

# Utjecaj prethodne terapije statinom na tijek i ishod pneumonije

---

Jović Pandžić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:962757>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**LUKA JOVIĆ PANDŽIĆ**

**Utjecaj prethodne terapije statinom na tijek i  
ishod pneumonije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Ivana Gornika i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

<b>HMG-CoA</b>	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (engl. <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A</i> )
<b>OHBP</b>	Objedinjeni hitni bolnički prijam (engl. <i>Emergency Department</i> )
<b>FDA</b>	Administracija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HDL</b>	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>LDL</b>	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>VLDL</b>	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i> )
<b>CRP</b>	c-reaktivni protein (engl. <i>c-reactive protein</i> )
<b>CYP3A4</b>	citokrom P450 3A4 (engl. <i>cytochrome P450 3A4</i> )
<b>CYP2C9</b>	citokrom P450 2C9 (engl. <i>cytochrome P450 2C9</i> )
<b>ALT</b>	alanin aminotransferaza (engl. <i>alanine aminotransferase</i> )
<b>AST</b>	aspartat aminotransferaza (engl. <i>aspartate aminotransferase</i> )
<b>WOSCOPS</b>	Studija prevencije koronarne bolesti u zapadnoj Škotskoj (engl. <i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i> )
<b>JUPITER</b>	Opravdanost uporabe statina u prevenciji: interventno ispitivanje učinkovitosti rosuvastatina (engl. <i>Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i> )
<b>4S</b>	Skandinavska studija preživljenja sa simvastatinom (engl. <i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i> )
<b>HPS</b>	Studija o zaštiti srca (engl. <i>Heart Protection Study</i> )
<b>CARDS</b>	Studija primjene atorvastatina za prevenciju kardiovaskularnih bolesti kod dijabetičara (engl. <i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i> )
<b>CAP</b>	izvanbolnička pneumonija (engl. <i>community-acquired pneumonia</i> )

<b>HAP</b>	bolnička pneumonija (engl. <i>hospital-acquired pneumonia</i> )
<b>VAP</b>	pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. <i>ventilator-associated pneumonia</i> )
<b>KOPB</b>	kronična opstruktivna plućna bolest (engl. <i>chronic obstructive lung disease</i> )
<b>MRSA</b>	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (engl. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> )
<b>RSV</b>	respiratorni sincicijski virus (engl. <i>respiratory syncytial virus</i> )
<b>ARDS</b>	sindrom akutnog respiratornog distresa (engl. <i>acute respiratory distress syndrome</i> )
<b>JIL</b>	jedinica intenzivnog liječenja (engl. <i>intensive care unit – ICU</i> )
<b>CURB-65</b>	procjena težine pneumonije prema čimbenicima: svijest, urea, disanje, krvni tlak i dob ≥ 65 godina (engl. <i>confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age ≥ 65</i> )
<b>PSI</b>	indeks težine pneumonije (engl. <i>pneumonia severity index</i> )
<b>ABS</b>	acidobazni status (engl. <i>acid-base status</i> )
<b>PORT</b>	Istraživanje ishoda pacijenata s pneumonijom (engl. <i>Pneumonia Patient Outcomes Research Team study</i> )
<b>NO</b>	<b>dušikov oksid</b> (engl. <i>nitric oxide</i> )
<b>IL-6</b>	<b>interleukin 6</b> (engl. <i>interleukin 6</i> )
<b>IL-1</b>	<b>interleukin 1</b> (engl. <i>interleukin 1</i> )
<b>ARI</b>	akutna renalna insuficijencija (engl. <i>acute renal insufficiency</i> )
<b>COVID-19</b>	bolest uzrokovana koronavirusom 2019 (engl. <i>coronavirus disease 2019</i> )
<b>TNF-α</b>	tumorski faktor nekroze alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
<b>BIS</b>	bolnički informacijski sustav (engl. <i>hospital information system</i> )
<b>MKB</b>	međunarodna klasifikacija bolesti (engl. <i>international classification of diseases</i> )
<b>KBB</b>	kronična bubrežna bolest (engl. <i>chronic kidney disease – CKD</i> )

## Sadržaj

Sažetak.....	1
Summary .....	2
1. Uvod .....	3
1.1 Statini .....	3
1.1.1 Otkriće .....	3
1.1.2 Farmakodinamika.....	4
1.1.3 Farmakokinetika.....	5
1.1.4 Nuspojave .....	6
1.1.5 Klasične indikacije.....	7
1.2 Pneumonija.....	8
1.2.1 Definicija .....	8
1.2.2 Epidemiologija.....	9
1.2.3 Etiopatogeneza .....	10
1.2.4 Klinička slika .....	11
1.2.5 Dijagnoza i stupnjevanje bolesti .....	12
1.2.6 Liječenje.....	14
1.2.7 Prognoza.....	15
2. Hipoteza.....	16
3. Ciljevi rada .....	16
4. Ispitanici i metode .....	17
5. Rezultati.....	18
6. Rasprava .....	22
7. Zaključak.....	23
8. Zahvale .....	24
9. Literatura.....	25
10. Životopis .....	34

## Sažetak

### Utjecaj prethodne terapije statinom na tijek i ishod pneumonije

Luka Jović Pandžić

Lijekovi iz skupine statina putem inhibicije enzima HMG-CoA-reduktaze smanjuju razinu kolesterola u krvi. Kroz godine njihove široke primjene otkriveni su dodatni pleiotropni učinci statina. Pokazalo se da statini posjeduju i antiupalna, antioksidativna, antiagregacijska i antiproliferacijska svojstva. Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj navedenih svojstava na ishod i tijek pneumonije.

U provedenoj studiji retrospektivno je promatrano 149 pacijenata koji su u razdoblju od 1. siječnja 2023. do 1. siječnja 2024. obrađeni na OHBP-u Kliničkog bolničkog centra Zagreb radi pneumonije. Za pacijente sa statinima i pacijente bez statina u terapiji, definirani su pokazatelji težine bolesti (hipoksemija, tahikardija, febrilitet, hipotenzija, ARI, dezorjentiranost pri pregledu, hiperglikemija, hiponatremija, PSI, CURB-65, potreba za hospitalizacijom, trajanje hospitalizacije, povratak u hitnu zbog povezanog razloga te ishode).

Pronađena je korelacija između terapije statinima i navedenih pokazatelja težine bolesti. PSI ljestvica, prisutnost tahikardije, hipotenzije, ARI, potreba za oksigenoterapijom i postotak hospitaliziranih pacijenata ukazivali su na blaži tijek bolesti u pacijenata na terapiji statinima, dok je prisutstvo dezorijentiranosti i ishod bolesti bio podjednak u obje skupine pacijenata.

Rezultati su u skladu s rezultatima drugih studija koje su proučavale učinak statina na druge upalne bolesti.

Buduće prospektivne studije s većim brojem pacijenata i jasno definiranim ishodima bolesti upotpuniti će rezultate ovog istraživanja i jasnije definirati potencijalnu praktičnu primjenu dokazanog.

**Ključne riječi:** statini, pneumonija, upala

## Summary

### **The influence of prior statin therapy on the course and outcome of pneumonia**

**Luka Jović Pandžić**

Medications from the statin group lower blood cholesterol levels by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase. Over years of widespread use, additional pleiotropic effects of statins have been discovered. Statins have been shown to possess anti-inflammatory, antioxidant, anti-aggregatory, and antiproliferative properties. The main aim of this research was to determine the impact of these properties on the course and outcome of pneumonia.

In this retrospective study, 149 patients who were treated at the Emergency Department of the Clinical Hospital Center Zagreb for pneumonia between January 1, 2023, and January 1, 2024, were observed. Indicators of disease severity (hypoxemia, tachycardia, fever, hypotension, ARI, disorientation during examination, hyperglycemia, hyponatremia, PSI, CURB-65, need for hospitalization, length of hospital stay, return to the emergency department for a related reason, and outcomes) were defined for patients on statin therapy and those without statins in their treatment.

A correlation was found between statin therapy and the aforementioned indicators of disease severity. The PSI scale, presence of tachycardia, hypotension, ARI, need for oxygen therapy, and the percentage of hospitalized patients indicated a milder course of disease in patients on statin therapy, while the presence of disorientation and the outcome of the disease were similar in both patient groups.

The results are consistent with those of other studies that have examined the effects of statins on other inflammatory diseases.

Future prospective studies with a larger number of patients and clearly defined disease outcomes will complement the results of this research and more clearly define the potential practical application of the findings.

**Keywords:** statins, pneumonia, inflammation



## 1. Uvod

### 1.1 Statini

#### 1.1.1 Otkriće

Statini su otkriveni krajem 1970-ih godina nakon čega su vrlo brzo postali ključna terapija za liječenje hiperlipidemije i smanjenje rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Za otkriće statina zaslužan je japanski biokemičar Akira Endo, koji je 1976. izolirao mevastatin (poznat i kao kompaktin) iz gljive *Penicillium citrinum*, potaknut rastućim znanstvenim interesom za kontrolu hiperkolesterolemije koja je prepoznata kao jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze (1).

Iako je mevastatin bio prvi otkriveni statin, zbog pokazane toksičnosti u ranim ispitivanjima na životinjama nikada nije došao u kliničku primjenu, ali njegovo otkriće je bilo ključno za daljnji razvoj statina kao skupine lijekova (2). Nakon mevastatina, američka farmaceutska kompanija Merck razvila je lovastatin, koji je za razliku od svog prethodnika prošao klinička ispitivanja i 1987. dobio odobrenje za uporabu od strane FDA. Tako je lovastatin, prvotno izoliran iz gljive *Aspergillus terreus*, postao prvi statin odobren za kliničku uporabu označivši početak nove ere u liječenju kardiovaskularnih bolesti i prevenciji iste (3).

Pozitivan učinak lovastatina bio je odskočna daska za daljnje istraživanje statina, što je rezultiralo razvojem simvastatina i atorvastatina. Simvastatin i atorvastatin postali su poznati po svojoj učinkovitosti u snižavanju LDL kolesterola te brzo postaju zlatni standard u liječenju dislipidemija (4). Atorvastatin, koji je danas jedan od najprodavanijih lijekova na svijetu, pokazao je izuzetnu učinkovitost ne samo u smanjenju razina lipida, već i u smanjenju rizika od srčanih i moždanih udara (5).

Daljnji razvoj statina omogućio je brojna istraživanja njihovih sporednih učinaka, primarno njihova protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Nabrojani pleiotropni učinci pobudili su interes znanstvenika potencijalno šireći indikacije za kliničku primjenu statina, uključujući moguće koristi u liječenju različitih upalnih stanja i infektivnih bolesti (6).

### 1.1.2 Farmakodinamika

Farmakodinamika statina sastoji se u njihovoj sposobnosti inhibicije enzima HMG-CoA reduktaze, što je ključni korak procesa biosinteze kolesterola u jetri. HMG-CoA reduktaza katalizira konverziju HMG-CoA u mevalonat, preteču kolesterola i drugih izoprenoida. Inhibicijom navedenog enzima smanjuje se sinteza kolesterola, a posljedično dovodi do smanjenja koncentracije kolesterola u hepatocitima (7). Usprkos tome glavni učinak statina je što smanjenje koncentracije kolesterola u hepatocitima potiče povećanu ekspresiju LDL receptora na površini istih stanica čime se pojačano uklanja LDL čestice iz krvotoka. Ovo smanjenje cirkulirajućeg LDL kolesterola, često poznatog kao „loš kolesterol“, igra glavnu ulogu u smanjenju rizika od ateroskleroze te posljedično ostalih kardiovaskularnih bolesti. Statini u prosjeku mogu smanjiti razine LDL-a za 30% do 50%, ovisno o dozi i vrsti primijenjenog statina (8).

Osim što smanjuju LDL, statini mogu i povećati razine HDL kolesterola, poznatog kao „dobar kolesterol“ u krvi pacijenta i smanjiti razine triglicerida, osobito kod pacijenata s previsokim razinama istih. Iako učinak na razinu HDL nije tako izražen kao na LDL, smatra se da čak i mali porast HDL-a može imati protektivan učinak na kardiovaskularni sustav (9). Statini smanjuju i koncentraciju VLDL-a, što dodatno pridonosi njihovom pozitivnom učinku na lipidni profil pacijenata.

Učinci statina na metabolizam lipida znatno variraju ovisno o vrsti statina i dozi, primjerice visokopotentni atorvastatin i rosuvastatin, mogu smanjiti LDL kolesterol za više od 50% kada se primjenjuju u visokim dozama, dok drugi statini, poput pravastatina i fluvastatina imaju slabiji učinak (10). Istraživanja su pokazala da je rosuvastatin najučinkovitiji u povećanju HDL kolesterola naspram drugih statina (11).

Osim svog primarnog učinka na lipidni profil, statini imaju i brojne pleiotropne učinke koji nisu izravno povezani sa smanjenjem razine kolesterola. Statini pokazuju protuupalna svojstva smanjenjem izlučivanja citokina i upalnih markera kao što je CRP (12), što je povezano sa smanjenim rizikom od kardiovaskularnih događaja neovisno o smanjenju LDL kolesterola usporavanjem aterogeneze i stabilizacijom aterosklerotskih plakova, smanjujući rizik od rupture plaka i tromboze (13).

Statini poboljšavaju i funkciju endotela stimulirajući proizvodnju NO, medijatora u vazodilataciji i smanjenju vaskularne upale(14). Djelujući kao vazodilatator, NO neposredno djeluje na krvne

žile opuštajući glatku muskulaturu, smanjujući rizik od hipertenzije i drugih vaskularnih komplikacija (15).

Osim navedenoga, statini pokazuju sposobnost smanjenja trombogeneze inhibicijom agregacije trombocita i povećanjem fibrinolitičke aktivnosti, dodatno umanjujući rizik od tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar (16).

### 1.1.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika statina varira ovisno o kojem je specifičnom lijeku unutar skupine riječ. Nakon oralne primjene, statini se apsorbiraju u krvotok. Bioraspoloživost statina varira, uglavnom zbog učinka prvog prolaza kroz jetru, tako je bioraspoloživost lovastatina i simvastatina relativno niska, dok atorvastatin i rosuvastatin imaju bolju bioraspoloživost (17). Bioraspoloživost također može biti pod utjecajem hrane, osobito kod statina koji su lipofilni, poput lovastatina i simvastatina, gdje hrana pozitivno utječe na apsorpciju (18).

Statini pokazuju visok stupanj vezanja na proteine plazme, što je važno za njihovu distribuciju unutar organizma: 95% do 98% statina vezano je na albumin, što znači da samo mali dio lijeka ostaje u slobodnom, farmakološki aktivnom obliku (19). Statini se pretežno nakupljaju u jetri, glavnom organu za sintezu kolesterola, što je i razlog za njihovu percepciju kao lijekova koji imaju učinak isključivo na lipidni profil, no također prodiru i u druga tkiva, što omogućuje njihove pleiotropne učinke (20).

Metabolizam statina primarno se odvija u jetri putem citokroma P450, osobito CYP3A4 i CYP2C9, ovisno o specifičnom statinu. Simvastatin, lovastatin i atorvastatin metaboliziraju se uglavnom preko CYP3A4, dok su fluvastatin i rosuvastatin pretežno metabolizirani preko CYP2C9 (21). Ovi metabolički putevi imaju važnu ulogu u mogućim interakcijama statina s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim enzimima, primjerice: inhibitori CYP3A4, kao što su određeni antifungalni lijekovi ili antibiotici, mogu povećati koncentraciju statina u plazmi i posljedično povećati rizik od nuspojava, osobito miopatije (22).

Eliminacija statina iz tijela odvija se većinski putem jetre kroz žuč, a manji se udio izlučuje putem bubrega. Poluvijek statina varira među različitim lijekovima, što je važan čimbenik u određivanju njihove doze i učestalosti primjene, tako atorvastatin i rosuvastatin imaju relativno dug poluvijek (14-19 sati), što omogućuje primjenu jednom dnevno i dugotrajan učinak na snižavanje LDL-a (23). S druge strane, fluvastatin i lovastatin imaju kraći poluvijek, što može zahtijevati prilagodbu doziranja za održavanje optimalnih razina lijeka u plazmi, nerijetko komplicirajući cijeli proces liječenja kliničarima (24).

Razlike u farmakokinetičkim svojstvima statina povezane su s njihovim potencijalom za nuspojave. Statini s kraćim poluvijekom i nižom bioraspoloživostu imaju manje prodiranje u ekstrahepatička tkiva, dok statini s dugim poluvijekom i većom bioraspoloživostu mogu prodrijeti u ekstrahepatička tkiva, što može povećati rizik od nuspojava, primarno miopatije (25). Zbog nabrojanih farmakokinetičkih varijacija, odabir statina mora biti prilagođen individualnim potrebama pacijenta uvijek uzimajući u obzir i druge lijekove koje pacijent koristi kako bi se izbjegle interakcije i nuspojave (26).

#### 1.1.4 Nuspojave

Statini se općenito smatraju sigurnim lijekovima, no postoji određeni rizik od pojave nuspojava, osobito kod pacijenata koji koriste visoke doze ili kod onih s posebnim predispozicijama, kao što je uzimanje druge terapije (27). Jedna od najčešćih nuspojava povezanih sa statinima je miopatija, koja se manifestira kao bol u mišićima, slabost ili osjećaj napetosti. Iako se mišićni simptomi obično javljaju u blagom obliku, mogu eskalirati do ozbiljnijih stanja, uključujući rabdomiolizu, koja može biti opasna po život (28). Rabdomioliza je rijetka, ali potencijalno smrtonosna nuspojava jer dovodi do raspadanja mišićnih vlakana i oslobađanja mioglobina u krvotok, što može rezultirati akutnim bubrežnim zatajenjem (29). Rizik od rabdomiolize povećava se s dozom statina, kao i s istodobnom primjenom lijekova koji inhibiraju enzime citokroma P450, poput nekih antifungalnih lijekova ili makrolidnih antibiotika (30).

Još jedna važna nuspojava statina je hepatotoksičnost. Povišenje jetrenih enzima, najčešće mjerenih ALT-a i AST-a, može se javiti kod nekih pacijenata koji uzimaju statine, ali to je obično blago i reverzibilno (31). U rijetkim slučajevima, može doći do ozbiljnijih jetrenih komplikacija, kao što je akutni hepatitis (32). Iz tog je razloga preporučeno redovito praćenje jetrene funkcije tijekom dugotrajne terapije statinima, osobito u prvim mjesecima liječenja.

Osim miopatije i hepatotoksičnosti, primjena statina može biti povezana i s povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti. Brojne studije pokazale su da dugotrajna upotreba statina može dovesti do blagog povećanja razine glukoze u krvi i povećanog rizika od razvoja dijabetesa tipa 2, osobito kod pacijenata s već postojećim rizikom od dijabetesa (33). Usprkos tome što je taj rizik statistički značajan, koristi statina u smislu prevencije kardiovaskularnih incidenata daleko nadmašuju rizik od razvoja dijabetesa (34).

Statini su povezani s mogućim neurološkim nuspojavama. Postoje izvješća o blagom gubitku pamćenja i kognitivnoj disfunkciji kod pacijenata koji uzimaju statine, iako su ti simptomi obično reverzibilni nakon prestanka terapije. Ova nuspojava je rijetka i još uvijek se istražuje (35).

Uzimajući u obzir sve moguće nuspojave, individualizirani pristup u propisivanju statina najbitnije je za smanjenje rizika i optimizaciju terapije pa tako redovito praćenje pacijenata i prilagodba doza statina može značajno smanjiti učestalost ozbiljnih nuspojava istovremeno omogućujući postizanje pozitivnih terapijskih učinaka(36).

### 1.1.5 Klasične indikacije

Statini su prvenstveno razvijeni i odobreni za liječenje hiperlipidemije i prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Njihova sposobnost smanjenja razine LDL kolesterola, učinila ih je temeljnim dijelom terapije za pacijente s povišenim kardiovaskularnim rizikom. Prema smjernicama vodećih kardioloških društava, statini su prva linija terapije za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s povišenim rizikom(37).

**Primarna prevencija** se odnosi na uporabu statina kod pacijenata koji nemaju povijest kardiovaskularnih bolesti, ali imaju čimbenike rizika, kao što su povišena razina kolesterola, hipertenzija, ili šećerna bolest. Velike kliničke studije, poput WOSCOPS i JUPITER, pokazale su da uporaba statina u navedenim skupinama može znatno smanjiti incidenciju infarkta miokarda i moždanog udara (38), tako je JUPITER studija pokazala da su pacijenti s normalnim razinama kolesterola, ali povišenim razinama C-reaktivnog proteina (CRP), imali koristi od terapije rosuvastatinom, s reduciranim rizikom od kardiovaskularnih događaja (39).

**Sekundarna prevencija** odnosi se na liječenje pacijenata koji su već doživjeli infarkt miokarda ili moždani udar. U ovom kontekstu, statini igraju bitnu ulogu u smanjenju rizika od ponavljanja događaja ili komplikacije istog. Brojne studije, uključujući velike 4S i HPS, pokazale su da statini značajno smanjuju mortalitet i morbiditet kod pacijenata s povijesti kardiovaskularnih bolesti, neovisno o početnoj razini kolesterola (40). HPS studija, koja je uključivala više od 20.000 pacijenata, je pokazala smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za čak 13% među pacijentima koji su primali simvastatin u odnosu na kontrolu (41).

Osim hiperlipidemije i prevencije kardiovaskularnih događaja, statini se koriste i kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, čak i kad razina kolesterola nije značajno povišena, u sklopu povećanog rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Tako je CARDS studija pokazala da uporaba

atorvastatina kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 smanjuje rizik od prvih kardiovaskularnih događaja za vrlo značajnih 37% (42).

Osim u liječenju kardiovaskularnih bolesti, statini se sve više istražuju zbog svojih pleiotropnih učinaka, što uključuje potencijalnu primjenu u liječenju drugih stanja, od mogućeg zaštitnog učinka kod neuroloških bolesti poput Alzheimerove bolesti ali i zbog protuupalnih i imunomodulatornih učinaka u bolestima poput reumatoidnog artritisa i sepse (43). Premda ovi potencijalni učinci još uvijek bivaju predmetom istraživanja, klinička uporaba statina i dalje je ograničena samo na smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Prilikom propisivanja statina kliničari moraju imati na umu nekoliko čimbenika, uključujući razinu kardiovaskularnog rizika, početnu razinu kolesterola, prisutnost komorbiditeta, kao i potencijalne nuspojave ili interakcije s drugim lijekovima (44). Smjernice kardioloških društava preporučuju redovito praćenje lipidnih profila i prilagodbu terapije kako bi se postigli pozitivni ciljevi liječenja sa što manjim rizikom od nuspojava (45).

## 1.2 Pneumonija

### 1.2.1 Definicija

Pneumonija je akutna infektivna bolest koja zahvaća pluća i uzrokuje upalu alveola, osnove respiratorne izmjene plinova. U normalnim su uvjetima alveole ispunjene zrakom, ali kod pneumonije one se ispunjavaju tekućinom ili gnojem, što remeti normalnu izmjenu kisika i ugljičnog dioksida te uzrokuje respiratorne simptome poput kašlja, dispneje i bolova u prsima (46). Pneumonija može biti uzrokovana bakterijama, virusima, gljivama ili parazitima, a klinička prezentacija i ishod ovise o uzročniku, imunološkom stanju pacijenta te prisutnosti komorbiditeta (47).

Bolest se može klasificirati prema različitim kriterijima, primjerice načinu nastanka, mjestu zaraze, patofiziološkim karakteristikama i/ili kliničkoj slici. Jedna od najčešćih klasifikacija dijeli pneumonije na CAP i HAP. CAP nastaje kod osoba koje nisu bile hospitalizirane ili su hospitalizirane kraće od 48 sati, dok HAP podrazumijeva infekcije nastale kod pacijenata hospitaliziranih duže od 48 sati, kao i VAP (48).

CAP je najčešći oblik pneumonije i obično pogađa starije osobe, imunokompromitirane pacijente te one s kroničnim bolestima poput KOPB-a, zatajenja srca i dijabetesa (49). Najčešći uzročnici izvanbolničke pneumonije su bakterije, osobito *Streptococcus pneumoniae*, dok se

kod hospitaliziranih pacijenata češće javljaju multirezistentni patogeni poput *Staphylococcus aureus* (klinički posebno važna MRSA) i gram-negativnih bakterija (50).

Osim bakterijske pneumonije, značajnu ulogu imaju i virusne infekcije, osobito tijekom sezonskih epidemija gripe. Virusi poput influenze, RSV-a i recentno COVID-19, mogu izazvati ozbiljne respiratorne simptome, također ponajviše kod starijih i/ili imunokompromitiranih pacijenata (51). Virusne pneumonije se često kompliciraju bakterijskim superinfekcijama, čineći kliničku sliku složenijom i povećavajući smrtnost (52).

Pneumonija može biti lokalizirana na pojedini režanj pluća (lobarna pneumonija), zahvatiti više režnjeva (multilobarna pneumonija) ili se proširiti difuzno po plućima, što je slučaj kod intersticijske pneumonije (53). Intersticijska je pneumonija obično povezana s virusnim infekcijama i karakterizirana je upalom i fibrozom plućnog intersticija, što ometa normalnu plućnu funkciju (54).

Budući da pneumonija može zahvatiti različite dijelove pluća i imati širok spektar uzročnika, pravodobna je dijagnostika ključna, kao i adekvatna terapija kako bi se smanjila smrtnost, osobito kod ranjivih populacija (55). Liječenje se prilagođava ovisno o uzročniku, ako je mikrobiološki identificiran ili radiološki pretpostavljen, kao i o težini kliničke slike, s naglaskom na ranu primjenu antibiotika kod bakterijske pneumonije te antivirusnih lijekova kod težih oblika virusom uzrokovane pneumonije (56).

### 1.2.2 Epidemiologija

Pneumonija je globalno raširena bolest koja uzrokuje značajan javno zdravstveni problem zbog visokog morbiditeta i mortaliteta. Svake godine pneumonija pogađa otprilike 450 milijuna ljudi diljem svijeta, a oko četiri milijuna osoba umre neposredno zbog bolesti ili od komplikacija uzrokovanih ovom bolešću (57). U razvijenim zemljama incidencija pneumonije u općoj populaciji iznosi između 5 i 10 slučajeva na 1.000 osoba godišnje. Međutim, u rizičnim skupinama, poput starijih i/ili imunokompromitiranih bolesnika i pacijenata s komorbiditetima ta učestalost može biti i viša (58). U starijoj populaciji (iznad 65 godina), pneumonija je jedan od vodećih uzroka hospitalizacije s visokom stopom smrtnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama, pneumonija je treći najčešći razlog hospitalizacije među starijim osobama, dok je u Europi prepoznata kao glavni uzrok smrti povezan s infekcijama (59). Starije osobe imaju povećan rizik od razvoja pneumonije zbog oslabljenog imunološkog sustava, češćeg prisustva kroničnih bolesti poput KOPB-a, zatajenja srca i šećerne bolesti te smanjene funkcionalne rezerve respiratornog sustava (60).

HAP, uključujući VAP, isto tako predstavlja značajan javnozdravstveni problem, osobito u jedinicama intenzivne njege zbog u pravilu težeg liječenja. Ove vrste pneumonija uzrokuju teže oblike bolesti s visokom stopom smrtnosti, posebice kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. HAP čini oko 15% svih bolničkih infekcija, dok VAP predstavlja najčešću infekciju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji (61). Mortalitet kod VAP-a može biti izuzetno visok, dosežući stopu do 50%, ovisno o prisutnosti drugih komplikacija i karakteristikama samog pacijenta (62).

Rizični čimbenici za razvoj pneumonije uključuju dob iznad 65 godina, kronične bolesti poput dijabetesa, KOPB-a, zatajenja srca te upotrebu imunosupresivnih lijekova (63). Pacijenti s oslabljenim imunitetom iz drugih razloga, primjerice one koji su podvrgnuti transplantaciji ili kemoterapiji, također su u povećanom riziku od razvoja težih oblika pneumonije (64).

Cijepljenje protiv pneumokoka i gripe preporučuje se kao važna mjera prevencije, osobito kod starijih osoba i onih s kroničnim bolestima (66). WHO procjenjuje da bi šira primjena pneumokoknog cjepiva mogla značajno smanjiti stopu smrtnosti od pneumonije, naravno osobito u rizičnim populacijama (57).

Osim češćih bakterijskih uzročnika, značajnu ulogu u epidemiologiji pneumonije imaju i virusne infekcije. Tijekom sezonskih epidemija gripe, kao i pandemije COVID-19, virusne pneumonije postaju dominantan uzrok hospitalizacije i smrtnosti, osobito kod starijih osoba i imunokompromitiranih pacijenata (65, 67). Ove epidemije naglašavaju važnost pravovremene dijagnostike i preventivnih, kao i potrebu za razvojem novih i učinkovitih antivirusnih terapija (68).

### 1.2.3 Etiopatogeneza

Pneumonija je rezultat patološkog procesa u kojem mikroorganizmi ulaze u donje dišne puteve i izazivaju upalu plućnog tkiva. U normalnim okolnostima pluća imaju nekoliko obrambenih mehanizama koji sprječavaju ulazak patogena, uključujući mukocilijarni transport, refleks kašlja i imunosni odgovor. Međutim, kada su ti mehanizmi oslabljeni zbog bolesti, starosti, oslabljenog imuniteta ili drugih čimbenika, patogeni mogu lakše invadirati tkivo te izazvati infekciju (69).

**Bakterijska pneumonija** je najčešći oblik ove bolesti i obično se razvija nakon kolonizacije gornjih dišnih puteva bakterijama odakle ulaze u pluća. Osim *Streptococcus pneumoniae* drugi važni bakterijski uzročnici uključuju *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, i



*Legionella pneumophila* (70). Ovi patogeni uzrokuju upalni odgovor domaćina koji uključuje migraciju neutrofila u alveole što kulminira nakupljanjem eksudata, gnoja i tekućine, što dakako otežava normalnu izmjenu plinova (71).

**Virusna pneumonija**, iako nešto rjeđa, ima značajnu javnozdravstvenu ulogu, osobito tijekom sezonskih epidemija gripe i pandemija. Respiratorni virusi poput virusa influence, RSV, adenovirusa, parainfluence te COVID-19 mogu uzrokovati primarnu pneumoniju. Jedan od glavnih problema virusnih pneumonija je što često predisponiraju pacijente za sekundarne bakterijske infekcije, čime se dodatno komplicira tijek bolesti (72).

Patofiziološki procesi koji prate pneumoniju uključuju upalni odgovor domaćina koji nastaje kao rezultat aktivacije imunskog sustava – kada patogeni dospiju u alveole, oni aktiviraju alveolarne makrofage, koji potom pokreću oslobađanje protuupalnih medijatora poput IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Ovi medijatori potiču migraciju neutrofila u pluća što dovodi do stvaranja eksudata i upalne kaskade (73). Nakupljanje upalnih stanica i tekućine unutar alveola smanjuje njihovu sposobnost za normalnu izmjenu plinova, rezultirajući hipoksemijom i dispnejom (74).

Različiti uzročnici pneumonije mogu uzrokovati različite patofiziološke obrasce, bakterijska pneumonija obično dovodi do stvaranja lobarne pneumonije, gdje je zahvaćen jedan režanj pluća, dok virusna pneumonija često uzrokuje difuzniju upalu, osobito u intersticiju pluća, stanja u kojem su i alveolarne stijenke i plućni intersticij pogođeni (75).

U nekim slučajevima teški oblici pneumonije mogu dovesti do komplikacija poput sepse, ARDS-a i plućnog apscesa. ARDS je ozbiljna komplikacija koja se može pojaviti u bolesnika s teškom pneumonijom. Kod ARDS-a masivna upalna reakcija dovodi do povećane propusnosti kapilara u plućima, dodatnog nakupljanja tekućine u alveolama i izuzetno otežane respiracije (76).

#### 1.2.4 Klinička slika

Klinička slika pneumonije može značajno varirati ovisno o uzročniku, dobi pacijenta, prisutnosti komorbiditeta i imunološkom statusu. Općenito, pneumonija podrazumijeva akutnu infektivnu upalu pluća, koja se manifestira respiratornim simptomima, sistemskim upalnim odgovorom te općim simptomima. Uobičajeni simptomi uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, zimicu, produktivni kašalj, bol u prsima, dispneju i opću slabost (77). Ovi simptomi mogu biti praćeni tahikardijom, tahipnejom i, u težim slučajevima, hipotenzijom ili hipoksemijom (78).

U bakterijskoj pneumoniji, kašalj je često praćen gnojnim iskašljajem koji može sadržavati krv (hemoptiza), što je relativno često kod pneumonije uzrokovane *Streptococcus pneumoniae*.

Bol u prsima obično se opisuje kao pleuritična, tj. pojačava se tijekom udisanja ili kašljanja zbog iritacije pleure (79). Pacijenti često imaju i visoku temperaturu ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ), a ponekad i tahipneju, što može korelirati s ozbiljnošću bolesti (80).

**Atipična pneumonija** s druge strane, koju najčešće uzrokuju *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* ili *Legionella pneumophila*, ima blažu kliničku sliku. Simptomi su obično manje izraženi, s neproduktivnim kašljem, blagom groznicom i općom malaksalošću (81). Iako kod atipične pneumonije plućni simptomi znaju biti blaži, sistemski se simptomi poput glavobolje, bolova u mišićima i zglobovima te gastrointestinalnih tegoba mogu posljedično više isticati (82). **Virusna pneumonija** ima specifične kliničke značajke koje se razlikuju od bakterijske pneumonije, tako virus gripe (influenza) često uzrokuje nagli početak bolesti s visokom temperaturom, mijalgijama, glavoboljom i suhim kašljem. U bolesnika s težom virusnom pneumonijom može se razviti ARDS, zahtijevajući intenzivnu medicinsku njegu (83). Tijekom pandemije COVID-19, kod mnogih pacijenata razvila se teška bilateralna pneumonija praćena hipoksemijom i respiratornim zatajenjem, što je često zahtijevalo mehaničku ventilaciju (84).

U starijih pacijenata simptomi pneumonije mogu biti suptilniji i atipični. Umjesto klasičnih respiratornih simptoma često pokazuju znakove konfuzije, delirija ili pak opće slabosti, uglavnom bez značajne temperature ili kašlja (85). Ovi simptomi mogu otežati pravodobnu dijagnozu, a odgađanje liječenja nadalje kod starijih pacijenata često rezultira težim ishodima (86).

Fizikalni pregled pacijenata s pneumonijom može otkriti različite kliničke znakove, uključujući tahikardiju, tahipneju, oslabljene respiratorne šumove, bronhijalno disanje, kreptacije i perkutornu muklinu preko zahvaćenog plućnog reznja (87). Osim toga, kod težih slučajeva može doći do cijanoze (88).

Težina bolesti može varirati od blagih simptoma koji se mogu liječiti ambulantno do ozbiljnih stanja koja zahtijevaju hospitalizaciju, a ponekad i smještaj u JIL. Kriteriji kao što su CURB-65 ili PSI koriste se za procjenu ozbiljnosti bolesti i odluku o hospitalizaciji pacijenta (89).

### 1.2.5 Dijagnoza i stupnjevanje bolesti

Dijagnoza pneumonije temelji se na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i slikovnim metodama. Važno je pravovremeno identificirati pneumoniju jer rana intervencija smanjuje rizik

od komplikacija, time poboljšavajući ishod. Klinička sumnja na pneumoniju javlja se kada pacijent ima simptome poput kašlja, povišene temperature, dispneje i pleuritične boli, uz prisutnost fizikalnih znakova poput kreptacija i mukline pri perkusiji (90).

Za potvrdu dijagnoze ključna je **radiološka dijagnostika**. Rendgenska snimka prsnog koša prva je linija dijagnostičkog ispitivanja koja obično otkriva infiltrate ili konsolidacije u plućima, što potvrđuje postojanje upale. Kod većine pacijenata, infiltrati se vide kao difuzna ili lobarna zahvaćenost plućnog tkiva. U slučajevima kada rendgenska snimka nije dovoljna za donošenje odluke, ili kada postoji sumnja na komplikacije, poput apscesa ili pleuralnog izljevaja, koristi se **kompjutorizirana tomografija (CT)** pluća, koja omogućuje detaljniji prikaz, iako to u praksi ne mora uvijek biti tako (91).

**Laboratorijski testovi** važan su dio dijagnostičkog postupka, osobito kod određivanja etiologije pneumonije. Potrebni su za identifikaciju uzročnika, procjenu težine bolesti i praćenje odgovora na terapiju. Hemokultura i analiza iskašljaja ključne su pretrage za identifikaciju specifičnih bakterijskih uzročnika, premda u praksi prevladava propisivanje empirijske terapije (92). Uz mikrobiološku dijagnostiku, razina leukocita CRP-a pomažu u praćenju upalnog odgovora organizma. Visoka razina leukocita i CRP-a često sugerira prisutnost bakterijske infekcije, dok normalne ili blago povišene vrijednosti mogu upućivati na virusnu etiologiju (93).

U težim slučajevima ili kod hospitaliziranih bolesnika, koristi se arterijski **ABS** za procjenu respiratorne funkcije i utvrđivanje prisutnosti hipoksemije, koja može zahtijevati dodatnu terapiju kisikom ili mehaničku ventilaciju (94).

**Stupnjevanje težine bolesti** od iznimne je važnosti za određivanje prikladne terapije i procjenu potrebe za hospitalizacijom. Postoji nekoliko kliničkih alata koji se koriste za procjenu težine pneumonije i prognozu ishoda, među kojima su najčešće korišteni **PSI** i **CURB-65** skala. **PSI skala**, razvijena kao dio PORT studije, omogućuje procjenu smrtnog rizika na temelju kliničkih parametara, a bazira se na dobi pacijenta, prisutnost komorbiditeta, fizikalne znakove i laboratorijske nalaze (95). Pacijenti se na temelju ovih parametara svrstavaju u pet kategorija rizika, od niskog do vrlo visokog, što pomaže kliničarima u odlučivanju o tome trebaju li pacijenti biti hospitalizirani ili liječeni ambulantno. **CURB-65 skala** jednostavniji je alat koji procjenjuje pet kliničkih čimbenika: svijest, uremiju, frekvenciju disanja, krvni tlak i dob iznad 65 godina (96). Svaki od ovih parametara dodjeljuje jedan bod, a pacijenti s višim brojem bodova imaju veći rizik za nepovoljan ishod i često zahtijevaju hospitalizaciju ili liječenje u jedinici intenzivne skrbi. CURB-65, iako nepreciznija i nepouzdanija ljestvica od PSI, posebno

je korisna u hitnim službama jer omogućava brzu procjenu pacijenta na temelju nekoliko ključnih parametara (97).

### 1.2.6 Liječenje

Liječenje pneumonije ovisi o etiologiji bolesti, težini simptoma te individualnim karakteristikama pacijenta, poput prisutnosti komorbiditeta i stanju imunološkog statusa. Pristup liječenju obuhvaća antibakterijsku terapiju kod bakterijskih infekcija, antivirusne lijekove kod virusnih infekcija, te potporne mjere koje su nužne za stabilizaciju respiratornog i općeg stanja pacijenta kad god je to potrebno (98).

**Empirijska terapija** započinje čim se postavi klinička sumnja na pneumoniju, osobito u slučaju ozbiljnih simptoma, dok se etiološka dijagnoza potvrđuje pomoću laboratorijskih testova i slikovne dijagnostike. U većini slučajeva empirijska se antibiotska terapija usmjerava prema najčešćim uzročnicima pneumonije, dakle *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Preporučena prva linija terapije za izvanbolničku pneumoniju uključuje makrolide (npr. azitromicin) ili beta-laktamske antibiotike, poput amoksicilina s klavulanskom kiselinom, dok se u težim slučajevima može koristiti fluorokinolone ili cefalosporine treće generacije (99). U slučajevima bolničke pneumonije, nadasve kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, liječenje se temelji na širokospektralnim antibioticima zbog povećanog rizika od infekcija multirezistentnim organizmima, poput *Pseudomonas aeruginosa* ili MRSA-e. Kombinacija beta-laktama s inhibitorom beta-laktamaze, karbapenema, tegliciklina ili linezolida može biti potrebna u ovim slučajevima (100).

**Antivirusna terapija** je indicirana kod atipičnih pneumonija, osobito kod infekcija uzrokovanih virusom influence i SARS-CoV-2. Za influencu se najčešće koristi oseltamivir, inhibitor neuraminidaze, koji se treba primijeniti unutar 48 sati od početka simptoma kako bi se smanjila težina bolesti i skratilo trajanje simptoma (101). Tijekom pandemije COVID-19, u liječenju teških oblika virusne pneumonije bitni su bili antivirusni lijekovi poput remdesivira i kortikosteroidi poput deksametazona za smanjenje upale (102).

**Potporne mjere** uključuju primjenu oksigenoterapije kod pacijenata s hipoksemijom, rehidraciju kod dehidriranih, analgetike za ublažavanje bolova te antipiretike za snižavanje temperature. U teškim slučajevima, gdje se razvije ARDS, uz sve navedeno potrebna je i invazivna mehanička ventilacija. Upravljanje ventilacijom u takvim pacijentima zahtijeva pažljivo balansiranje između potrebne ventilacijske potpore i rizika od dodatnog oštećenja plućnog tkiva (103).

Pacijenti s blagim oblicima pneumonije mogu se liječiti ambulantno, dok su hospitalizacija i intenzivno praćenje potrebni za one s teškim oblicima bolesti ili za one s visokim rizikom od komplikacija, poput starijih osoba ili imunokompromitiranih pacijenata (104). Osim liječenja aktivne infekcije, važno je naglasiti i preventivne mjere, uključujući cijepljenje protiv pneumokoka i gripe, najviše za rizične skupine poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. Cijepljenje značajno smanjuje incidenciju teških oblika pneumonije i komplikacija (105).

U liječenju pneumonije, kao i općenito u liječenju pacijenata, personalizirani pristup je ključan, kliničari moraju uzimati u obzir individualne faktore rizika, komorbiditete, te odgovor na početnu terapiju te po potrebi reevaluirati i korigirati terapiju.

### 1.2.7 Prognoza

**Stopa smrtnosti** kod CAP u općoj populaciji iznosi između 5% i 10%, no kod hospitaliziranih pacijenata ta stopa može doseći i 20% (106). Hospitalizacija u JIL-u dodatno povećava stopu smrtnosti, osobito kod pacijenata ARDS-om (107). U HAP, stopa smrtnosti je znatno viša, posebno kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, s procijenjenom smrtnošću koja može dosegnuti i do 30-50% (108).

Prisutnost **komplikacija** pneumonije su jedan od glavnih faktora u određivanju prognoze bolesti. Česte teže komplikacije uključuju septički šok, akutno zatajenje disanja, ARDS, plućni apsces i parapneumonički izljev. Pacijenti s dijabetesom, KOPB-om, drugim plućnim bolestima, malignim bolestima i kroničnim bolestima srca imaju lošiju prognozu zbog većeg rizika od ponavljajućih infekcija i složenih medicinskih stanja (109).

Različiti klinički alati, poput CURB-65 skale i PSI (Pneumonia Severity Index), koriste se za procjenu ozbiljnosti bolesti i predviđanje prognoze, tako su visoke ocjene na ovim skalama povezane s većim rizikom od smrtnog ishoda i potrebom za hospitalizacijom ili prijemom u JIL (110).

Zaključno, prognoza pneumonije varira od blagih slučajeva s dobrim ishodom do teških, potencijalno fatalnih ishoda kod visokorizičnih pacijenata. Brza dijagnostika, rani početak terapije i prevencija komplikacija ključni su za optimizaciju ishoda i smanjenje smrtnosti.

## **2. Hipoteza**

Prethodna terapija lijekovima iz skupine statina pozitivno utječe na trajanje, težinu i ishod pneumonije.

## **3. Ciljevi rada**

Opći cilj ovog istraživanja je istražiti utjecaj statina na težinu pneumonije.

Specifični ciljevi su :

- 1) Usporedba kliničkih, laboratorijskih i radioloških parametara u pacijenata prethodno liječenih statinima s pacijentima bez statina u terapiji
- 2) Utvrđivanje mogućeg pozitivnog učinka navedene terapije na tijek i ishod bolesti
- 3) Ukoliko postoji, određivanje stupnja potencijalnog pozitivnog učinka
- 4) Definiranje potencijalne primjene otkrivenih učinaka u kliničkoj praksi.

#### 4. Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni pacijenti Objedinjenog hitnog bolničkog prijama Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su dobiveni pretragom baze podataka Bolničkog informacijskog sustava (BIS) u razdoblju od 1. siječnja 2023. do 1. siječnja 2024. godine, a uključeni su pacijenti kojima je u Hitnom prijemu postavljena dijagnoza pneumonije pretragom prema MKB šiframa bolesti: J12, J13, J14, J15, J16, J17 i J18 te prema ključnim riječima „pneumonia“ (latinski) i „pneumonija“ u dijagnozama. Za identificirane pacijente prikupljeni su demografski i klinički podaci kod pregleda u OHBP-u te podaci o tijeku i trajanju bolesti. Prikupljeni su podaci: dob, spol, prisutstvo karcinoma, korištenje imunosupresije, KOPB, prisutstvo druge plućne bolesti, povijest zatajenja srca, dijabetes, hipoksemija, tahikardija, febrilitet, hipotenzija, ARI, dezorjentiranost pri pregledu, hiperglikemija, hiponatremija, PSI, CURB-65, hospitalizacija, trajanje hospitalizacije, povratak u hitnu zbog povezanog razloga te ishod. Za sve pacijente zabilježena je pozitivna vrijednost u kategorijama: tahikardija, febrilitet, hipotenzija, ARI, hiperglikemija, hiponatremija; ako su bilo kada tijekom hospitalizacije prešli ispod ili iznad unaprijed zadane vrijednosti. U kategoriji hipoksemija vrijednost 1 je bila pacijentima koji su u bilo kojem trenutku hospitalizacije primili oksigenoterapiju putem nazalne kanile ili maske, dok su vrijednost 2 dobili svi oni koji su bili bilo na visokoprotlačnoj terapiji kisikom, bilo na mehaničkoj ventilaciji. PSI i CURB-65 su računati prema podacima s pregleda u OHBP-u. Osim podatka o uzimanju statina, zabilježeni su podaci o dugoročnom uzimanju imunosupresivnih lijekova prije prezentacije. Kao mogući dodatni čimbenici rizika za težinu pneumonije registrirani su: dijabetes, srčano zatajenje, KOPB i druge plućne bolesti.

Podaci su prikupljeni u tablicu te analizirani pomoću statističkog programa MedCal® Statistical Software version 22.017 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Rezultati su prikazani kao apsolutne i relativne frekvencije za kategorijske varijable, kao medijan s interkvartilnim rasponom za kontinuirane varijable. Za usporedbu su korišteni Hi-kvadrat test za kategorijske varijable te Mann–Whitney U test prema potrebi za ordinalne varijable.

## 5. Rezultati

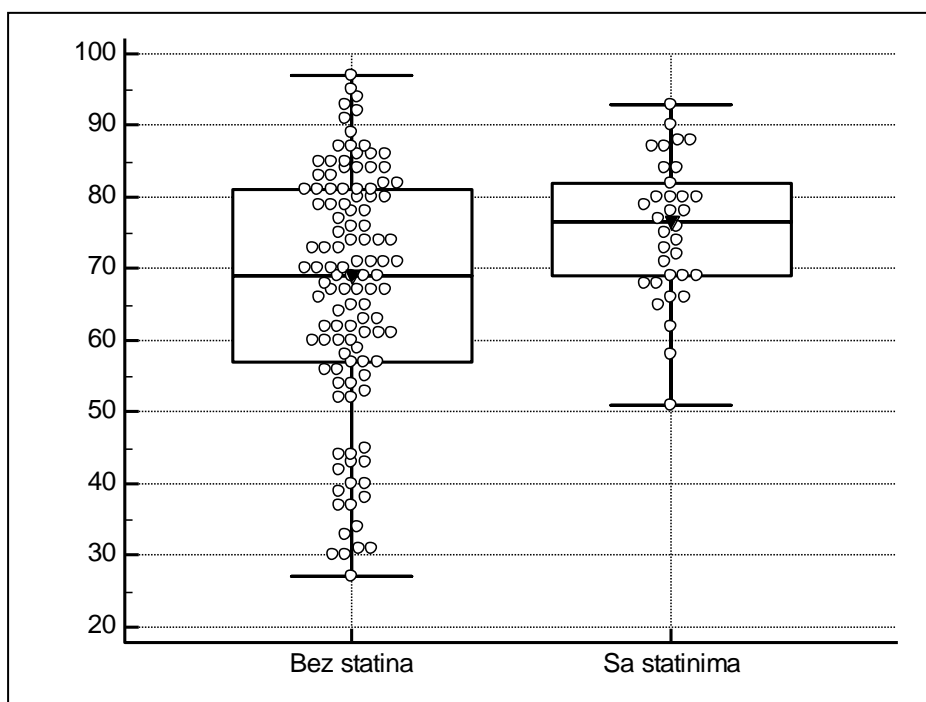
U tablici 1. prikazane su osobine pacijenata ovisno o uzimanju statina u kroničnoj terapiji. Već su među demografskim podacima prisutne određene razlike. Kao što je i očekivano, pacijenti na terapiji statinima bili su nešto stariji (medijan dobi 76.5) od pacijenata bez statina (medijan dobi 69). Od svih pacijenata na statinima većina, odnosno 67.6%, bile su osobe muškog spola.

**Tablica 1.** – Usporedba osobina pacijenata s pneumonijom ovisno o uzimanju statina u terapiji

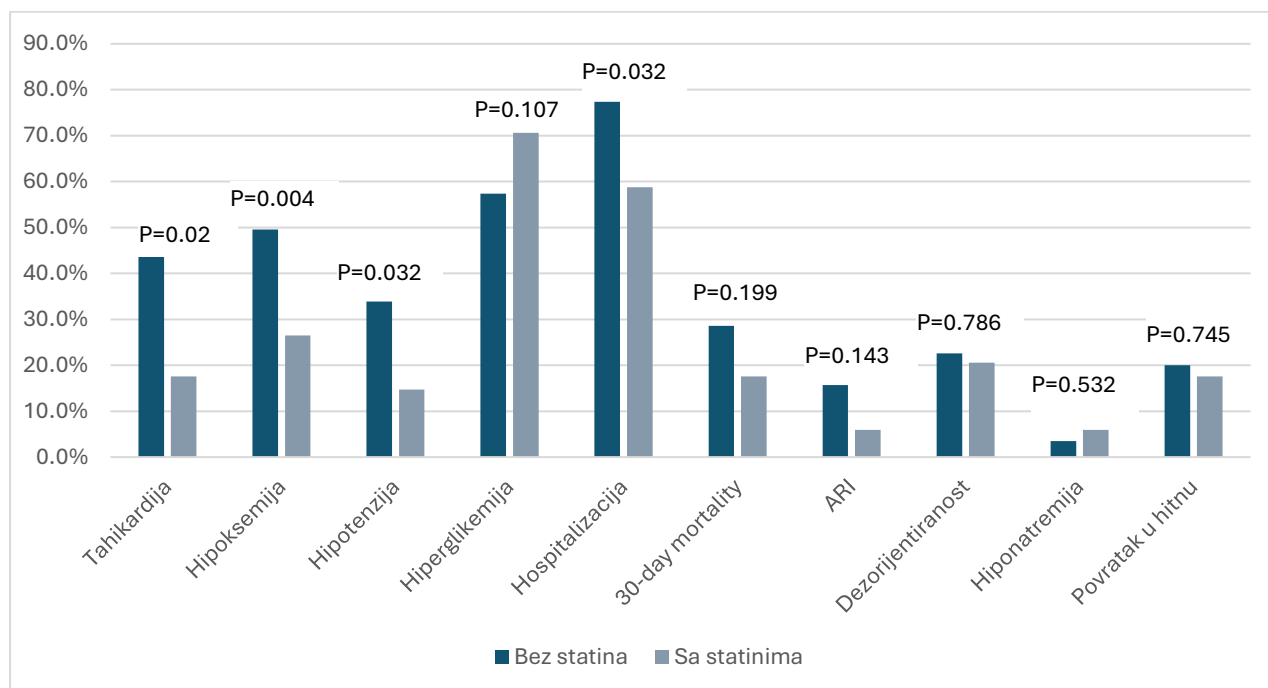
Osobina	Statini (n=34)	Bez statina (n=115)	P
Dob (godine)	76.5 (69-82)	69 (57-81)	0.013
Spol (ž)	11 (32.4%)	53 (46.1%)	0.157
Karcinom			
- nema	18 (52.9%)	86 (74.8%)	0.039
- rak pluća	3 (8.8%)	8 (7.0%)	
- drugo sijelo	13 (38.3%)	21 (18.2%)	
Imunosupresivni lijekovi	6 (17.6%)	7 (6.1%)	0.037
KOPB	5 (14.7%)	19 (16.5%)	0.801
Druga plućna bolest	6 (17.6%)	13 (11.3%)	0.332
Zatajivanje	11 (32.4%)	16 (13.9%)	0.015
Šećerna bolest	13 (38.2%)	23 (20%)	0.029

Od kliničkih pokazatelja prisutna je razlika u potrebi za oksigenoterapijom i hospitalizacijom te razlika prisutnosti tahikardije, hipotenzije i vrijednosti PSI. Navedeni parametri su se pokazali statistički značajnima i svi idu u korist hipotezi da prethodna terapija statinima doprinosi blažem tijeku pneumonije.





**Slika 1.** Usporedba dobi pacijenta sa i bez statina



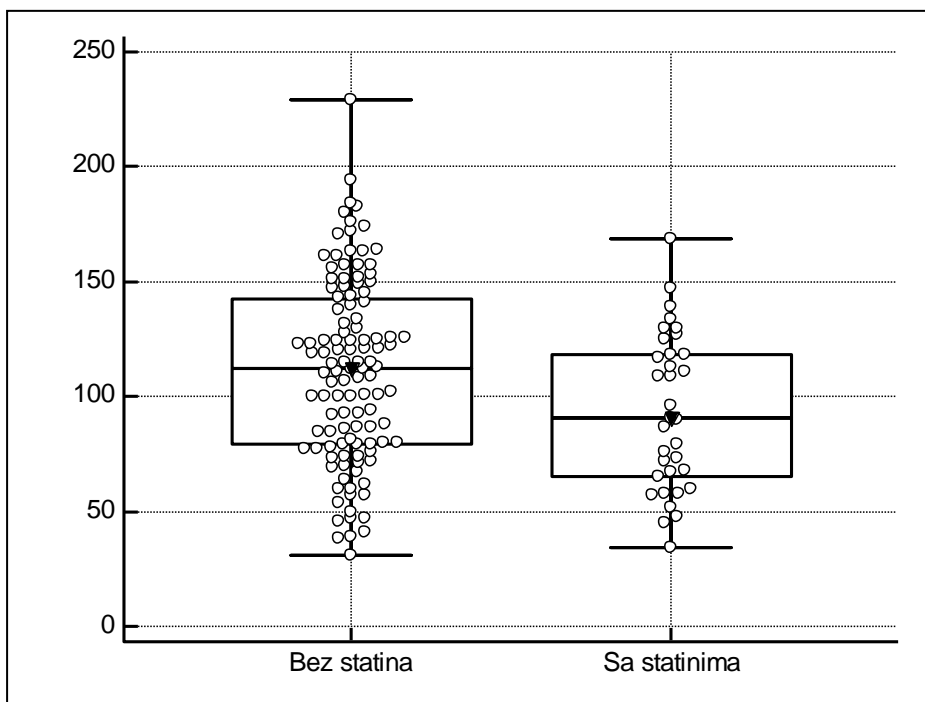
**Slika 2.** Grafički prikaz usporedbe pokazatelja težine bolesti kod pacijenata sa i bez statina u terapiji.

**Tablica 2.** - Usporedba pokazatelja težine bolesti kod pacijenata sa i bez statina u terapiji

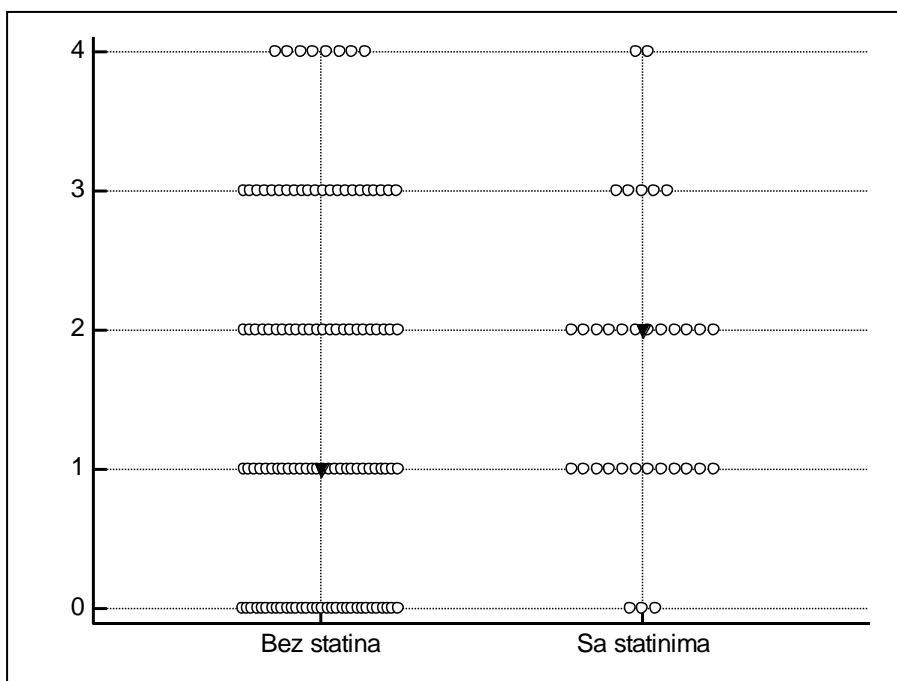
	<b>Statini (N=34)</b>	<b>Bez statina (N=115)</b>	<b>P**</b>
<b>Hipoksemija</b> - bez potrebe za suplementacijom kisika - oksigenoterapija nosni kateter ili maska - viši oblik potpore*	25 (73.5%) 8 (23.5%) 2 (1, 3%)	58 (50.4%) 42 (36.6%) 15 (13%)	0.00423
<b>Tahikardija (≥100/min)</b>	6 (17.6%)	54 (47%)	0.002
<b>Hipotenzija (&lt;90/70 mm Hg)</b>	5 (14.7%)	39 (33.9%)	0.032
<b>Akutna renalna ozljeda</b>	2 (5.9%)	18 (15.7%)	0.143
<b>Akutno smeteno stanje</b>	7 (20.6%)	26 (22.6%)	0.786
<b>Hiperglikemija (≥6.4)</b>	24 (70.6%)	66 (57.4%)	0.107
<b>Hiponatremija (Na&lt;130)</b>	2 (5.9%)	4 (3.5%)	0.532
<b>PSI zbir</b>	90.5 (65-118)	112(79-142.5)	0.022
<b>CURB-65 zbir</b>	2 (1-2)	1 (0-3)	0.300
<b>Hospitalizacija</b> - otpust - prijem na odjel, - prijem u intenzivnu jedinicu	14 (41.2%) 16 (47.1%) 4 (11.8%)	26 (22.6%) 82 (71.3%) 7 (6.1%)	0.032
<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>	9.5 (2.5-15.5)	8 (3-14)	0.543
<b>Povratak u hitnu iz razloga povezanih s pneumonijom</b>	6 (17.6%)	23 (20%)	0.745
<b>30-dnevna smrtnost</b>	6 (17.6%)	33 (28.6%)	0.199

\* oksigenacija nosnim kateterom uz visoke protoke (HFNC), neizvazivna mehanička ventilacija i mehanička ventilacija

\*\*hi kvadrat test za kategorijske varijable, Mann-Whitney test za kontinuirane varijable



**Slika 3.** Uporedba PSI (pneumona severity index) za pacijente bez i sa terapijom statinima



**Slika 4.** Uporedba CURB 65 skora za pacijente sa i bez terapije statinima

## 6. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da prethodna terapija statinima može pozitivno utjecati na tijek i ishod pneumonije. Statini su se nanovo pokazali kao lijekovi s protuupalnim i imunomodulacijskim učincima, što je pridonijelo blažoj kliničkoj slici u pacijenata koji su ih dugoročno koristili. Rezultati istraživanja pokazuju da su pacijenti na terapiji statinima imali statistički značajno niže vrijednosti PSI i manju potrebu za svim oblicima oksigenoterapije. Ovi nalazi podržavaju hipotezu o zaštitnom učinku statina u kontekstu pneumonije.

**Protuupalni i imunomodulacijski učinci statina** koji su ranije dokumentirani u literaturi ključni su za objašnjenje ovih rezultata. Vrijednosti PSI indeksa bile su značajno niže u pacijenata na terapiji statinima (medijan 90.5) u usporedbi s onima bez statina (medijan 112), što ukazuje na klinički lakšu bolest u prvoj skupini. Također, bolesnici na statinima imali su manju potrebu za hospitalizacijom u JIL-u, dok je hospitalizacija na odjelu bila češća u skupini bez statina. Ovi nalazi potvrđuju prethodne pretpostavke o pozitivnom učinku statina u smanjenju težine bolesti i potrebi za intenzivnijom medicinskom skrbi. Osim toga, prisutnost hipotenzije, tahikardije i hipoksemije bila je značajno manja u skupini pacijenata koji su bili na terapiji statinima. Iako rezultati pokazuju pozitivan trend smanjenja akutne bubrežne insuficijencije (ARI) kod ove skupine, statistička značajnost nije postignuta, vjerojatno zbog premalog uzorka, što ukazuje na potrebe većih istraživanja. Ipak, rezultati sugeriraju da bi statini mogli imati i zaštitnu ulogu u očuvanju bubrežne funkcije tijekom akutne bolesti.

Jedan od zanimljivih nalaza je manji broj povrataka u hitni prijem kod pacijenata na terapiji statinima, iako razlika nije bila statistički značajna. Ovi rezultati mogu sugerirati da statini pomažu u smanjenju rizika od ponovnog pogoršanja bolesti, no potrebno je daljnje istraživanje kako bi se ovi rezultati potvrdili. Provedeno istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u 30-dnevnoj smrtnosti, što može upućivati na to da statini pomažu u ublažavanju simptoma i smanjenju komplikacija, ali ne nužno u poboljšanju dugoročnog preživljavanja kod težih slučajeva, iako ova bi se pretpostavka dala statistički provjeriti uparivanjem pacijenata u istraživanju s većim uzorkom.

Iako je istraživanje pružilo važne uvide, postoje određena ograničenja. Jedno od glavnih ograničenja je relativno mali broj pacijenata na statinima u usporedbi s kontrolnom skupinom; također, retrospektivna priroda studije može stvoriti određena ograničenja u interpretaciji rezultata, budući da nisu svi podaci bili jednako dostupni za sve pacijente. Osim navedenoga, buduće studije s većim brojem ispitanika i prospektivnim dizajnom mogle bi pružiti preciznije informacije o mehanizmima kroz koje statini utječu na pneumoniju.

## 7. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da prethodna terapija statinima može smanjiti težinu pneumonije i potrebu za intenzivnom medicinskom skrbi. Statini, osim svoje primarne uloge u regulaciji lipida, imaju značajan protuupalni i imunomodulacijski potencijal koji bi mogao biti koristan u liječenju pneumonije i drugih upalnih bolesti. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se istražila puna klinička primjena ovih lijekova u kontekstu liječenja pneumonije.

## 8. Zahvale

Prije svega zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Ivanu Gorniku na beskrajnom strpljenju i uloženom vremenu, motivaciji i podršci kako u pisanju ovog rada tako i tijekom mentoriranja u sklopu Studentske sekcije za Hitnu medicinu.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na neizmornoj podršci koja mi je pružena tijekom cijelog studija i što su mi omogućili sve što mi je bilo potrebno (pa i više) kako bi se mogao u potpunosti posvetiti studentskim obavezama

Hvala i svim prijateljima koje sam upoznao tijekom studiranja, a i onima koje sam znao od prije, na svim zajedničkim trenucima i iskustvima. Nedvojbeno su mi olakšali cijeli ovaj period života, kako direktno tako i indirektno.

## 9. Literatura

1. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564.
2. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-493. doi:10.2183/pjab.86.484.
3. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):517-526. doi:10.1038/nrd1112.
4. Gotto AM Jr. Statins: Powerful drugs for lowering cholesterol and reducing cardiovascular events. *Cleve Clin J Med.* 2003;70(3):249-257. doi:10.3949/ccjm.70.3.249.
5. McKenney JM, Schwartz J, Sternhufvud A, Bridges T, Koren M. Safety and efficacy of long-term treatment with atorvastatin 80 mg/day: An open-label extension trial. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C-67C. doi:10.1016/j.amjcard.2006.02.012.
6. Davignon J. Pleiotropic effects of statins: Mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1). doi:10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
7. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1569-1582.
8. Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol.* 1988;62(15):10J-15J. doi:10.1016/0002-9149(88)90495-9.
9. Brown MS, Goldstein JL. A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol. *Nat Med.* 2004;10(2):121-123. doi:10.1038/nm0204-121.
10. Grundy SM. Statins: a new approach to lipid lowering therapy. *Tex Heart Inst J.* 2001;28(4):296-297.
11. Cannon CP, Braunwald E. Clinical efficacy of statins in secondary prevention: major clinical trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40(2):127-148. doi:10.1016/s0033-0620(97)80023-1.
12. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):977-987. doi:10.1038/nrd1901.
13. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1). doi:10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
14. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1). doi:10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f.
15. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289(13):1681-1690. doi:10.1001/jama.289.13.1681.

16. 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. doi:10.1016/S1473-3099(07)70111-1.
17. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther*. 2003;25(11):2822-2835. doi:10.1016/S0149-2918(03)80342-3.
18. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of food on the bioavailability of lovastatin and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(5):507-509. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00813.x.
19. Ginsberg HN. Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of dyslipidemia: A new therapeutic insight. *Am J Cardiol*. 1998;82(4B):3J-10J. doi:10.1016/S0002-9149(98)00610-8.
20. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 1999;84(3):413-428. doi:10.1016/S0163-7258(99)00048-2.
21. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565-581. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.003.
22. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus hepatotoxicity—myositis versus myopathy. *Am J Cardiol*. 2002;89(12):1411-1413. doi:10.1016/S0002-9149(02)02361-5.
23. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(13):1141-1160. doi:10.2165/00003088-200342130-00005.
24. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin: mechanisms of action and therapeutic use. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(10):861-871. doi:10.2165/00003088-200342100-00002.
25. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol*. 2006;97(8 Suppl 1):6C-26C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.013.
26. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2006;97(8 Suppl 1):27C-31C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
27. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690. doi:10.1001/jama.289.13.1681.
28. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):858-868. doi:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00010.
29. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002;106(8):1024-1028. doi:10.1161/01.CIR.0000027820.22408.7E.



30. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin Invest Med*. 2001;24(5):258-272.
31. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C. doi:10.1016/j.amjcard.2006.02.030.
32. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):77C-81C. doi:10.1016/j.amjcard.2006.02.021.
33. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-742. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
34. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi:10.1001/jama.2011.860.
35. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1399-1405. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2092.
36. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2006;97(8 Suppl 1):27C-31C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
38. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-1307. doi:10.1056/NEJM199511163332001.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
40. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-1389. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.

42. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-696. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
43. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005.
44. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2). doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
45. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
46. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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(Suppl 2). doi:10.1086/511159.
47. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-1065. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
48. World Health Organization (WHO). Pneumonia [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
49. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-1628. doi:10.1056/NEJMra1312885.
50. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA*. 1993;270(16):1965-1970. doi:10.1001/jama.1993.03510160031027.
51. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275. doi:10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
52. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141-1148. doi:10.1378/chest.08-0888.

53. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7). doi:10.1093/cid/cir531.
54. Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, Marino S, Kim JH, Eum SY, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expressing granulocyte proteins. *J Immunol*. 2014;192(3):1267-1277. doi:10.4049/jimmunol.1302608.
55. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402.
56. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek JL, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7). doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
57. World Health Organization (WHO). Pneumonia [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
58. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-1065. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
59. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008;133(3):610-617. doi:10.1378/chest.07-1456.
60. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2058-2064. doi:10.1001/archinte.159.17.2058.
61. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. doi:10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
62. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST.
63. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia:

- diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-1754. doi:10.1164/ajrccm.163.7.16373.
64. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100(13):4358-4366. doi:10.1182/blood-2002-05-1496.
  65. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141-1148. doi:10.1378/chest.08-0888.
  66. Shapiro ED, Austrian R, Baraff LJ, Balestra DJ, Phair JP. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1984;310(22):1450-1454. doi:10.1056/NEJM198405313102204.
  67. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
  68. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275. doi:10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
  69. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-1628. doi:10.1056/NEJMra1312885.
  70. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
  71. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370(6):543-551. doi:10.1056/NEJMcp1214869.
  72. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275. doi:10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
  73. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-141. doi:10.3810/pgm.2010.03.2130.
  74. Ganter CC, Roux J, Miyazawa B, Howard M, Frank JA, Su G, et al. Interleukin-6 trans signaling in the lung resuscitates the host immune response following murine pneumonia. *Sci Transl Med*. 2020;12(559). doi:10.1126/scitranslmed.aaw0260.
  75. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7). doi:10.1093/cid/cir531.

76. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
77. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-1754. doi:10.1164/ajrccm.163.7.16373.
78. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370(6):543-551. doi:10.1056/NEJMcp1214869.
79. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402.
80. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-1628. doi:10.1056/NEJMra1312885.
81. Marrie TJ, Durant H, Yates L, Majumdar SR. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis*. 2004;38(6):927-936. doi:10.1086/382402.
82. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):397-405. doi:10.1164/ajrccm.160.2.9808045.
83. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275. doi:10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
84. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
85. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med*. 1999;159(17):2058-2064. doi:10.1001/archinte.159.17.2058.
86. Niederman MS, Torres A, Summer WR. Infectious complications among elderly patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):653-660. doi:10.1093/clinids/23.3.653.
87. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek JL, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7). doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
88. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the

- Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):970-980. doi:10.1001/archinte.159.9.970.
89. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377.
  90. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek JL, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7). doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
  91. Marrie TJ, Durant H, Yates L, Majumdar SR. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis.* 2004;38(6):927-936. doi:10.1086/382402.
  92. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;370(6):543-551. doi:10.1056/NEJMcp1214869.
  93. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402.
  94. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1730-1754. doi:10.1164/ajrccm.163.7.16373.
  95. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):970-980. doi:10.1001/archinte.159.9.970.
  96. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377.
  97. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1619-1628. doi:10.1056/NEJMra1312885.
  98. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-141. doi:10.3810/pgm.2010.03.2130.
  99. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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(Suppl 2). doi:10.1086/511159.
100. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. doi:10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
  101. Monto AS, Webster RG. Influenza pandemics: history and lessons learned. *Vaccine*. 2010;28(Suppl 4). doi:10.1016/j.vaccine.2010.08.032.
  102. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
  103. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
  104. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1730-1754. doi:10.1164/ajrccm.163.7.16373.
  105. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M, Caicedo Y, Woodhead M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of host-related factors on incidence and mortality. *Thorax*. 2015;70(10):984-989. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
  106. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402.
  107. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370(6):543-551. doi:10.1056/NEJMcp1214869.
  108. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. doi:10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
  109. Niederman MS, Torres A, Summer WR. Infectious complications among elderly patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):653-660. doi:10.1093/clinids/23.3.653.
  110. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377.

## 10. Životopis

Rođen sam 26.09.1998. godine u Zagrebu. Cjelokupno obrazovanje sam završio u Zagrebu, no moja edukacija nebi bila potpuna bez brojnih obiteljskih putovanja u svim dijelovima svijeta. 2017. sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojemu sam bio i član vodstva Studentske sekcije za hitnu medicinu koja mi je pružila brojna nova znanja i pomogla sistematizirati ono naučeno na fakultetu te dala neprocjenjiv uvid u osnovne kliničke vještine.

Prisustvovao sam brojnim kongresima i radionicama kako pasivno, tako i kao aktivan član.

Sport mi je osobno bitan dio života te se njime bavim od kad znam za sebe, preko 10 godina svog života sam posvetio plivanju gdje sam postigao brojne uspjehe na natjecanjima u mlađim danima, a osim njega sam trenirao tenis, skijanje, nogomet, mma i druge.

Glavni interesi u medicini su mi područje hitne medicine, interne medicine (ponajviše endokrinologije, nefrologije i kardiologije), a jednog dana bih volio objediniti svoju ljubav prema sportu i medicini.