

Pregledni rad | Review

# Utjecaj prethodne terapije statinima na ishod liječenja sepse iz opće populacije

## The impact of prior statin therapy on the outcomes of community-acquired sepsis

Iva Miškulin<sup>1</sup>, Marija Križić<sup>2</sup>, Marija Santini<sup>3,4</sup>, Bruno Baršić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Ključne riječi:

statini  
inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze  
sepsa  
sepsa iz opće populacije  
mortalitet

### Keywords:

statins  
3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors  
sepsis  
community-acquired sepsis  
mortality

**Primljeno:** 13-10-2019

**Received:** 13-10-2019

**Prihvaćeno:** 19-11-2019

**Accepted:** 19-11-2019

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Iva Miškulin, dr. med.  
Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar  
Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
E-mail: [iva.miskulin@gmail.com](mailto:iva.miskulin@gmail.com)

### Sažetak

Usprkos znatnom napretku medicine smrtnost od sepse i danas je i dalje izrazito visoka. Stoga se ulažu velika sredstva u potrazi za novim lijekovima koji modificiraju upalni odgovor domaćina. Nakon provedenih eksperimentalnih istraživanja znanstvenici su dokazali protuupalna, imunomodulatorna i antikoagulacijska svojstva inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze, poznatijih pod nazivom statini, a koji se trenutno koriste za kontrolu hiperlipidemije i smatraju se korisnim u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Proveli smo sustavni pregled do sada objavljene literature o povezanosti prethodne uporabe statina sa smrtnošću i drugim kliničkim ishodima sepse iz opće populacije. Pretragom baze podataka PubMed pronađeno je osamnaest istraživanja, dvanaest kohortnih (pet prospektivnih, sedam retrospektivnih), pet randomiziranih kliničkih pokusa i jedno slučaj-kontrola istraživanje. Osmam istraživanja ukazuju na povezanost prethodne uporabe statina i smanjene smrtnosti sepse, dok deset radova negira tu povezanost. Iako neke studije sugeriraju da statini imaju pozitivnu ulogu u liječenju bolesnika sa sepsom, većina takvih studija su retrospektivna i imaju metodoloških ograničenja. Zbog toga smatramo da su potrebne veće randomizirane kliničke studije koje bi omogućile donošenje konkretnih zaključaka o uvođenju terapije statinima u kliničku praksu liječenja sepse.

### Abstract

Despite considerable progress in medicine, mortality from sepsis is still extremely high. Therefore, great efforts are being made in the search for new drugs that modify immune response of the host. Scientists have shown anti-inflammatory, immunomodulatory and anticoagulant properties of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, known as statins, which are currently used for the control of hyperlipidemia, and are considered to be useful in the prevention of cardiovascular disease. We conducted a systematic review of the published literature examining the effect of previous statin treatment on mortality and other clinical outcomes in patients with community-acquired sepsis. Searching our database PubMed we found eighteen studies, twelve of them cohort (five prospective and seven retrospective), five randomized clinical trials, and one case-control. Eight studies indicate that there is a correlation between prior statin use and reduced sepsis mortality, while the other ten studies deny that correlation. Although some research suggest that statins may have a positive role in the treatment of patients with sepsis, most of these studies are retrospective and have methodological limitations. Therefore, we consider that larger randomized clinical trial studies are needed to enable concrete conclusions to be drawn about the introduction of statin therapy into the clinical practice of sepsis treatment.

### Uvod

Sepsa se smatra jednim od vodećih uzroka mortaliteta u hospitaliziranih pacijenata (na desetom mjestu svih uzroka smrtnosti)<sup>[1]</sup>, a godišnje se u svijetu registriira oko 18 milijuna novih slučajeva<sup>[2]</sup>. Razlog navedenom stanju vjerojatno su povećanje dugovječnosti ljudi s kroničnim bolestima, porast invazivnih postupaka i širenje uporabe imunosupresivnih lijekova i kemoterapeutika<sup>[3]</sup>.

Današnje smjernice za liječenje sepse oslanjaju se na antimikrobnu terapiju i intenzivno liječenje<sup>[4]</sup>. Iako je postignut značajan napredak u liječenju pacijenata sa sepsom, smrtnost kod istih je i dalje ekstremno visoka<sup>[5]</sup>. Poznato je da se u sepsi aktiviraju različiti upalni procesi u prisutnosti bakterijskih toksina što rezultira sustavnim upalnim odgovorom organizma i oštećenjem tkiva i organa<sup>[6]</sup>. Smatra se da je jedan dio nepovolj-

nih ishoda posljedica pretjeranog upalnog odgovora<sup>[7]</sup>, oslobađanja brojnih proupalnih molekula<sup>[8]</sup>, generalizirane disfunkcije endotela krvnih žila<sup>[9]</sup>, i proširenja periferne vaskulature koja postaje permeabilna, što rezultira perifernim izljevom tekućine, hipotenzijom i hipoperfuzijom organa<sup>[10]</sup>. Upravo je to razlog zašto se danas ulažu velika sredstva u istraživanje lijekova s imunomodulatornim svojstvima, koji bi spriječili oslobađanje proupalnih molekula, a time ublažili kliničku sliku i smanjili mortalitet.

Tri-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaza inhibitori ili statini najpropisivanja su skupina lijekova u svijetu i značajno utječu na preživljenje kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima<sup>[11]</sup>. Uz to što smanjuju sintezu kolesterola i razinu LDL-a<sup>[12]</sup>, statini imaju i druge farmakološke učinke, uključujući imunomodulatorna<sup>[13]</sup>, antioksidativna<sup>[14]</sup> i antikoagulacijska svojstva<sup>[15]</sup>. Takva svojstva statina potakla su brojne rasprave kako oni mogu biti korisni u liječenju i prevenciji teške sepse<sup>[6]</sup>.

Tijekom posljednja dva desetljeća proveden je velik broj istraživanja o učinku statina na pojavu i ishode raznih infekcija, a osobito sepse. Ova istraživanja su uglavnom opservacijska, metodološki heterogena, a njihovi rezultati kontradiktorni. Donošenje konačnih zaključaka o utjecaju statina na ishod liječenja infekcija ima brojna ograničenja prvenstveno zbog tzv. čimbenika posredne povezanosti. Najznačajniji mogući čimbenici posredne povezanosti su razlike u komorbiditetima između korisnika i nekorisnika statina, povezanost preventivnog uzimanja statina sa zdravim životnim stilom - tzv. „efekt zdravog korisnika”, razlike u primijenjenoj antimikrobnoj terapiji (izbor lijekova, „timing” primjene) te težini same bolesti.

Kako bismo ostvarili što bolji uvid u do sada objavljena istraživanja i donijeli zaključak o povezanosti terapije statinima i kliničke slike sepse odlučili smo napraviti njihov sustavni pregled s osobitim osvrtnom na kontrolu gore navedenih čimbenika posredne povezanosti i drugih kontrolnih analiza.

## Metodologija

Ovaj rad je sustavni pregled literature o utjecaju prethodne terapije statinima na ishod liječenja sepse iz opće populacije. Pretražena je elektronička baza podataka PubMed. Ključne riječi bile su: *statin*, *sepsis* i *outcome*. Rezultati su ograničeni na istraživanja na ljudima i engleski jezik. Uključili smo kohortna opservacijska istraživanja (prospektivno i retrospektivno), slučaj-kontrola studije i randomizirani klinički pokus. Isključili smo pregledne radove i meta-analizu, kao i radove na životinjama. Svi radovi su pretraženi i kritički evaluirani od strane dva istraživača (I.M i M.S).

Glavni kriteriji po kojima smo uključivali radove bili su odrasli bolesnici sa dijagnozom sepse iz opće populacije koji su prije hospitalizacije i postavljanja dijagnoze sepse primali bilo koji statin, u bilo kojoj dozi, kroz bilo koji vremenski period. Samo dva randomizirana dvostruko-slijepa placebo-kontrolirana istraživanja proučavala su trenutnu primjenu statina za vrijeme 28-dnevne hospitalizacije<sup>[16,17]</sup>, bez prethodne uporabe statina.

Promatrani ishod liječenja u svakom istraživanju bio je bolnički mortalitet (30-dnevni, 60-dnevni ili 90-dnevni), dok su se ostali ishodi liječenja razlikovali od istraživanja do istraživanja, a uključili su: razvoj i progresiju teške sepse, prijem u JIL, dani provedeni u bolnici i JIL, mehanička ventilacija i terapija vazopresorima, razlika u koncentraciji IL-6, broj dana bez zatajenja organa, ponovna hospitalizacija u prvih 28 dana i u prvoj godini i te jednogodišnji mortalitet.

Da bismo mogli ocijeniti vrijednost ovih radova, usporediti njihove rezultate i konačno donijeti zaključak analizirali smo čimbenike posredne povezanosti. Grupirali smo ih na skupinu komorbiditeta, zatim „efekt zdravog korisnika”, prema razlici u pruženoj terapiji sepse i težini sepse. Zabilježili smo i uporabu skora sklonosti (engl. *propensity score*) zbog njegove značajnosti u kontroli čimbenika posredne povezanosti. Kako bi nam rezultati bili što vjerodostojniji u obzir smo uzeli različite kontrolne analize i argumente koji idu u prilog koristi statina ili protiv koristi statina.

Svjesni smo činjenice da ovo istraživanje ima brojna ograničenja po pitanju definicije izloženosti statinima, samog ishoda liječenja i čimbenika posredne povezanosti, zato statistička obrada rezultata u vidu meta-analize nije učinjena. Upravo zbog toga mi smo se bazirali što detaljnije usporediti i sistematizirati pojedina istraživanja i donijeti svoj sud o njihovoj vjerodostojnosti i kliničkoj važnosti.

Svi ključni podaci i rezultati sažeti su u dvije tablice radi lakšeg snalaženja i boljeg razumijevanja (**Tablice 1 i 2**).

## Rezultati

Nakon detaljnog pretraživanja baze PubMed unosom ključnih riječi *sepsis*, *statin* i *outcome* od ponuđenih 165 istraživanja izdvojili smo osamnaest istraživanja koja su zadovoljila naše kriterije uključenja u ovaj rad. Sva istraživanja objavljena su od 2001. do 2018. god. Istraživanja obuhvaćaju vremenske periode od devet mjeseci do jedanaest godina. Od navedenih osamnaest istraživanja dvanaest ih je kohortnih (pet prospektivnih, sedam retrospektivnih), pet su randomizirani klinički pokusi, dok je jedan slučaj-kontrola. U kohortnim istraživanjima je uključeno od 120 do 52

737 bolesnika, u randomiziranom kliničkom pokusu od 73 do 745 bolesnika, a u slučaj-kontrola 76 bolesnika. Pregled analiziranih radova prikazan je u **Tablici 1**.

Dvanaest istraživanja je kao konačan ishod promatralo samo kratkoročni mortalitet (30-dnevni, 60-dnevni i unutarbolnički), četiri su promatrala kratkoročni i dugoročni (30-dnevni i 90-dnevni, 30-dnevni i 180-dnevni, te 30-dnevni i jednogodišnji), dok je jedan rad pratio samo dugoročni mortalitet (90-dnevni). Za razliku od navedenih sedamnaest, jedno istraživanje nije kao glavnu mjeru ishoda koristilo mortalitet nego progresiju sepse i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL)<sup>[18]</sup>. Ovo istraživanje je dokazalo da prethodna terapija statinima smanjuje progresiju sepse i prijem bolesnika u JIL. Kad pogledamo glavnu mjeru ishoda, mortalitet, iz **Tablice 1** je vidljivo da deset od sedamnaest radova nije našlo povezanost između statina i smanjenog mortaliteta. Drugim riječima ova istraživanja ukazuju da statini nemaju utjecaj na smanjenje mortaliteta u pacijenata sa sepsom. Ostalih sedam istraživanja zaključuju da statini smanjuju mortalitet u pacijenata sa sepsom. Četiri od dvanaest istraživanja koja su promatrala kratkoročni mortalitet pokazuju korist statina. Među istraživanjima koja su promatrala mortalitet kratkoročno i dugoročno jedan rad<sup>[16]</sup> nije dokazao utjecaj statina, drugi rad<sup>[19]</sup> dokazao je smanjen 30-dnevni i 90-dnevni mortalitet kod korisnika statina, gdje je također proučavao razliku među statinima te dokazao superioran učinak atorvastatina i simvastatina nad rosuvastatinom. Ostala dva rada imaju oprečne rezultate; Thompsen i sur.<sup>[20,21]</sup> su dokazali da statini ne utječu na 30-dnevnu smrtnost od bakterijemije, ali je dokazano da statini smanjuju 31-180 dnevnu smrtnost od bakterijemije, dok je drugo istraživanje<sup>[22]</sup> dokazalo da statini utječu na 30-dnevni mortalitet, ali samo u pacijenata koji su bili na prethodnoj terapiji statinima za razliku od pacijenata koji su statine primili *de novo*, dok kod 90-dnevnog mortaliteta nema statistički značajnog rezultata u korist statina.

U **Tablici 1** prikazane su i ostale mjere kliničkih ishoda kao što su razvoj i progresija teške sepse (dva istraživanja u korist statina, dva negiraju), zatim prijem i smrtnost u JIL (dva istraživanja u korist statina, posebno je značajno istraživanje Krugera i sur. iz 2013 koji su dokazali da *de novo* terapija statinima značajno skraćuje trajanje liječenja u JIL), ostala tri rada negiraju korist statina. Tri istraživanja promatrala su kao ishod trajanje bolničkog liječenja i sva tri negiraju korist statina. Zanimljiv podatak je i da su četiri istraživanja analizirala laboratorijske parametre i biomarkere upale upravo zbog potencijalnog djelovanja statina u modulaciji tih parametara. U jednom istraživanju<sup>[22]</sup> kao glavna mjera ishoda mjerila se koncentracija IL-6, a rezultati su pokazali da prethodna terapija statinima

smanjuje koncentraciju IL-6 u sepsi, dok trenutna primjena atorvastatina nema takav učinak. Razlika u vrijednosti CRP-a tijekom hospitalizacije nije bila značajna između korisnika i nekorisnika. Drugo istraživanje<sup>[23]</sup> ispitalo je velik broj imunoloških i koagulacijskih markera kroz prvih sedam dana hospitalizacije, te je u korisnika statina samo antitrombinska aktivnost bila skromno povišena. U trećem istraživanju<sup>[24]</sup> nisu našli značajnu razliku u CRP-u među grupama, dok je četvrto istraživanje<sup>[17]</sup> dokazalo smanjenu koncentraciju upalnih parametara IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  i CRP-a u atorvastatin grupi.

Rezultati kontrole mogućih čimbenika posredne povezanosti prikazani su u **Tablici 2**. Osim osnovnih demografskih podataka za koje su kontrole provedene u svim istraživanjima, ispitivana istraživanja su različito kontrolirana za utjecaj komorbiditeta, utjecaj tzv. „efekta zdravog korisnika“, za razlike u pruženoj terapiji sepse i s obzirom na težinu sepse.

Promatrajući komorbiditete uočeno je da su korisnici statina imali više pridruženih bolesti od kojih su najčešće bile kardiovaskularne bolesti, dijabetes, bolesti bubrega, jetrene bolesti i kronične plućne bolesti. Kako te bolesti utječu na mortalitet (glavnu varijablu svih istraživanja) i mogu ga povećati istraživači su provodili prilagodbu rezultata kako bi se smanjio utjecaj pridruženih bolesti na ishod. Najčešće je korišten CCI (Charlson Comorbidity indeks) koji uključuje 22 bolesti/stanja kojima pridružimo pacijentovu dob i na temelju rezultata procijeni se rizik za mortalitet<sup>[25]</sup>.

„Efekt zdravog korisnika” odnosi se na pridržavanje „zdravih” životnih navika i preventivnih mjera u razvoju neke bolesti, kao što je uzimanje lijekova (to se odnosi i na statine), redoviti posjeti liječniku, pravilna prehrana, tjelovježba, viši socioekonomski status, educiranost, što sve dovodi do unapređenja zdravlja. Ovaj model ponašanja čest je kod korisnika statina što može utjecati na mortalitet kao konačan ishod te navesti na pogrešan zaključak o postojanju povoljnog učinka samog lijeka<sup>[26,27]</sup>. Suprotno navedenom, pušenje, alkoholizam, imunosupresivna terapija, loš socioekonomski status, pretilost utječu na smanjeno preživljenje koje je češće kod nekorisnika statina, što može dovesti do pogrešnog zaključka o lošijem ishodu zbog nekorisćenja statina, dok pravi razlozi mogu biti gore navedeni faktori<sup>[20,21]</sup>.

Pet istraživanja statistički značajno dokazuju da su korisnici statina stariji i imaju više pridruženih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa, CAD od nekorisnika, što bi moglo biti povezano sa većim mortalitetom. Nakon provedenih multivarijantnih analiza i prilagodbe čimbenika posredne povezanosti tri istraživanja<sup>[18,28,29]</sup> navode statine nezavisnim čimbenikom povezanim s boljim preživljenjem i smanjenim prijemom u JIL, dok dva istraživanja<sup>[30,31]</sup> statine nazivaju markerom uzna-

predovale dobi i pridruženih komorbiditeta povezanih s lošim ishodom, no istodobno ih smatraju nezavisnom varijablom koja ne utječe na mortalitet.

Dio istraživanja proveo je analizu o broju pacijenata koji su primali antibiotsku terapiju u trenutku uključivanja u istraživanje, te o adekvatnom izboru inicijalnog antibiotika, gdje nije bilo statistički značajnih razlika među grupama. Od ostalih lijekova najčešće su korišteni oni za kardiovaskularne bolesti (ACEI, aspirin,  $\beta$ -blokatori, diuretici), koji su značajno češće propisivani u grupi korisnika statina. Budući da navedeni lijekovi mogu utjecati na krajnji ishod („efekt zdravog korisnika”), potrebno je provesti paralelne analize kako bi se isključio utjecaj čimbenika posredne povezanosti, što bismo mogli smatrati nedostatkom ovih istraživanja gdje takve analize nisu provedene. Izuzetak su Liappis i sur.<sup>[28]</sup> gdje je multivarijatom analizom dokazano da je korištenje ACEI povezano sa smanjenim preživljenjem, što može biti povezano sa korisnicima tih lijekova koji pate od kongestivnog srčanog zatajenja, koje je prediktor visokog mortaliteta u univarijantnoj analizi svih pacijenata. Zaključno, nije bilo razlike u učestalosti primjene ACEI između korisnika i nekorisnika, te je dokazana učinkovitost statina u smanjenju smrtnosti od sepse.

Kontrola parametra težine sepse ima ovdje nekoliko značenja. Za početak, gotovo sva istraživanja određivala su težinu sepse kod hospitalizacije na temelju različitih bodovnih sustava (SOFA, APACHE II, SAPS II) i potrebe za primitkom u JIL. Četiri od osam istraživanja s „pozitivnim” rezultatom<sup>[18,29,32,33]</sup> našli su povezanost između korištenja statina i boljeg preživljenja neovisno o težini sepse, tri istraživanja<sup>[19,20,28]</sup> nisu kontrolirali parametar težine sepse, dok je jedno istraživanje<sup>[16]</sup> kao glavnu mjeru ishoda proučavalo progresiju sepse tijekom 28 dana (randomizirani klinički pokus) čiji rezultat je pokazao da trenutna primjena atorvastatina može prevenirati progresiju sepse. Nedostatak ovog istraživanja je da većina randomiziranih pacijenata nije bila kritično bolesna i imali su u startu nizak APACHE II zbroj, što je mogući čimbenik posredne povezanosti i u prethodna tri istraživanja. Ostalih deset istraživanja s „negativnim” rezultatom nisu našli statističku značajnost uspoređujući težinu sepse. Izuzetak je rad Yanga i suradnika<sup>[34]</sup> u kojem su nekorisnici u startu imali veći APACHE II zbroj, a težina sepse je bila jedini neovisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta povezanog sa sepsom. Potreba za mehaničkom ventilacijom i inotropnim lijekovima kontrolirana je u samo pet istraživanja sa „negativnim” rezultatom<sup>[17,23,24,35,36]</sup> i nije nađena razlika između korisnika i nekorisnika.

Iz **Tablice 2** vidljivo je kako su, metodološki gledano istraživanja koja su dala negativne rezultate detaljnija (sva kontroliraju čimbenike komorbiditeta i zna-

tan broj čimbenika vezanih uz učinak zdravog korisnika, a tri istraživanja radila su prilagodbu za skor sklonosti), za razliku od pozitivnih istraživanja kojima se kao nedostatak predbacuje mali broj pacijenata uključen u istraživanje i retrospektivnost.

Tri se rada ovdje ipak ističu zbog velikog broja pacijenata uključenih u istraživanje, a koji su bili na prethodnoj terapiji statinima<sup>[19,23,30]</sup>. Prva dva rada dala su negativan rezultat. Yende i suradnici<sup>[23]</sup> promatrali su pacijente hospitalizirane zbog CAP i analizirali 90-dnevni mortalitet (uključujući i izvanbolnički), razvoj teške sepse, ali i velik broj biomarkera povezanih s mogućim mehanizmima djelovanja statina. Nakon provedenih multivarijantnih analiza nije bilo statistički značajnog rezultata u korist statina. Ono po čemu se ovaj rad razlikuje od ostalih je da su pacijenti primarno bili hospitalizirani zbog pneumonije, a ne zbog sepse kao u svim ostalim istraživanjima. Budući da je razvoj teške sepse zajedno sa mortalitetom bio glavna mjera ishoda ovaj rad smo uključili u naše istraživanje. Od velikog je značenja rad Lee i suradnika<sup>[19]</sup> jer se radi o velikom uzorku pacijenata gdje su svi korisnici statina podijeljeni u podgrupe prema vrsti statina koji su koristili (simvastatin, atorvastatin i rosuvastatin) gdje je dokazan manji mortalitet u grupi korisnika, te veći antibakterijski potencijal atorvastatina i simvastatina u odnosu na rosuvastatin.

Poseban značaj ovog istraživanja je što smo uključili pet randomiziranih, dvostruko-slijepih kliničkih pokusa. Kruger i sur.<sup>[22,32]</sup> u dva navrata su provodili istraživanje i promatrali utjecaj trenutne primjene 20 mg atorvastatina i dobili oprečne rezultate. U prvom nisu dokazali korist kod trenutne primjene pacijenata na prethodnoj terapiji, dok su u drugom istraživanju dokazali korist. Treće istraživanje<sup>[16]</sup> dokazalo je da trenutna primjena 40 mg atorvastatina smanjuje progresiju sepse, ali ne utječe na mortalitet. Četvrto istraživanje<sup>[24]</sup> dokazalo je da terapija rosuvastatinom kod bolesnika ne smanjuje unutarbolničku smrtnost niti ima utjecaj na ostale pozitivne ishode kod bolesnika na prethodnoj terapiji statinima kao i kod *de novo* terapije. Peto istraživanje<sup>[17]</sup> proučavalo je trenutnu primjenu 40 mg atorvastatina, gdje nije bilo razlike u mortalitetu između skupina, ali je dokazana smanjena koncentracija upalnih parametara u atorvastatin grupi. Nedostatak „pozitivnih” randomiziranih istraživanja je što bolesnici nisu bili teško bolesni i u startu su imali niži APACHE II zbroj. Također ostaju nepoznate optimalne doze statina koje bi bile potencijalno korisne kod kritično bolesnih jer su sva istraživanja primjenjivala niske doze statina zbog straha od toksičnosti i nuspojava. Nijedno istraživanje nije zabilježilo nuspojave.

Ova i ostala zapažanja i argumenti pojedinih autora navedeni su u **Tablicama 1 i 2**.

TABLICA 1. KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANJA  
TABLE 1. RESEARCH CHARACTERISTICS

Istraživanje	Dizajn	Mjesto i vrijeme	Ispitivana populacija (ukupan broj ispitanika)	Studijske grupe	Ishodi	Rezultati	Zaključak
Liappis i sur. (2001)	RK	SAD 1995.-2000.	Bakterijemija hospitalizirani (388)	35 korisnika statina vs. nekorisnici	Bolnička smrtnost	OR 7,6 (95% CI, 1,01-5,75) P=0,01	Dokazana je moguća učinkovitost statina u smanjenju smrtnosti kod sepse
Almog i sur. (2004)	PK	Izrael Sij 2003.- Ruj 2003.	Bakterijska infekcija hospitalizirani (361)	82 korisnika statina vs. nekorisnici	1) razvoj teške sepse 2) prijem u JIL	1) RR 0.13 (95% CI, 0.03-0.52) 2) RR 0.3 (95% CI, 0.1-0.95)	Prethodna terapija statinima povezana je sa smanjenim rizikom razvoja teške sepse i prijema u JIL u pacijenata hospitaliziranih zbog bakterijske infekcije
Kruger i sur. (2005)	RK	Australija 2000.-2003.	Bakterijemija Hospitalizirani (438)	66 korisnika statina uzimalo statine u trenu hospitalizacije vs. nekorisnici (56 korisnika koji su nastavili piti statine za vrijeme hospitalizacije)	1) svi uzroci bolničke smrtnost 2) smrt zbog bakterijemije	1) prethodna uporaba AOR 0.4(95% CI, 0.17,0.9) P=0.022 nastavljena uporaba OR 0.06(95% CI,0.01,0.44) P=0.0002 2) prethodna uporaba AOR 0.29(95% CI, 0.1-0.82) P=0.014 nastavljena uporaba AOR 0.08 (95% CI, 0.01,0.6) P=0.0018	Prethodna i nastavljena uporaba statina je povezana sa značajno manjom smrtnosti u pacijenata hospitaliziranih zbog bakterijemije
Yang i sur. (2006)	RK	Taiwan 2001.-2002.	Sepsa hospitalizirani (763) (od toga 454 smatrani prihvatljivim)	104 korisnika statina vs. nekorisnici	30-dnevni mortalitet	AOR 0.95 (95% CI,0.53-1.68)	Prethodna uporaba statina nema zaštitni učinak na mortalitet u sepsi
Schmidt i sur. (2006)	RK	Njemačka 2005.	MODS hospitalizirani (120)	40 korisni ka statina vs. nekorisnici	1) 28-dnevni mortalitet 2) bolnički mortalitet	1) AHR 0.53 (95% CI, 0.29-0.59) p=0.04 2) 72% (skupina bez statina) vs. 35% (skupina sa statinima) (p=0.0001)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim mortalitetom kod pacijenata hospitaliziranih s MODS
Thomsen i sur. (2006)	PK	Danska 1997.-2002.	Bakterijemija hospitalizirani (5353)	177 korisnika statina vs. nekorisnici	1) 30- dnevni mortalitet 2) 31-180- dnevni mortalitet	1) AMRR 0.93 (95% CI 0.66-1.30) 2) AMRR 0.44 (95% CI 0.24-0.80)	Nije dokazano da statini utječu na 30-dnevnu smrtnost od bakterijemije, ali je dokazano da statini smanjuju 31-180 dnevnu smrtnost od bakterijemije.
Kruger i sur. (2010.)	RCT	Australija 2006.-2008.	Sepsa Hospitalizirani (150)	Svi pacijenti su bili na prethodnoj terapiji statinima, nakon hospitalizacije podijeljeni u dvije grupe 1. dobivaju 20mg atorvastatina (n=75) 2. dobivaju placebo (n=75)	1) progresija sepse 3.dan i 14.dan 2) a) 28-dnevni mortalitet b) primitak u JIL c) trajanje bolničkog liječenja	1) 3.dan AOR 1.17 (95% CI, 0.56-2.47) p= 0.7 14.dan AOR 0.85 (95%CI, 0.21-3.34) p=0.8 2) a) p=0.75 b) atorvastatin grupa 9% placebo grupa 7% c) p=0.73	Prethodna terapija statinima nije povezana sa smanjenim mortalitetom i boljim ishodom u pacijenata hospitaliziranih zbog sepse

Istraživanje	Dizajn	Mjesto i vrijeme	Ispitivana populacija (ukupan broj ispitanika)	Studijske grupe	Ishodi	Rezultati	Zaključak
Yende i sur. (2011)	PK	SAD 2001.-2003.	CAP hospitalizirani (1895)	426 korisnika uzimalo statine prije hospitalizacije vs. nekorisnici (354 korisnika statine nastavilo za vrijeme hospitalizacije) vs. svi ostali ispitanici	1) 90-dnevni mortalitet 2) razvoj teške sepse 3) nalazi biomarkera kroz prvi tjedan hospitalizacije: markeri upale (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10) markeri koagulacije (aktivnost faktora IX, AT aktivnost, D-dimer, TAT kompleks, aktivnost PAI) ekspresija površinskih proteina limfocita	1) prethodna uporaba AOR 0.90 (95% CI, 0.63-1.29) p=0.57 nastavljena uporaba AOR 0.73 (95% CI, 0.47-1.13) p=0.15 2) prethodna uporaba AOR 0.98 (95% CI, 0.71-1.36) p=0.91 nastavljena uporaba AOR 0.97 (95% CI, 0.68-1.40) p=0.89 3) samo za AT aktivnost je nađena statistički značajna, iako vrlo blaga razlika	Ni prethodna ni nastavljena terapija statinima vjerojatno nemaju zaštitni učinak na mortalitet ili razvoj teške sepse u pacijenata hospitaliziranih s CAP, kao ni učinak na razne markere (osim blagog učinka na antitrombotsku aktivnost)
Williams i sur. (2011)	PK	Australija 2007.-2008.	Bakterijemija Hospitalizirani (2642)	395 pacijenata na prethodnoj terapiji statinima vs. nekorisnici	30-dnevni bolnički mortalitet	AOR 0.96 (95% CI, 0.55-1.69)	Prethodna terapija statinima nije povezana sa smanjenim 30-dnevnim mortalitetom kod pacijenata hospitaliziranih zbog bakterijemije
Goodin i sur. (2011)	RK	USA 2001.-2007.	Sepsa, teška sepsa, septički šok hospitalizirani (568)	124 korisnika statina vs. nekorisnici	1) bolnički mortalitet 2) a) smrtnost u JIL b) dani provedeni u bolnici i JIL c) trajanje mehaničke ventilacije i terapije vazopresorima	1) nema razlike u mortalitetu p=0.505 2) a) p=0.505 b) dani u JIL, p=0.610 c) trajanje mehaničke ventilacije p=0.582 trajanje terapije vazopresorima, p=0.378	Prethodna terapija statinima nije povezana sa smanjenim mortalitetom i boljim ishodom u pacijenata hospitaliziranih zbog sepse
Nseir i sur. (2011)	RK	Izrael 2003.-2009.	Bakterijemija Hospitalizirani (319)	1) koriste statine duže od 12 tjedana(123) 2) koriste statine kraće od 12 tjedana(35) 3) ne koriste statine(161)	1) 30-dnevni mortalitet 2) mortalitet u grupi 1 vs. mortalitet u grupi 2	1) nakon uparivanja prema čimbenicima posredne povezanosti AHR 2.98 (95% CI, 1.59-5.56) p=0.001 2) mortalitet u grupi 1 manji od mortaliteta u grupi 2 (p= 0.04)	Statini smanjuju 30-dnevni mortalitet u pacijenata hospitaliziranih zbog bakterijemije. Prethodna dugotrajna terapija statinima smanjuje mortalitet više nego kratkotrajna terapija.
Dessap i sur. (2011)	SK	Francuska 2005.-2007.	Teška sepsa i septički šok Hospitalizirani u JIL-u Svi koriste statine kao kroničnu terapiju (76)	44 pacijenta koja su nastavila terapiju statinima vs. pacijenti koji nisu nastavili terapiju statinima u JIL	1) broj dana bez zatajenja organa do 14.dana 2) bolnički mortalitet	1) OR 2.34 (95% CI, 0.47-5.21) p= 0,03 2) OR 0.38 (0.14-1.04) p = 0.06	Nije dokazano da nastavak korištenja statina u sepsi i septičkom šoku utječe na njihovu težinu i bolničku smrtnost.

Istraživanje	Dizajn	Mjesto i vrijeme	Ispitivana populacija (ukupan broj ispitanika)	Studijske grupe	Ishodi	Rezultati	Zaključak
Patel i sur. (2012)	RCT	Engleska 2006.-2008.	Bakterijemija Hospitalizirani (100)	49 pacijenata primalo je 40 mg atorvastatina tijekom 28 dana vs. 51 pacijent koji je dobio placebo	1) Progresa sepsa tijekom 28-dnevne hospitalizacije 2) a) primitak u JIL b) ponovna hospitalizacija u prvih 28 dana i u prvoj godini c) trajanje bolničkog liječenja d) 28-dnevni bolnički mortalitet i jedno-godišnji mortalitet	1) atorvastatin grupa 4% placebo grupa 24% (p=0.007) 2) a) 0 vs. 2 pacijenta (p=0.495) b) u prvih 28 dana (5 iz svake grupe) (p=1) c) 1-godišnji relaps (p=0.541) d) p=0.59 e) 28-dnevni mortalitet (2 smrti u svakoj grupi) p=1.0 f) 1-godišnji mortalitet (4 u svakoj grupi) p=1.0	Trenutna primjena atorvastatina u pacijenata sa sepsom može prevenirati progresiju sepsa. Nema značajnog utjecaja na 28-dnevni i jednogodišnji mortalitet
Kruger i sur. (2013)	RCT	Australija i Novi Zeland 2007.-2010.	Sepsa Hospitalizirani (250)	1) svi pacijenti (250) 123 pacijenta su primala 20mg atorvastatina vs. 127 pacijenata koji su dobivali placebo 2) prethodna terapija statinima (77) 3) bez prethodne terapije statinima -de novo (173) 86 atorvastatin vs. 87 placebo	1) razlika u plazmatskoj koncentraciji IL-6 među grupama a) prethodna terapija statinima (na početku istraživanja) b) prethodna terapija statinima (za vrijeme istraživanja) c) de novo terapija statinima 2) a) 28-dnevni mortalitet b) 90-dnevni mortalitet c) trajanje liječenja uJIL d) SOFA score e) CRP f) kolesterol	1) a) AOR (95% CI, 110 (66-185) vs. 208 (149-281) pg/ml; p=0.046) b) AOR (95% CI, 32.1 (18.9-54.6) vs. 37.4(22.2-63) pg/ml; P=0.68) c) AOR (95% CI, 38.6(27.0-55.0) vs. 39.4(28.5-54.6); p=0.91) 2) a) prethodna terapija statinima AOR(5%(2/37) vs. 28%(11/40)) p=0.01 de novo terapija statinima- nema značajne razlike u mortalitetu (28 vs. 11%); p=0.06 b) (28 vs. 11%); p=0.06 c) de novo terapija statinima (p=0.03) d) p=0.88(prethodna terapija statinima) p=0.70 (de novo terapija statinima) p=0.17 e) p=0.17 f) p=0.006	Prethodna terapija statinima je povezana sa smanjenom koncentracijom IL-6. 20mg atorvastatina na dan u pacijenata sa teškom sepsom ne utječe na koncentraciju IL-6 u plazmi Također ne utječe na smrtnost, duljinu hospitalizacije, SOFA score i razinu CRP. Jedino podgrupa pacijenata koji su bili na prethodnoj terapiji statinima i primali atorvastatin imaju dokazano smanjenu smrtnost. Kod de novo korisnika dokazano je kraće trajanje liječenja u JIL
Truwit i sur. (2014)	RCT	USA 2010.-2013.	ARDS povezan sa sepsom Hospitalizirani (745)	1) 379 pacijenata -40mg atorvastatina kod primitka, 20mg održavanje vs. 366 pacijenata placebo 2) prethodna terapija statinima (109) 54 rosuvastatin vs. 55 placebo 3) bez prethodne terapije statinima de novo (636) 433 rosuvastatin vs 311 placebo	1.) 60-dnevni bolnički mortalitet 2.) a) broj dana bez mehaničke ventilacije do 28.dana b) broj dana bez primitka u JIL do 28.dana c) broj dana bez zatajenja organa do 14.dana *Bez kardiovaskularnog zatajenja *Bez abnormalnosti u koagulaciji *Bez zatajenja jetre *Bez zatajenja bubrega	1.) a) Svi pacijenti- 28,5% rosuvastatin grupa vs. 24,9% placebo grupa, p=0.21 b) Prethodno uzimali rosuvastatin-31% rosuvastatin grupa vs 20% placebo grupa, p=0.14 2.) a) p=0.96 b) p=0.84 c) * p=0.59 * p=0.34 * p=0.003 * p=0.01	Terapija rosuvastatinom ne smanjuje intrahospitalnu smrtnost niti utječe pozitivno na ostale ishode u bolesnika sa sepsom povezanim ARDS-om, te se ne preporučuje nastavljati ili započinjati terapiju statinima u liječenju takvih pacijenata.

Istraživanje	Dizajn	Mjesto i vrijeme	Ispitivana populacija (ukupan broj ispitanika)	Studijske grupe	Ishodi	Rezultati	Zaključak
Singh i sur. (2017)	RCT	Indija 2012.-2014.	Pacijenti u septičkom šoku hospitalizirani u JIL-u (73)	36 pacijenata primalo 40mg atorvastatina tijekom 7 dana vs 37 pacijenata koji su dobivali placebo	1) 28-dnevni mortalitet 2) a) dani provedeni u JILu b) mehanička ventilacija (D1,D4, D7) c) dijaliza (D1, D4, D7) d) broj dana bez upotrebe vazopresora	1) atorvastatin 58% placebo 57% (p=0.89) 2) a) atorvastatin 14 (8-26) vs. placebo 15 (6-28) (p=0,75) b) D1 (p=0,30), D4 (p=0,69), D7 (p=0,60) c) D1 (p=0,38), D4 (p=0,96), D7 (p=0,39) d) atorvastatin 2 vs. placebo 3 (p=0,85)	Trenutna primjena 40mg atorvastatina u pacijenata sa septičkim šokom nema utjecaj na 28-dnevni mortalitet. Također ne utječe na broj dana provedenih u JIL-u, potrebu za mehaničkom ventilacijom, dijalizom i upotrebom vazopresora. Dokazano smanjena koncentracija upalnih parametara IL-1, IL-6, TNFα i CRP u atorvastatin grupi.
Paricahua i sur. (2017)	RK	Argentina 2010.-2014.	Sepsa, teška sepsa i septički šok hospitalizirani u JIL-u (231)	33 korisnika statina vs. nekorisnici	1. 30-dnevni mortalitet 2. bolnički mortalitet	1. statin grupa 48,5% vs placebo 36,9% (p=0.204) 2. statin grupa 33,3%vs placebo 30,8% (p=0.772)	Prethodna terapija statinima nije povezana sa smanjenim 30-dnevnim i bolničkim mortalitetom kod pacijenata se sepsom.
Lee i sur. (2018)	PK	Taiwan 2001.-2011.	Sepsa hospitalizirani (52737)	1855 korisnika atorvastatina, 916 korisnika simvastatina 732 korisnika rosuvastatina vs. nekorisnici	1) 30-dnevni mortalitet 2) 90-dnevni mortalitet	1. a) korisnici vs. nekorisnici AHR 0.84 (95% CI, 0.77-0.91) p<.001 b) simvastatin vs. nekorisnici AHR 0.82 (95%CI, 0.70-0.98) c) atorvastatin vs. nekorisnici AHR 0.86 (95%CI, 0.77-0.97) d) rosuvastatin vs. nekorisnici AHR 1.12 (95% CI 0.95-1.32) 2. a) korisnici vs. nekorisnici AHR 0.91(95% CI, 0.87-0.95) p<.001 b) simvastatin vs. nekorisnici AHR 0.93 (95%CI, 0.86-1.01) c) atorvastatin vs. nekorisnici AHR 0.91 (95% CI, 0.86-0.97) d) rosuvastatin vs. nekorisnici AHR 0.94 (95%CI, 0.85-1.03)	Prethodna uporaba statina povezana je sa smanjenim 30-dnevnim i 90-dnevnim mortalitetom. Atorvastatin i simvastatin imaju utjecaj na smanjenje 30-dnevnog mortaliteta za razliku od rosuvastatina.

PK=prospektivno kohortno istraživanje; RK=retrospektivno kohortno istraživanje; SK=slučaj-kontrola istraživanje; RCT=randomizirani klinički pokus; JIL-jedinica intenzivnog liječenja; AO-R=prilagođeni omjer šansi; AHR=prilagođeni omjer hazarda; AMRR=prilagođeni omjer stope mortaliteta; RR=relativni rizik; CI=interval pouzdanosti; CAP=community-acquired pneumonia (pneumonija iz opće populacije) CRP=C-reaktivni protein; TNFα =čimbenik nekroze tumora; IL-6=interleukin 6; IL-10=interleukin 10; fIX=faktor koagulacije IX; AT=antitrombin; TAT kompleks=trombin-antitrombin kompleks; PAL=inhibitor aktivatora plazminogena; MODS=multiple organ dysfunction syndrome (sindrom multiple disfunkcije organa) SOFA score=bodovni sustav za procjenu zatajenja organa kod teške sepse; ARDS (acute respiratory distress syndrome)



TABLICA 2. USPOREDBA ISTRAŽIVANJA NASUPROT KONTROLI ČIMBENIKA POSREDNE POVEZANOSTI I VALIDACIJI REZULTATA  
 TABLE 2. COMPARISON OF RESEARCH VERSUS CONTROL OF MEDIATING FACTORS AND VALIDATION OF RESULTS

Istraživanje	Mogući čimbenici posredne povezanosti				Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>			Zaključak istraživanja
	Komorbiditeti <sup>b</sup>	Učinak zdravog korisnika	Razlike prema pruženoj terapiji sepse	Težina sepse	Uporaba skora sklonosti			
Liappis i sur. (2001)	13 bolesti/stanja Uzimanje više vrsta lijekova (ACEI inhibitori)	Uzimanje više vrsta lijekova (ACEI imali su veću stopu smrtnosti (pacijenti koji su u startu imali srčanu bolest i zbog toga lošiji ishod)	-	-	-	(+) različite multivarijatne analize pokazuju korist statina u smanjenju smrtnosti kod sepse (+) korisnici ACEI imali su veću stopu smrtnosti (+) nije bilo razlike u korištenju ACEI između korisnika statina i nekorisnika	Povoljan učinak	
Almog i sur. (2004)	6 bolesti Dugoročno uzimanje kortikosteroida Sistemska antibiotska terapija prije primitka Lipidogram	Dugoročno uzimanje kortikosteroida Sistemska antibiotska terapija prije primitka Korisnici statina više koriste medicinske usluge i bolje brinu za zdravlje	Antibiotici prema smjernicama Prethodna uporaba antibiotika	PROWESS APACHE II - kraj hospitalizacije ili prijam u JIL	-	(+) univarijatne i multivarijatne analize dosljedno pokazuju protektivni učinak statina u razvoju sepse (+) budući da nije bilo razlike između anti-mikrobne terapije i APACHE II skora kod prijema u bolnicu smatra se da prehospitalna skrb nije utjecala na ishod, te se statini smatraju nezavisnim faktorom u progresiji sepse	Povoljan učinak	
Kruger i sur. (2005)	17 bolesti/stanja	-	-	APACHE II	-	(+) multivarijatnom analizom i prilagodbom čimbenika koji su povezani s mortalitetom (-dob, imunosupresija, infekcija E. coli) dokazana značajna korist statina (?) suprotno pretpostavci učinka zdravog korisnika (pacijenti na statinima su stariji, imaju više komorbiditeta i veći mortalitet) pacijenti na statinima su imali smanjeni mortalitet	Povoljan učinak	
Yang i sur. (2006)	13 bolesti 11 lijekova (ACEI, aspirin, β blokatori, diuretici, kortikosteroidi...) lipidogram	11 lijekova (ACEI, aspirin, β blokatori, diuretici, kortikosteroidi...)	Izbor inicijalnog antibiotika Inotropni lijekovi	PROWESS APACHE II Prijam u JIL MODS	-	(-) multivarijatnom analizom nije dokazana povezanost statina i smanjenog mortaliteta (jedini nezavisni prediktor 30-dnevnog preživljenja je težina sepse) (+) CRP značajno niži u grupi korisnika (?) LDL i kolesterol veći kod korisnika (?) CAD i infarkt miokarda češći kod korisnika statina	Nema učinka	
Schmidt i sur. (2006)	CAD	Češće korištenje statina kod pacijenata sa CAD	-	APACHE II SOFA SAPS II	-	(+) statistički značajna korist statina kod pacijenata sa MODS	Povoljan učinak	

Istraživanje	Mogući čimbenici posredne povezanosti				Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>4</sup>			Zaključak istraživanja
	Komorbiditeti <sup>b</sup>	Učinak zdravog korisnika	Razlike prema pruženoj terapiji sepse	Težina sepse	Uporaba skora sklonosti	Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>4</sup>		
Thomsen i sur. (2006)	CCI (19 bolesti/stanja) Medicinska indikacija za upotrebu statina Alkoholizam Imunosupresivni lijekovi	Alkoholizam Imunosupresivni lijekovi Sistemski antibiotička terapija 30 dana prije primitka	Antibiotici prema smjernicama Prethodna uporaba antibiotika	-	-	(+,?) nije dokazana značajna korist statina kod 30-dnevnog mortaliteta, ali je dokazano da smanjuju mortalitet 31-180 dana nakon hospitalizacije (+) dugoročno kod korisnika smanjen rizik kardiovaskularnih incidenata, kao i ponovne epizode bakterijemije (?) moguće utjecaj čimbenika posredne povezanosti koji nisu bili uključeni u istraživanje (socioekonomski status, pušenje, pretilost)		Povoljan učinak
Kruger i sur. (2010)	8 bolesti/stanja 7 lijekova -način prehrane(oralno, enteralno) -koncentracije lipida u plazmi	Sistemska antibiotička terapija prije primitka	-	SOFA	-	(-) prethodna uporaba statina uz nastavljenu uporabu statina tijekom sepse ne pokazuje značajnu korist (+) nisu zabilježene nuspojave tijekom provedenog istraživanja		Nema učinka
Yende i sur. (2011)	CCI	Smještaj u ustanovi Zdravstveno stanje Funkcionalni status Pušački status Cijepljenost (gripa, pneumokok)/Aspirin Antikoagulansi	Karakteristike bolnice Prethodna upotreba antibiotika Adekvatnost inicijalnog bolničkog antibiotika U bolnici dani kortikosteroidi	PSI APACHE III SOFA Bakterijemija Prijam u JIL Mehanička ventilacija	+	(-) prethodni korisnici ni bivarijantno ni uz prilagodbe nemaju značajnu korist po pitanju mortaliteta (-) korisnici koji su nastavili primiti statine u bolnici bivarijantno i multivarijantno pokazuju značajnu korist po pitanju mortaliteta, ali se značajnost gubi nakon prilagodbe za skor sklonosti		Nema učinka
Williams i sur. (2011)	12 bolesti/stanja Težina bolesti kod hospitalizacije Potreba za oživljavanjem	Smještaj u ustanovi	-	MEDS SOFA CCI	+	(-) velik broj podanaliza (multivarijantna, prilagodba po skor sklonosti, dobi, spolu, komorbiditetima, težini bolesti) nisu dokazali značajnu korist statina		Nema učinka
Goodim i sur. (2011)	Dijabetes Ishemijska bolest srca LDL koncentracija	BMI Pušački status	-	SOFA ARDS prijem u JIL terapija vazopresorima mehanička ventilacija	-	(-) multivarijantna analiza pokazuje kako su samo godine i SOFA zbroj nezavisne varijable koje utječu na mortalitet (-) prethodna uporaba statina nije značajan prediktor smanjenog mortaliteta		Nema učinka

Istraživanje	Mogući čimbenici posredne povezanosti				Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>			Zaključak istraživanja
	Komorbiditeti <sup>b</sup>	Učinak zdravog korisnika	Razlike prema pruženoj terapiji sepse	Težina sepse	Uporaba skora sklonosti	Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>		
Nseir i sur. (2011)	6 bolesti/stanja Sistemska antibiotska terapija prije primitka Imunosupresivna terapija	Sistemska antibiotska terapija prije primitka Imunosupresivna terapija	-	MEDS SOFA CCI	-	(+) multivarijatne analize pokazuju značajnu korist dugotrajne terapije statinima (+) dugotrajna terapija statinima ima boji ishod na preživljenju od kratkotrajne (+) statini smanjuju mortalitet ovisno o težini sepse i pridruženim komorbiditetima	Povoljan učinak	
Dessap i sur. (2011)	Operacija prije prijema u JIL Težina sepse kod prijema u JIL Terapija kortikosteroidima	Prethodna terapija statinima (vremenski period uzimanja terapije) i vrsta statina Adekvatna inicijalna antibiotska terapija Terapija kortikosteroidima	-	SAPS II SOFA Broj dana bez zatajenja organa do 14. dana	+	(-) multivarijatnom analizom i podešavanjem prema skoru sklonosti nije dokazana korist nastavljene terapije statinima u teškoj sepsi i šoku (-) postignute visoke koncentracije statina u plazmi pacijenata sa teškom sepsom mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava	Nema učinka	
Patel i sur. (2012)	6 bolesti/stanja Biokemijski parametri	Isključeni svi pacijenti na prethodnoj terapiji statinima duže od 2 tjedna	Obje grupe primile adekvatnu antimikrobnu terapiju	APACHE II MEWS	-	(+) značajno smanjenje progresije sepse kod trenutne primjene atorvastatina (-) nema utjecaj na mortalitet (28-dnevni i jednogodišnji) (+) 4. dan značajno smanjenje triglicerida, kolesterola i ekskrecije albumina u korisnika atorvastatina (+) nisu zabilježene nuspojave tijekom provedenog istraživanja	Povoljan učinak	
Kruger i sur. (2013)	8 bolesti/stanja	-	-	SOFA APACHE II Mehanička ventilacija Terapija vazopresorima Parenteralna prehrana Terapija kortikosteroidima	-	(-) multivarijatne analize pokazuju da nema značajne razlike u koncentraciji IL-6 kod trenutne primjene statina (+) kod prethodnih korisnika IL-6 znatno niži (-) de novo primjena statina nema značajne koristi (+) prethodna uporaba statina uz nastavljenu uporabu atorvastatina pokazuje značajnu korist (smanjen 28-dnevni mortalitet ali bez značajne razlike za 90-dnevni mortalitet) (-) nema značajne razlike u CRP među grupama (+) koncentracije kolesterola značajno niže kod korisnika za vrijeme istraživanja (?) optimalne terapijske plazma koncentracije atorvastatina nepoznate (+) nisu zabilježene nuspojave tijekom provedenog istraživanja	Nema učinka (izuzetak su pacijenti koji su bili na prethodnoj terapiji statinima i primali atorvastatin kod kojih je dokazan smanjeni mortalitet)	

Istraživanje	Mogući čimbenici posredne povezanosti				Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>			Zaključak istraživanja
	Komorbiditeti <sup>b</sup>	Učinak zdravog korisnika	Razlike prema pruženoj terapiji sepse	Težina sepse	Uporaba skora sklonosti	Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>		
Truwit i sur. (2014)	Biokemijski parametri	Pacijenti koji koriste statine imaju bolji socioekonomski status i ranije započinju s korištenjem antibiotske terapije	-	APACHE III	-	(-) prethodna uporaba rosuvastatina uz nastavljenu uporabu rosuvastatina tijekom sepse ne pokazuje značajnu korist (-) rosuvastatin grupa imala manje dana bez zatajenja jetre ili bubrega (+) terapija rosuvastatinom nije povezana sa povećanom koncentracijom kreatin-kinaze koja je u navedenoj skupini bila 10x iznad referentnih vrijednosti (-) nema značajne razlike u CRP-u među grupama (?) atorvastatin i simvastatin imaju veći antibakterijski potencijal od rosuvastatina		Nema učinka
Singh i sur. (2017)	6 bolesti/stanja Biokemijski parametri Lipidogram	Svi pacijenti na prethodnoj terapiji statinima unatrag 3 mj. od uključanja u studiju	Nije bilo razlike između grupa u liječenju septičkog šoka	APACHE II SOFA	-	(-) trenutna primjena atorvastatina nema utjecaj na 28 dnevni mortalitet (-) nema utjecaj na broj dana provedenih bez mehaničke ventilacije, dijalize ili potrebe za vazopresorima (+) značajan pad u koncentracijama upalnih parametara IL-1, IL-6, TNFα i CRP 7.dan u atorvastatin grupi (?) niži lipidogram u atorvastatin grupi- statistički beznačajan (+) nisu zabilježene nuspojave tijekom provedenog istraživanja		Nema učinka
Paricahua i sur. (2017)	CCI	-	-	APACHE II, SOFA broj dana u JIL-u terapija ciprofloksacinom	-	(-) prethodna uporaba statina ni bivariantno ni uz prilagodbe nije povezana sa smanjenim 30-dnevnim i bolničkim mortalitetom (-) nije bilo razlike između težine sepse i broju dana provedenih u JIL-u među ispitivanim skupinama (-) multivarijatna analiza pokazuje kako su CCI i APACHE II zbroj nezavisne varijable koje utječu na mortalitet (?) uporaba ciprofloksacina povezana sa većom smrtnosti u pacijenata sa sepsom		Nema učinka

Istraživanje	Mogući čimbenici posredne povezanosti				Kontrolne analize i dodatni argumenti <sup>a,d</sup>			Zaključak istraživanja
	Komorbiditeti <sup>b</sup>	Učinak zdravog korisnika	Razlike prema pruženoj terapiji sepsa	Težina sepsa	Uporaba skora sklonosti			
Lee i sur. (2018)	20 bolesti/stanja 5 lijekova (NSAID, aspirin, imunosupresivi, kortikosteroidi, antireumatici)	5 lijekova (NSAID, aspirin, imunosupresivi, kortikosteroidi, antireumatici) različite vrste statina	-	-	+	(+) velik broj podanaliza (multivarijatna, prilagodba po čimbenicima posredne povezanosti, prilagodba po skoru sklonosti) pokazuju da simvastatin i atorvastatin imaju veći antibakterijski potencijal od rosuvastatina (+) statistički značajna razlika u ishodu sepsa u pacijenata koji primaju različite vrste statina dokaz protiv snažnog utjecaja efekta zdravog korisnika u opservacijskim studijama		Povoljan učinak

JII=jeđinica intenzivnog lijećenja; CCI=Charlson comorbidity indeks; APACHE II=acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA=sequential organ failure assesment; PROWESS=Protein C worldwide evaluation in severe sepsis; MODS=multiple organ dysfunction syndrome; SAPS II=simplified acute physiology score; CAD=coronary artery disease; MEDS=mortality in emergency department sepsis; PSI=pneumonia severity indeks; MEWS=modified early warning scores; ARDS=acute respiratora distress syndrome

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

b – CCI obuhvaća 22 bolesti/stanja

c – uporaba izraza „značajno” ovdje podrazumijeva statističku značajnost

d – značenje simbola (+)=argument u prilog koristi statina, (-)=argument protiv koristi statina, (?)=upitno značenje nalaza

## Rasprava

Glavni nalaz ovog rada je da više od polovice istraživanja koje smo proučavali (njih deset) negiraju korist statina, drugim riječima ukazuju da prethodna terapije statinima ne utječe na ishod liječenja sepse iz opće populacije i smanjenu smrtnost kod istih, dok ostalih osam ukazuju na korist statina. Jedno istraživanje (22) koje je zapravo randomizirani klinički pokus dokazao je korist trenutne primjene statina u prethodnih korisnika, ali ne i u *de novo* korisnika što daje poseban značaj ovom radu uzimajući u obzir rasprave stručnjaka o uvođenju terapije statinima u trenu hospitalizacije kod ljudi koji prethodno nisu bili na statinima. Jedno drugo istraživanje (16) dokazalo je korist trenutne primjene statina u pacijenata koji nisu bili na prethodnoj terapiji statinima, međutim nedostatak tog istraživanja je što je uključilo mali broj pacijenata koji nisu bili kritično bolesni. Također pozitivan ishod dokazan je samo za 30-dnevni mortalitet, dok kod dugoročnog nema utjecaja, dok jedno novije istraživanje (17) nije dokazalo korist trenutne primjene statina kod pacijenata koji nisu bili na prethodnoj terapiji statinima.

Moramo uzeti u obzira da su ovdje prikazana istraživanja heterogena po dizajnu, metodologiji, promatranim ishodima i kontroliranim čimbenicima posredne povezanosti, što je onemogućilo provedbu meta-analize. Provedena kvalitativna usporedba pokazuje da su istraživanja s „negativnim” rezultatom detaljnija u opsegu i kontroli čimbenika posredne povezanosti, posebno efekta zdravog korisnika, stoga možemo zaključiti da je pozitivan rezultat mogao biti zbog nedovoljne kontrole tih čimbenika. Također ograničenja pozitivnih istraživanja su mali broj ispitanika, heterogenost s obzirom na ustroj (retrospektivnost, prospektivnost), promatranja prethospitalne ili nastavljene unutarbolničke terapije statinima tijekom liječenja infekcije, zatim prema promatranim ishodima (progresija u teži oblik sepse, broj dana bez razvoja multiorganske disfunkcije, opći mortalitet, kratkoročni ili dugoročni mortalitet), kao i činjenica da nisu ispitivali razlike između pojedinih statina, zatim koliko dugo su pacijenti bili na prethodnoj terapiji i na kojoj dozi lijeka.

Ipak, ovaj rad ima i svoje kvalitete. Detaljno smo pretražili bazu podataka i sve radove na ovu temu, članke smo detaljno analizirali, kritički evaluirali, osobito što se tiče čimbenika posredne povezanosti i brojnih kontrolnih analiza. Glavna mjera ishoda koju smo promatrali, mortalitet jasno je definirana u svim istraživanjima, što nam je uz sve ostale čimbenike omogućilo da istraživanja podijelimo na ona s „pozitivnim” rezultatom i ona s „negativnim”. Rezultati našeg istraživanja kao i većine novijih randomiziranih kliničkih studija ukazuju da nema dovoljno dokaza da

se statini koriste u liječenju sepse jer ne utječu na ishod liječenja niti smanjuju mortalitet, stoga ostaje otvoreno pitanje o potrebi uvođenja statina u kliničku praksu liječenja sepse. Smatramo da su potrebna opsežnija i detaljnija istraživanja na temelju kojih bi mogli donijeti adekvatne zaključke, jer još uvijek nemamo čvrste dokaze o djelotvornosti. Buduća istraživanja trebaju imati za cilj rasvjetljavanje pitanja mogu li statini utjecati na učestalost i smrtnost od sepse, tj. pitanje bi li terapija statinima imala profilaktičku ulogu u smislu smanjenja učestalosti sepse i smanjenja učestalosti teške sepse i/ili statine ima smisla davati u terapiji novonastale sepse kako bi se modificirao upalni odgovor. Za prvu i drugu potencijalnu indikaciju treba rasvijetliti i doziranje statina. Osim toga, problem vjerojatno predstavlja i nepostojanje statina u obliku za parenteralnu primjenu, neophodnu u slučaju najteže bolesnih pacijenata koji ne mogu primiti lijekove *per os*.

Od velike važnosti su mogući nepovoljni učinci statina u septičkih pacijenata koji ako ih ima, moraju biti ispitani. Najveće značenje dobivaju moguća oštećenja jetre i mišića. Istraživanja koja smo mi proučili nisu zabilježila nuspojave za vrijeme ispitivanja (to je posebno istaknuto u pet randomiziranih kliničkih pokusa koja smo ovdje uključili).

Na kraju želimo još malo biti kritični i zapitati se pokušavaju li farmaceutske kuće pronaći novu arenu za statine budući da su se statini pokazali relativno sigurnim lijekovima kod većine pacijenata kojima su namijenjeni. Ova pretpostavka ukazuje da će biti potrebni veliki naponi istraživača kako bi pronašli prave dokaze i odgovore jesu li ovi lijekovi stvarno i klinički značajno učinkoviti u mijenjanju upalnog odgovora oboljelih.

## Zaključak

Zaključno možemo reći da nešto više od polovice promatranih istraživanja govori kako prethodna terapija statinima nije povezana sa smanjenim mortalitetom i boljim ishodom u pacijenata hospitaliziranih zbog sepse. Obzirom na navedeni udio istraživanja, njihovu uglavnom retrospektivnu prirodu te različite metode kontrole varijabli koje mogu izobličiti utjecaj (*confounder* varijable) ne možemo donijeti jednoznačan zaključak. Postoji potreba za većim studijama i randomiziranim kontroliranim ispitivanjima kako bi se razriješilo pitanje izbora lijeka, trenutka započinjanja terapije, njenog trajanja te prikladne doze lijeka. Međutim, u bolesnika koji su prethodno uzimali statine ovu terapiju treba nastaviti, barem zbog prevencije kardiovaskularnih incidenata, dok se *de novo* uvođenje terapije u trenutku teške sepse trenutno ne čini opravdanim.

## LITERATURA

- [1] Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: Preliminary data for 2007. National vital statistics reports; vol. 58 no. 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
- [2] Butler J. The surviving sepsis campaign (SSC) and the emergency department. *Emerg Med J* 2008;25:2-3.
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- [4] Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32(1):75-79.
- [5] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
- [6] Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest* 2003;124(2):740-743.
- [7] Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326(7383): 262-266.
- [8] Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7(5):358-368.
- [9] Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345(6):408-416.
- [10] Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16(2): 179-192.
- [11] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-1307.
- [12] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343(6257):425-430.
- [13] Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1): II42-II48.
- [14] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111(18):2356-2363.
- [15] Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, Nada T, Shinohara H, Tamura Y. Lipid-altering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;94(4):497-500.
- [16] Patel JM, Snaith C, Thickett DR, et al. Randomized double-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(6):R231.
- [17] Singh RK, Agarwal V, Baronia AK, Kumar S, Poddar B, Azim A. The Effects of Atorvastatin on Inflammatory Responses and Mortality in Septic Shock: A Single-center, Randomized Controlled Trial. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(10):646-654.
- [18] Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110(7):880-885.
- [19] Lee CC, Lee MG, Hsu TC, et al. A Population-Based Cohort Study on the Drug-Specific Effect of Statins on Sepsis Outcome. *Chest* 2018;153(4):805-815.
- [20] Thomsen RW. The lesser known effects of statins: benefits on infectious outcomes may be explained by "healthy user" effect. *BMJ* 2006;333(7576):980-981.
- [21] Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34(4):1080-1086.
- [22] Kruger P, Bailey M, Bellomo R, et al. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):743-750.
- [23] Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med* 2011;39(8):1871-1878.
- [24] National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Truwit JD, Bernard GR, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;370(23):2191-2200.
- [25] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.
- [26] 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(8):819-828.
- [27] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
- [28] Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1352-1357.
- [29] Nseir W, Mograbi J, Abu-Elheja O, Bishara J, Assy N. The impact of prior long-term versus short-term statin use on the mortality of bacteraemic patients. *Infection* 2012;40(1):41-48.
- [30] Williams JM, Greenslade JH, Chu K, Brown AE, Paterson D, Lipman J. Prior statin use is not associated with improved outcome in emergency patients admitted with infection: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2011;18(2):127-134.
- [31] Parichua LI, Goncalves AFO, Pacheco SODS, Pacheco FJ. Sepsis Mortality in Critical Care and Prior Statin Therapy: A Retrospective Cohort Study in Central Argentina. *J Clin Diagn Res* 2017;11(6):OC17-OC21.
- [32] Kruger PS, Freir NM, Venkatesh B, Robertson TA, Roberts MS, Jones M. A preliminary study of atorvastatin plasma concentrations in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2009;35(4):717-721.
- [33] Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1248-1251.
- [34] Yang KC, Chien JY, Tseng WK, Hsueh PR, Yu CJ, Wu CC. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *Am J Emerg Med* 2007;25(5):494-501.
- [35] Goodin J, Manrique C, Dulohery M, Sampson J, Saettele M, Dabagh O. Effect of statins on the clinical outcomes of patients with sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(6):1051-1055.
- [36] Kruger PS, Harward ML, Jones MA, et al. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):774-781.
- [37] Mekontso Dessap A, Ouanes I, Rana N, et al. Effects of discontinuing or continuing ongoing statin therapy in severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2011;15(4):R171.