretpostaviti kako znatan dio tih smrtnih slučajeva ne nastupa zbog same pneumonije, već zbog postojećih komorbiditeta, dijelom kardiovaskularnih incidenata, a već je spomenuto kako je upravo ovdje vrlo izgledan povoljni učinak statina. Još jedan mogući problem spomenutoga istraživanja Majumbara i suradnika predstavlja kontroliranje varijabli vezanih uz težinu pneumonije, a u skladu sa spomenutom pretjeranom prilagodbom rezultata. Konkretno, bakterijemija je dokumentirana dva puta češće u nekorisnika, a u multivarijantnoj analizi predstavljala je nezavisan čimbenik rizika za kompozitni ishod [15].

Yende i suradnici [17] također vrlo detaljno kontroliraju moguće čimbenike posredne povezanosti, pogotovo mogući učinak zdravog korisnika, ali i razlike u terapijskim postupcima i uvjetima. Mogući problem je što, kao Majumdar i suradnici, kontroliraju i varijable vezane uz težinu pneumonije (PSI skor, APACHE III skor, prisutnost bakterijemije, prijam u JIL, mehanička ventilacija) te stoga, iako u bivarijantnoj analizi nijedan ne pokazuje značajnu razliku između korisnika i nekorisnika, ne možemo isključiti pogrešku pretjerane prilagodbe rezultata. Definiciji ishoda teško se išta može prigovoriti. Zasebno su analizirani 90-dnevni mortalitet (uključujući i izvanbolnički), razvoj teške sepse, ali i velik broj biomarkera povezanih s mogućim mehanizmima djelovanja statina. Osim toga, uporaba statina je definirana na dva načina (uporaba prije hospitalizacije neovisno o nastavku te prethodna uporaba nastavljena u bolnici). Nakon pune prilagodbe nijedna skupina nije pokazala statistički značajnu korist ni za jedan od kliničkih ishoda, a nisu uočene ni bitne razlike u

razini biomarkera. Ovdje bismo eventualno mogli dodati da, iako statistički nisu značajne, mjere učinka za mortalitet jesu ispod 1,00, što uz moguću grešku pretjerane prilagodbe ostavlja mogućnost postojanja koristi statina.

Populacijsko istraživanje Kwonga i suradnika [23] provedeno kroz deset sezona influence uključilo je, po sezonama, sve cijepljene pojedince starije od 65 godina. Kontroliran je iznimno velik broj čimbenika vezanih uz komorbiditete, dijagnostičko-terapijske postupke, uporabu lijekova, socioekonomsko stanje pacijenata i korištenje usluga zdravstvenog sustava. Osim toga, provedeno je više analiza različitih po stupnju kontrole navedenih čimbenika i stratificiranih prema određenim kriterijima. Mjera učinka za 30-dnevnu smrtnost u većini je analiza bila blago ispod 1,00 i čak statistički značajna. Ipak, u analizi s uključivanjem samo prve pojave pojedinca u uzorku, tj. samo njegove prve zabilježene sezone influence, povezanost je nestala. Ovo su istraživači smatrali bitnim zbog mogućeg učinka zdravog korisnika. Naime, kako se ovi redovitije cijepaju, veća je mogućnost njihove višestruke pojave u ukupnom istraživačkom uzorku. U skladu s učinkom zdravog korisnika protumačili su i opažanje da uočeni učinak statina, ako promatraju svaku sezonu zasebno, u susljednim sezonama postupno slabi, sve do nepostojanja. To su pripisali sklonosti zdravih korisnika da prvi prihvate neki oblik preventivne terapije (cijepjenje), dok se ostali pridružuju postupnije i kasnije. Konačan zaključak istraživača bio je da stvarnog učinka statina vjerojatno nema ili da je puno manji od onog uočenog u većini drugih istraživanja.

S druge strane, potreban je i dodatan osvrt na pozitivna istraživanja. Vršna mjera povezanosti statina i mortaliteta varira među njima od 0,28 do 0,77, bez jasno uočljivog razloga u vidu stupnja kontrole određenih čimbenika. Osim toga, neka od ovih istraživanja nude i zanimljive dodatne analize i argumente, dio kojih je bitan i u kontekstu učinka zdravog korisnika, a koje ćemo ukratko iznijeti ovdje.

Podjele korisnika na trenutne i bivše redom su pokazale korist kod prvih i njen izostanak kod drugih [21, 22, 24, 29]. Iako ovakav rezultat dodaje dimenziju biološke uvjerenosti te umanjuje vjerojatnost sustavne greške koja bi nastala neprilagođavanjem rezultata prema indikacijama/kontraindikacijama za statine (engl. *indication bias*), on ipak može odražavati i učinak zdravog korisnika, budući da bivše korisnike možemo shvatiti i kao nesuradljive pacijente. Ostavljajući ista pitanja otvorenima, podjela korisnika na redovite i neredovite (prema broju dana korištenja statina u određenom razdoblju prije dijagnoze pneumonije) pokazala je korist samo kod redovitih [28]. Kod podjele korisnika prema prosječnoj dnevnoj dozi statina, u jednom su se istraživanju uz opažanje da su umjerene doze povezane sa značajnom korišću, a niske ne, razlike u dozi prije doimale kao odraz suradljivosti pacijenata nego kao odraz razlika u propisanoj terapiji [30]. U drugom istraživanju s

puno pouzdanijom definicijom izloženosti te dokumentiranjem i izračunom dnevnih doza statina, pri čemu su razlike u dozi teško mogle biti pripisane suradljivosti pacijenta, korist je pokazana za sve analizirane raspone doza te je, još važnije, pokazan i trend izraženije redukcije mortaliteta s povećanjem doze [25]. Navedeni trend ovdje je teško mogao biti odraz učinka zdravog korisnika.

Zanimljiv je i nalaz različitih rezultata između pojedinih tipova statina [21], što bi prije mogao biti odraz njihovih farmakokinetičkih ili farmakodinamskih različitosti nego učinka zdravog korisnika, iako ne možemo isključiti druge neprepoznate utjecaje.

Dio istraživanja nudi paralelne analize povezanosti drugih kardiovaskularnih lijekova s ispitivanim ishodima, pretpostavljajući da bi njihovi rezultati također bili podložni učinku zdravog korisnika i time ga pokušavajući isključiti. Tako korištenje fibrata ne pokazuje korist u istraživanju Schliengera i suradnika [29]. U istraživanju Mortensena i suradnika korist ne nose nestatinski hipolipemici, dok inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEI) pokazuju korist, a posebno je zanimljivo da njihova kopreskripcija sa statinima rezultira gotovo aditivnim učinkom, što je teško objašnjivo učinkom zdravog korisnika te djeluje kao posljedica stvarnog učinka samih lijekova [20]. Ista skupina istraživača u još nekoliko studija pokazuje povoljan učinak ACEI i antagonista angiotenzinskog II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) [25, 27], ali ne i β -blokatora [27]. Povoljan učinak ACEI spominju i Myles i suradnici, uz izostanak koristi od diuretika, blokatora kalcijevih kanala i nitrata [22]. Thomsen i suradnici, s druge strane, nisu pronašli korist kod ACEI ili niskodoznog aspirina, dok jesu u slučaju β -blokatora i nadomjesnog hormonskog liječenja [21]. Istraživanje Chalmersa i suradnika također nije pokazalo povoljan učinak ACEI ili niskodoznog aspirina, ali ni β -blokatora [16]. Usprkos različitosti zaključaka o pojedinim lijekovima, ponajviše o ACEI, svako od navedenih istraživanja ukupnim je rezultatima ovih analiza upućivalo na stvarnu korist statina.

Uz ove analize, još jedno važno pitanje predstavlja i izbor ispitanika. Neki autori predlažu osobe s kroničnom plućnom upalom, poput oboljelih od KOPB-a i pušača općenito, kao skupinu kod koje bi imunomodulatorni i protuupalni učinci statina mogli donijeti najviše koristi [37]. Ovdje je udio pacijenata s dijagnozom KOPB-a, gdje je naveden, među najdetaljnijim negativnim istraživanjima iznosio od 12 % do 38 %, a među najdetaljnijim pozitivnima od 44 % do 55 %. O udjelu pušača ne možemo jasno zaključiti budući da je u većini negativnih istraživanja naveden samo udio bivših pušača, a u pozitivnima trenutnih.

U nastavku na pitanje izbora ispitanika, već smo spomenuli kardioprotektivno djelovanje statina kao jedan od

moćnih mehanizama redukcije mortaliteta u infekcijama. U vezi s tim, jedno od ovdje analiziranih pozitivnih istraživanja nije pokazalo povezanost uporabe statina s 90-dnevnom incidencijom kardiovaskularnih komplikacija [27]. Važno ograničenje istraživanja bilo je isključenje pacijenta s prethodnim dijagnozama koronarne bolesti, srčanog zatajivanja ili aritmija, budući da zbog načina prikupljanja podataka istraživači ne bi mogli razlučiti označava li dijagnoza novi incident ili je samo zapis postojećeg stanja. S druge strane, u još jednom kohortnom istraživanju na pacijentima s pneumonijom iz opće populacije, a u kojem nije bilo takvih ograničenja, pronađena je povoljna povezanost prethodne ili nastavljene uporabe statina s unutarbolničkom incidencijom istih komplikacija [38].

Zaključno, dojma smo kako kvaliteta kontrole mogućih čimbenika posredne povezanosti ostavlja nekoliko otvorenih pitanja, pogotovo u vezi kontrole učinka zdravog korisnika (varijabla cijepljenosti protiv pneumokoka/gripe, varijable funkcionalnog statusa pacijenta i dr.), ali i kontrole težine kliničke slike. Ipak, najdetaljnija pozitivna istraživanja nude dosta argumenata protiv učinka zdravog korisnika, a treba još jednom naglasiti i kako rezultati negativnih istraživanja, iako ne statistički značajno, uglavnom ukazuju u smjeru blage koristi statina. Uzevši uz to u obzir i mogućnost greške pretjeranom prilagodbom rezultata te mogućnost gubitka preciznosti rezultata neprikladnim izborom ispitanika, vjerojatno je da prethodna uporaba statina ipak ima kliničku korist u oboljelih od pneumonije, samo manje izraženu od one uočene u većini pozitivnih istraživanja.

U tom kontekstu, važno je spomenuti i klinička istraživanja učinka statina u drugim ozbiljnim infekcijama. Iako rezultati variraju, i ovdje većina upućuje na korist statina. Usporedba metodologije pojedinih istraživanja također ne ukazuje na to da bi se uočena korist mogla potpuno pripisati učinku zdravog korisnika ili kojoj drugoj skupini čimbenika posredne povezanosti [39, 40]. Meta-analiza istraživanja učinka statina na mortalitet kod raznih infekcija, a u kojoj su zasebne analize provedene za sepsu, bakterijemiju, miješane infekcije i pneumoniju, ukazala je na dosljednost uočene koristi statina između različitih vrsta infekcija, s ukupno petnaest istraživanja koja su pokazala statistički značajnu korist, četiri koja su pokazala nepostojanje povezanosti kao statistički neznatna trend prema koristi, te jednim koje je pokazalo statistički značajnu štetnost statina [41].

Uzevši sve rečeno u obzir, i uz pretpostavku da uporaba statina ima povoljan učinak na mortalitet u pneumoniji, otvaraju se i dodatna pitanja. Kao prvo, ovdje smo analizirali utjecaj prethodne uporabe statina, pri čemu je nastavak terapije tijekom pneumonije dokumentiran samo u četiri istraživanja (dva negativna [15, 17] i dva pozitivna [25, 28]). S druge strane, buduće bi intervencije podrazumijevale početak terapije u trenutku dijagnoze pneumonije te je

pitanje bi li istima bilo moguće postići korist. Dva pronađena opservacijska istraživanja nude oprečne odgovore. Viasus i suradnici kod pacijenata hospitaliziranih zbog gripe komplicirane pneumonijom nisu pokazali učinak unutarbolničke primjene statina na kompozitni ishod unutarbolničkog mortaliteta i prijma u JIL [42], iako uzorak od 197 pacijenata i samo 12 korisnika statina čine bilo kakav zaključak nepouzdanim. Rothberg i suradnici su, s druge strane, na uzorku od 121 254 pacijenta hospitalizirana s pneumonijom iz opće populacije pokazali povezanost unutarbolničkih statina s nižim mortalitetom, a koja je ostala statistički značajna i nakon prilagodbe rezultata za težinu bolesti, kojom su nastojali izbjeći mogući utjecaj prethodne terapije statinima [43].

Još jedan problem izvire iz nepostojanja statina u obliku za parenteralnu primjenu, neophodnu u slučaju najteže bolesnih pacijenata koji bi bili u nemogućnosti primati lijek *per os*. Ne radi se o velikom udjelu pacijenata, ali upravo oni predstavljaju skupinu u kojoj bi statini teoretski mogli imati najveću korist (izražena plućna i sistemna upala, starija dob i izraženiji komorbiditeti).

Važan razlog za oprez su i moguće nuspojave statina. Iako su se pokazali sigurnima u većine pacijenata kojima su namijenjeni, postoji teoretski opravdan strah od češće pojave nekih nuspojava u stanjima teške infekcije, sistemske upale, popratne antibiotske terapije, ali i izraženih komorbiditeta te starije životne dobi u najtežoj skupini pacijenata. Najveću pažnju dobivaju moguća oštećenja jetre i mišića. Kod korisnika statina općenito, asimptomatski porast transaminaza javlja se u 0,5–2 % slučajeva i ovisan je o dozi [44], dok se miopatija i rabdomioliza javljaju u otprilike 10, odnosno 3 na 100 000 osoba-godina [45]. Teža pneumonija komplicirana generaliziranim upalnim i vaskularnim promjenama te višestrukim oštećenjem organskih sustava, uključivo i jetre, pridonosila bi oštećenju nastalom statinima izravno, ali i usporenjem njihove eliminacije. Također i makrolidi, česti u terapiji pneumonije, osim što i sami mogu uzrokovati oštećenje jetre, djelovanjem na sustav citokroma P450 mogu usporiti eliminaciju statina. Zato se, pogotovo zbog straha od ozbiljne miopatije i rabdomiolize, preporučuje oprez kod njihovog korištenja sa statinima [46], a zanimljivo je i da su u jednom od ovdje analiziranih istraživanja, iako odnos nije bio statistički značajan, korisnici statina uz makrolide imali tendenciju višeg mortaliteta od onih bez makrolida [26].

Naposljetku, valja spomenuti i kako neki istraživači navode opasnost mogućeg štetnog imunosupresivnog učinka statina koji bi omogućio propagaciju infekcije [47, 48]. Iako ovdje analizirana istraživanja ne upućuju u tom smjeru, a postavlja se i pitanje doze potrebne za takvu imunosupresiju, i sama mogućnost navedenoga zahtijeva dodatan oprez.

Zaključak

Do sada objavljena istraživanja utjecaja statina na ishod pneumonije iz opće populacije uglavnom upućuju na njihov povoljan učinak. Ipak, zbog inherentnih nedostataka opservacijskih studija, varijabilnosti njihovih rezultata, otvorenih pitanja u vezi čimbenika posredne povezanosti, kao i zbog mogućnosti sustavne pogreške objavljivanja, siguran zaključak o postojanju i pravoj prirodi ove povezanosti nije moguće donijeti.

Prije intervencija u terapijske strategije potrebno je čekati rezultate randomiziranih kliničkih istraživanja. Ona bi trebala kritički pristupiti pitanjima trenutka uvođenja i trajanja terapije, doze lijeka, mogućih razlika između pojedinih tipova statina, ali i sigurnosnog profila takve terapije. Osim toga, kako bi korist terapije statinima mogla biti izraženija u pojedinaca s višim kardiovaskularnim komorbiditetom i rizikom od koronarnih i drugih kardiovaskularnih incidenata, ili kod pojedinaca s izraženom plućnom upalom kao što su kronični pušači i osobe s dijagnozom KOPB-a, buduća randomizirana istraživanja vjerojatno bi trebala biti provedena na navedenim populacijama kako bi se umanjio rizik neuočavanja učinka. Takav bi pristup mogao biti koristan i u daljnjim opservacijskim istraživanjima, u kojima bi trebalo i što pažljivije pristupiti ovdje raspravljenim čimbenicima posredne povezanosti, pogotovo mogućem učinku zdravog korisnika (cijepljenost, funkcionalni status,...) i varijablama kliničkog tijeka pneumonije.

Zaključno, kod oboljelih od pneumonije terapiju statinima nema razloga ne nastaviti kod onih koji na njoj već jesu ili bi po postojanju općeprihvaćenih indikacija trebali biti. Klinička korist u tih pacijenata vjerojatna je, ako ne zbog djelovanja na plućne komplikacije i mortalitet izravno uzrokovan pneumonijom, onda barem zbog prevencije kardiovaskularnih incidenata kao bitnog uzroka mortaliteta u infekcijama općenito. Oprez i individualan pristup ipak su potrebni zbog mogućih komplikacija kod najtežih pacijenata. Upravo zbog toga, ali i neizvjesnosti oko pitanja njihove koristi, u ovome trenutku ne bi bilo opravdano dati preporuku za općenito uvođenje statina u terapiju pneumonije.

Literatura

- [1] World Health Organization. The top 10 causes of death. Preuzeto u studenom 2015 s adrese: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- [2] Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 27–72.
- [3] Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of

- community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 158–65.
- [4] Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 430–8.
- [5] Novack V, Eisinger M, Frenkel A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1255–1260.
- [6] Shyamsundar M, McKeown ST, O’Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 1107–1114.
- [7] Durant R, Klouche K, Delbosc S, et al. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock.* 2004; 22: 34–39.
- [8] Bellosa S, Via D, Canavesi M, et al. HMG CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1671–1678.
- [9] Alvarez de Sotomayor M, Vega S, Mingorance C, Mahuenda E, Herrera MD. Effects of HMG-CoA reductase inhibition by simvastatin on vascular dysfunction induced by lipopolysaccharide in rats. *Pharmacology.* 2008; 82: 89–96.
- [10] Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs.* 2003; 63: 1821–1854.
- [11] Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 362–364.
- [12] Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 182–187.
- [13] Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 83–92.
- [14] Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1059–1064.
- [15] Majumdar SR, McAllister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community-acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ.* 2006; 333: 999.
- [16] Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2008; 121: 1002–1007. e1.
- [17] Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1871–1878.
- [18] Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(1): 42–50.
- [19] Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2005; 25: 82.
- [20] Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalized with pneumonia. *Eur Respir J.* 2008; 31: 611–617.
- [21] Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sorensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2081–2087.
- [22] Myles PR, Hubbard RB, Gibson JE, Pogson Z, Smith CJ, McKeever TM. The impact of statins, ACE inhibitors and gastric acid suppressants on pneumonia mortality in a UK general practice population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 697–703.
- [23] Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS ONE.* 2009; 4: e8087.
- [24] Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d1642.
- [25] Mortensen EM, Nakashima B, Cornell J, et al. Population-based study of statins, angiotensin II receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(11): 1466–73.
- [26] Doshi SM, Kulkarni PA, Liao JM, Rueda AM, Musher DM. The impact of statin and macrolide use on early survival in patients with pneumococcal pneumonia. *Am J Med Sci.* 2013; 345(3): 173–7.
- [27] Wu A, Good C, Downs JR, et al. The association of cardioprotective medications with pneumonia-related outcomes. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85797.
- [28] Chung SD*, Tsai MC*, Lin HC, Kang JH. Statin use and clinical outcomes among pneumonia patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(9): 879–85.
- [29] Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 325–332.
- [30] Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest.* 2007; 131: 1006–1012.
- [31] Thomsen RW, Johnsen SP, Olesen AV, et al. Socioeconomic gradient in the use of statins among Danish patients: population-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 6: 534–542.
- [32] Brookhart MA, Patrick AR, Dortmund C, et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 348–354.
- [33] Glynn RJ, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Selective prescribing led to overestimation of the benefits of lipid-lowering drugs. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59: 819–828.
- [34] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006; 333: 15–20.
- [35] Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology.* 2009; 20: 488–495.
- [36] Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Statins and outcomes in patients with pneumonia - not only healthy user bias. *BMJ.* 2006; 333: 1123–1124.
- [37] Young RP, Hopkins RJ. Statin use in pneumonia. *Am J Med.* 2013; 126(7): e11–2.
- [38] Griffin AT, Wiemken TL, Arnold FW. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(12): e1125–9.

- [39] 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.
- [40] Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 325–334.
- [41] Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etmnan 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.
- [42] Viasus D, Pano-Pardo JR, Cordero E, et al.; Novel Influenza A (H1N1) Study Group, Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect.* 2011; 62: 193–199.
- [43] Rothberg MB, Bigelow C, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between statins given in hospital and mortality in pneumonia patients. *J Gen Intern Med.* 2012; 27: 280–286.
- [44] Gao F, Linhartova L, Johnston AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth.* 2008; 100: 288–298.
- [45] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007; 370: 1781–1790.
- [46] Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ.* 2008; 337: a2286.
- [47] Dublin S, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Larson EB, Jackson LA. Statin use and risk of community-acquired pneumonia in older people: population-based case-control study. *BMJ.* 2009; 338: b2137.
- [48] Fessler MB, Young SK, Jeyaseelan S, et al. A role for hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am J Respir Crit Med.* 2005; 171: 606–615.
- [49] Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67: 99–109.