Utjecaj prethodne terapije statinima na ishod liječenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom

Ćaćić, Miroslav

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:084633

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







MEDICINSKI FAKULTET

Miroslav Ćaćić

Utjecaj prethodne terapije statinima na ishod liječenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb 2015.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo dr. sc. Marije Santini, dr. med., specijalista infektologa, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis i obrazloženje kratica

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

SOFA score – Sequential Organ Failure Assasment Score

GCS - Glasgow coma score

HMG-CoA - Hidroksi- metil- glutaril koenzim A

LDL- Low- density lipoprotein, lipoprotein niske gustoće

SŽS – Središnji živčani sustav

CNS – Central nervous system

IE – Infektivni endokarditis

MV – Mehanička ventilacija

Sadržaj rada

Sažetak……...

Summary……

Uvod……1

Hipoteza……...4

Opći cilj i specifični ciljevi rada…….....4

Ispitanici i metode……5

Rezultati……...8

Rasprava…….10

Zaključci…….....13

Zahvale……..….14

Popis literature……...…15

Životopis……20

SAŽETAK

Miroslav Ćaćić: „Utjecaj prethodne terapije statinima na ishod liječenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom"

Uvod: Smrtnost infektivnog endokarditisa je visoka usprkos antimikrobnim lijekovima, stoga se ispituju imunomodulatorni lijekovi, između ostalih i statini. **Cilj:** Pokazati imaju li bolesnici prethodno liječeni statinima lakši klinički oblik, manju učestalost SŽS komplikacija i manju smrtnost od infektivnog endokarditisa. **Ustroj:** Retrospektivno kohortno, opservacijsko istraživanje, usporedba prethodno liječenih i prethodno neliječenih statinima. **Mjesto:** „Klinika za infektivne bolesti Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. **Vrijeme:** 2008. do 2012 godina. **Ispitanici:** Sepsa iz opće populacije, bakterijski izolat iz hemokultura, dob ≥ 50 god. **Varijable ishoda:** Potvrđena dijagnoza infektivnog endokarditisa, SOFA, učestalost komplikacija središnjeg živčanog sustava i mortalitet. **Rezultati:** Uključeno 1161 pacijenata, 164 (14.1%) prethodno liječenjo statinima. Od svih pacijenata koji prethodno nisu uzimali statine, 95/997 (9.5%) pacijenata je imalo potvrđenu dijagnozu infektivnog endokarditisa, dok od svih pacijenata koji su prethodno uzimali statinsku terapiju, 27/164 (16.4%) pacijenata je imalo potvrđenu dijagnozu infektivnog endokarditisa (p=0.007). Medijan SOFA skora u onima prethodno neliječenima iznosio je 3.1 dok je u liječenih iznosio 2.6 (p=0.092). Učestalost SŽS komplikacija u prethodno liječenih statinima bila je 29.6%, dok je u neliječenih ona iznosila 32.6% (p=0.797). Mortalitet u prethodno neliječenih statinima iznosio je 15.8%, dok je u prethodno liječenih on 22.2% (p=0.56). **Zaključak:** Nema statistički značajne razlike u težini kliničke slike, učestalosti SŽS komplikacija kao ni u smrtnosti od infektivnog endokarditisa između bolesnika prethodno liječenih i prethodno neliječenih statinima.

Ključne riječi: infektivni endokarditis, statini, SOFA score, SŽS komplikacije, mortalitet

SUMMARY

Miroslav Ćaćić: „The impact of prior statin therapy on the outcome of treatment in patients with infective endocarditis"

Introduction: Infective endocarditis mortality is high despite antimicrobial drugs, therefore immunomodulatory drugs are being investigated. **Objective:** To show whether patients with prior statin therapy had less severe clinical presentation, lower rate of CNS complications, and lower mortality. **Design:** Retrospective, cohort, observational study, comparing patients with and without prior statin therapy. **Location:** University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. **Time:** five – year period (2008-2012) **Patients:** Community-acquired sepsis, age ≥ 50 years, bacterial isolate from blood cultures. **Outcome variables:** Positive bacterial isolate from blood cultures, SOFA, incidence of CNS complications and mortality. **Results:** 1161 patients included, 164 (14.1%) with prior statin therapy. Infective endocarditis was diagnosed in 95 (9.5%) patients in non-statin group and in 27 (16.4%) patients in statin group (p=0.007). Median SOFA score in previously untreated 3.1, where in treated 2.6 (p=0.092). Incidence of CNS complications was 29.6% in previously treated, where in previously untreated it was 32.6% (p=0.797). In hospital mortality was 15.8% in prior statin non users, and 22.2% in prior statin users (p=0.56). **Conclusion:** There are no statistically significant differences in severity, incidence of CNS complications and mortality of infective endocarditis in patients with and without prior statin therapy.

Key words: infective endocarditis, statins, SOFA score, CNS complications, mortality

UVOD

Endokarditis se definira kao upala valvularnog ili parijetalnog endokarda. Najčešće zahvaća srčane zaliske, bilo nativne bilo umjetne. Druge strukture koje mogu biti zahvaćene su interventrikularni septum, chordae tendineae, muralni endokard, površina valvularnih proteza, te žice srčanog elektrostimulatora.

Postoji nekoliko klasifikacija endokarditisa. Najjednostavnija je prema etiologiji: infektivni ili neinfektivni, ovisno o tome je li mikroorganizam uzrok upale ili ne.

Infektivni endokarditis je upala endokarda uzrokovana infektivnim agensima koji su u 95% slučajeva bakterije, ali mogu biti i rikecije, klamidije, gljive ili virusi. Od bakterija najčešći uzročnici su alfahemolitički streptokoki, stafilokoki, enterokoki te gram negativne bakterije. Za endokarditis je karakteritična lezija koja se naziva vegetacija, a ona se sastoji od trombocita, fibrina, mikrokolonija mikroorganizama te upalnih stanica.

U industrijaliziranim zemljama, godišnja incidencija infektivnog endokarditisa je porasla s 2,5 do 12 novih slučajeva na 100 000 osoba. Povećava se incidencija u osoba starijih od 65 godina, tako da je broj hospitalizacija pacijenata ove životne dobi povećan za 26%. Ovaj porast je posljedica postojanja većeg broja rizičnih čimbenika u odnosu na druge dobne skupine. Glavni rizični čimbenici su dob > 60 godina, muški spol dva puta češće nego u žena, loše stanje zubala i dentalne infekcije, strukturne bolesti srca, intravenska primjena droga, umjetni zalisci, preboljeli infektivni endokarditis, prisutnost intravaskularnih uređaja, kronična hemodijaliza i HIV infekcija. Nešto je češći u muškaraca i to 2:1 u odnosu na žene.

Smjernice za liječenje IE temelje se na primjeni antibiotika, koji se često daju kombinirano kako bi se postiglo sinergističko djelovanje i minimalizirala rezistencija. Liječenje u prosjeku traje 4 do 6 tjedana. Usprkos suvremenim principima liječenja bolnički mortalitet

iznosi od 15-20%, a jednogodišnji mortalitet čak do 40%. U prilog nepovoljnom ishodu liječenja ide pretjerani upalni odgovor te oslobađanje brojnih proupalnih molekula. Kako bi se postigao pomak u liječenju pokušava se uključiti i lijekove koji imaju mogućnost modulirati imunološki odgovor kako bi ga doveli u optimalno moguće stanje. Postoje brojni lijekovi koji su kandidati za imunomodulaciju te se u njihova istraživanja ulažu velika financijska sredstva, međutim niti jedan od ispitivanih spojeva do sada se nije pokazao nedvojbeno učinkovitim i zauzeo jedno od mjesta u smjernicama liječenja infektivnog endokarditisa.

Tijekom nekoliko zadnjih godina kao jedna od mogućnosti za imunomodulaciju ispituju se statini koji su napropisivaniji lijekovi na svijetu i imaju značajan učinak na preživljenje pacijenata koji boluju od kardiovaskularnih bolesti. Statini su inhibitori 3-hidroksi-3metil-glutarilkoenzim A (HMG-CoA) reduktaze, glavnog enzima u unutarstaničnoj sintezi kolesterola. Smanjenjem razine unutarstaničnog kolesterola povećava se ekspresija receptora za LDL (low – density lipoprotein), endocitoza LDL i smanjuje se serumska razina LDL. Međutim, osim ovog osnovnog djelovanja, eksperimentalni modeli su pokazali da statini imaju i druge, tzv. pleiotropne učinke, koji uključuju protuupalna, antikoagulacijska, antioksidativna pa čak i antimikrobna djelovanja. To je dovelo do daljnjih istraživanja o utjecaju statina na težinu kliničke prezentacije i ishoda liječenja sepse. Rezultati studija koje su većinom bile opservacijske su bili podijeljenji – pola studija govori u prilog pozitivnom utjecaju statina na ishode liječenja pacijenata sa sepsom, dok druga polovica pokazuje kako statini nemaju nikakvog pozitivnog učinka. Većina ovih istraživanja je provedena na malom broju ispitanika što znatno ograničava mogučnost zaključivanja o njihovim rezultatima.

Zbog svega navedenog nameće se pitanje ima li prethodna terapija statinima ikakav učinak na incidenciju IE, incidenciju komplikacija u SŽS (moždani udar, septički meningitis, apsces mozga) te na unutarbolnički mortalitet.

Kako bismo dali odgovor na navedeno pitanje, proveli smo retrospektivno, kohortno, opservacijsko istraživanje tijekom petogodišnjeg perioda u Klinici za zarazne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

HIPOTEZA

Bolesnici sa kliničkom slikom infektivnog endokarditisa iz opće populacije i bakterijskim izolatom iz hemokultura koji su prethodno liječeni statinima imaju lakšu kliničku prezentaciju infektivnog endokarditisa od bolesnika koji prethodno nisu liječeni statinima.

OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj – istražiti imaju li bolesnici koji su prethodno primali statine lakšu kliničku sliku infektivnog endokarditisa od bolesnika koji prethodno nisu primali statine.

Specifični ciljevi – istražiti utjecaj prethodne terapije statinima na:

- Incidenciju infektivnog endokarditisa
- Incidenciju komplikacija središnjeg živčanog sustava
- Vitalni status kod završetka liječenja u bolnici

ISPITANICI I METODA

Radi se o retrospektivnom, opservacijskom, kohortnom istraživanju koje je obuhvatilo peterogodišnje razdoblje (od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2012. god.) u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u sklopu projekta „Procjena potrebe i učinka liječenja u jedinicama intenzivne medicine". Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" je ustanova tercijarne zdravstvene skrbi koja ima 250 kreveta, a u njoj se godišnje liječi oko 7000 hospitaliziranih pacijenata.

Kriteriji za uključenje bolesnika u istraživanje bili su sljedeći:

- klinička slika sepse iz opće populacije prema aktualnim kriterijima za dijagnozu sepse[16],
- bakterijski izolat iz hemokultura u prvom danu hospitalizacije,
- dob ≥ 50 god.

Kriteriji za isključenje bili su:

- bolesnici bez kliničke slike sepse iz opće populacije i oni sa sepsom stečenom u drugoj medicinskoj ustanovi ili ustanovi za kroničnu zdravstvenu skrb,
- bolesnici bez izolata iz hemokultura tijekom prvog dana hospitalizacije i
- bolesnici u dobi ≤ 49 god.

Kao prediktorne varijable analizirali smo: dob, spol, predhodno uzimanje statina (bilo koja vrsta statina), komorbiditetna stanja izražena putem Charlson Comorbidity Indexa[6].

Charlson Comorbidity Index predviđa šansu za smrt pacijenta u idućih 10 godina na temelju komorbidnih stanja koje su prisutne u istoga. Postoji ukupno 22 stanja koji se ocjenjuju ocjenom 1, 2, 3 ili 6, ovisno o riziku koji svako od tih stanja nosi.

Kao varijable ishoda analizirali smo: potvrđenu dijagnozu infektivnog endokarditisa, učestalost komplikacija SŽS, mortalitet i SOFA zbroj[28] koji je pokazatelj težine endokarditisa tj. zastupljenosti disfunkcije pojedinih organa i organskih sustava u osobe oboljele od infektivnog endokarditisa. Ovaj bodovni sustav uzima u obzir sljedeće: funkciju kardiovaskularnog sustava (srednji arterijski tlak i potrebu za primjenom vazoaktivnih lijekova), funkciju koagulacijskog sustava (broj trombocita), funkciju jetre (vrijednost bilirubina), stanje svijesti izraženo putem Glasgow Coma Score (GSC), renalnu funkciju (vrijednost kreatinina) te respiratornu funkciju na temelju omjera parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije kisika u udahnutom zraku (PaO_2/FiO_2 omjer).

Ostale varijable ishoda bile su su: izraženost kliničkih parametara sustavnog upalnog odgorvora (tahikardija - broj otkucaja srca >90/min., tjelesna temperatura <36°C ili >38°C, tahipneja - broj udisaja >20/min ili parcijalni tlak CO_2 u krvi < 32 mm Hg i broj leukocita <4000/ mm³ ili > 12000/mm³ ili prisutnost više od 10% nezrelih neutrofilnih stanica)[3], potreba za liječenjem u JIL, potreba za mehaničkom ventilacijom, potreba za primjenom vazopresornih lijekova, vitalni status kod završetka hospitalizacije i 28-dnevno preživljenje.

Podatci su prikupljani retrospektivno iz povijesti bolesti putem strukturiranog formulara i odmah unošeni u bazu podataka u računalnom programu Microsoft Accesss.

Statistička analiza provedena je uporabom statističkog software-a SAS, verzija 9.2. Rezultati u analizi za kontinuirane varijable izraženi su kao prosjek ± standardna devijacija (SD),

medijan i interkvartile (25.-75. percentila), a za kategoričke varijable kao frekvencije i postotci. Kategorijske varijable uspoređene su hi-kvadrat ili Fisherovim exact testom. Kontinuirane varijable uspoređene su t-testom ili analizom varijance (ukoliko su zadovoljeni uvjeti normalne distribucije i homogenosti varijanci). U slučaju nezadovoljenja uvjeta primjenjeni su neparametarski testovi. Ishodna varijabla 28-dnevne smrtnosti analizirana je konstruiranjem Kaplan-Meier krivulje. Razlike su ispitane log-rank testom. Nul-hipotezu je odbačena ukoliko je p-vrijednost u navedenim testovima <0.05.

REZULTATI

Kriterije za uključenje u istraživanje zadovoljilo je ukupno 1161 pacijenta, od kojih su 647 (55.5%) bile žene. Srednja dob bila je 71.7±10.7 godina, a srednji Charlson indeks komorbiditeta 5.2 ± 2.8. Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni statinima činili su 997 (85.9%) uključenih, dok bolesnici koji su prethodno bili na terapiji statinima činili su 164 (14.1%) uključenih. Usporedili smo pacijente koji su prethodno uzimali statine sa pacijentima koji ih prethodno nisu uzimali. Te dvije skupine pacijenata se nisu razlikovale u dobi, spolu niti u Charlson indeksu komorbiditeta, vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1.

	Prethodno nisu koristili statine (n=997)	Prethodno koristili statine (n=164)	Ukupno (n=1161)	p
Dob, godine (prosjek±SD)	71.5±10.8	70.8±9.3	71.7±10.7	0.441
Spol, žene (%)	560 (56.7%)	87 (53.0%)	647 (55.5%)	0.456
Charlson index (prosjek±SD)	5.1±2.8	4.9±2.6	5.2±2.8	0.341

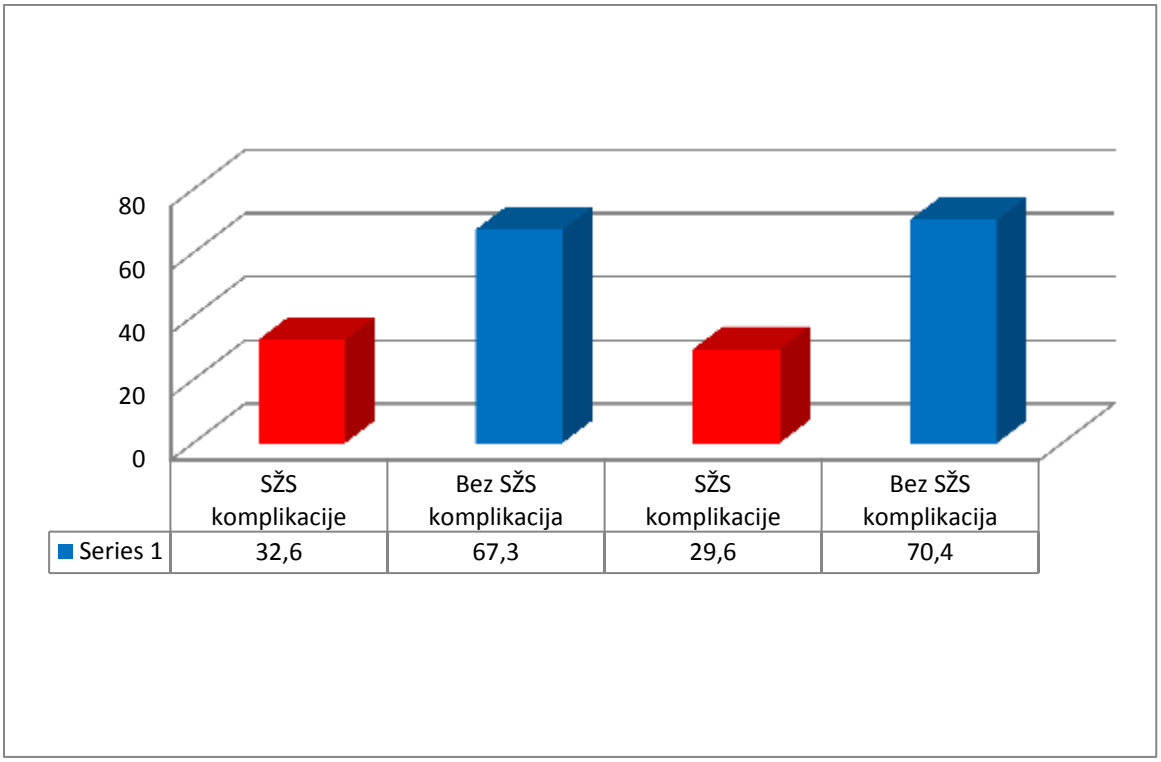
Infektivni endokarditis dijagnosticiran je u 95 (9.5%) pacijenata u skupini koja prethodno nije uzimala statine, a u skupini koja je prethodno uzimala statine dijagnosticiran je u 27 (16.4%) pacijenata, (p=0.007). SOFA zbroj iznosi 3.1 ± 3.7 u skupini koja nije uzimala statine, a u drugoj skupini iznosi 2.6 ± 2.8, (p=0.092).

Smrtni ishod zabilježen je u 15.8% pacijenata koji prethodno nisu uzimali statine, dok je u skupini pacijenata koji su prethodno uzimali statine iznosio 22.2%, (p=0.56), vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2.

	Prethodno nisu koristili statine (n=997)	Prethodno koristili statine (n=164)	Ukupno (n=1161)	p
Infektivni endokarditis (%)	95 (9.5%)	27 (16.4%)	122 (10.5%)	0.007
SOFA zbroj (prosjek±SD)	3.1±3.7	2.6±2.8	2.9±3.2	0.092
Smrtnost (%)	157 (15.8)	36 (22.2)	193 (16.6)	0.560

SŽS komplikacije bile su prisutne u 29.6 % pacijenata koji su prethodno koristili statine, dok su u pacijenata koji nisu koristili statine bile prisutne u 32.6 % pacijenata, (p=0.797).



Slika 1.

RASPRAVA

Glavni nalaz ovog istraživanja jest da nema statistički značajne razlike u težini kliničke slike IE između bolesnika koji su prethodno uzimali statine za primarnu ili sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih incidenata i onih koji nisu. Navedeno se pokazalo usporedbom težine kliničke slike infektivnog endokarditisa putem SOFA zbroja te usporedbom neizravnih pokazatelja težine bolesti (razvitak SŽS komplikacija tijekom liječenja). Osim nepostojanja statistički značajne razlike u težini kliničke slike infektivnog endokarditisa pokazalo se da prethodna terapija statinima ne utječe niti na smrtnost (usporedba vitalnog statusa na kraju liječenja) kao ni na učestalost SŽS komplikacija.

U svijetu je do provođenja našeg istraživanja objavljeno samo 2 istraživanja koja su se bavila utjecajem terapije statinima na ishod liječenja infektivnog endokarditisa. 2011. godine Anavekar N.S. i suradnici objavili su rad pod nazivom „*Modifiers of symptomatic embolic risk in infective endocarditis"*. Istraživanje je obuhvatilo četverogodišnje razdoblje (od 2003 god. do 2006. god.) te je uključivalo 283 pacijenta s infektivnim endokarditisom. Osamdeset pacijenata (39.4%) koji nisu prethodno uzimali statine imalo je embolijski događaj, dok je samo 14 (18.2%) pacijenata koji su prethodno koristili statine imali emboliju. Zaključili su da prethodno uzimanje statina smanjuje učestalost embolijskih događaja. Iduće istraživenja objavio je Yang T.F. sa suradnicima 2014 godine pod nazivom „*Effect of statin therapy on mortality in patients with infective endocarditis"*. Istraživanje je provedeno na Tajvanu u jedanaestogodišnjem periodu (od 2000 do 2010 godine) i obuhvatilo je 13 584 pacijenata s infektivnim endokarditisom. Istraživanje je pokazalo da korisnici koji uzimaju statine imaju niži rizik za unutarbolničku smrt, niži mortalitet u praćenju 3,6 i 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice, niži rizik od primitka u JIL,

niži rizik od šoka, mehaničke ventilacije, ali nemaju manju učestalost potrebe za zamjenom srčanog zaliska.

Vrlo značajnim se doima podatak da niti jedno od navedenih istraživanja ne govori u prilog štetnom utjecaju prethodnog ili nastavljenog davanja statina u sepsi budući da se često postavljalo pitanje opisanih ozbiljnih neželjenih učinaka statina (rabdomioliza i neurotoksičnost).

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, radi se o retrospektivnom opservacijskom istraživanju u kojem su podatci prikupljani iz povijesti bolesti te je bilo nemoguće ispitati trajanje i pridržavanje prethodne terapije statinima. Stoga je na osnovu postojanja podatka o uzimanju statina u rubrici o terapiji kroničnih bolesti donesena nužna pretpostavka da je bolesnik uistinu uzimao statin, i tu se stvara ograničenje jer postoji mogućnost da nisu svi od navedenih korisnika statina uistinu se pridržavali liječnikovih uputa o korištenju lijeka i pitanje je jesu li ga uzimali redovito. Druga mogućnost je da nisu svi statine koristili jednako dugo što bi također moglo utjecati na sami ishod. Osim toga, promatrani su klinički parametri disfunkcije organa izraženi putem SOFA bodovnog sustava samo tijekom prvog dana liječenja zato što su nam za većinu uključenih bolesnika laboratorijski nalazi potrebni za izračunavanje SOFA zbroja bili retrospektivno dostupni samo za prvi dan hospitalizacije. Stoga nam nedostaje objektivno praćenje SOFA bodovnog sustava u smislu pogoršanja ili poboljšanja tijekom liječenja. Nismo analizirali učinak eventualnog započinjanja antimikrobne terapije prije hospitalizacije kao ni adekvatnost antimirkobne terapije i drugih mjera liječenja primjenjenih u bolnici što znatno može utjecati na smrtnost. Također, jedan od nedostataka našeg istraživanja, a i svih prije objavljenih istraživanja je i nedovoljna kontrola čimbenika posredne povezanosti. U našem istraživanju smo koristili Charlsonov zbroj, kojim smo kontrolirali utjecaj komorbiditeta, no izostavili smo ispitati učinak tzv. efekta zdravog korisnika, kojeg nisu kontrolirala ni

prethodna istaživanja. Efekt zdravog korisnika, podrazumjeva da ispitanici koji preventivno koriste statine u terapiji i pridržavaju se uputa liječnika, općenito imaju zdraviji stil života te samim time bi vjerojatno imali bolji ishod liječenja, a to bi to moglo dovesti do pogrešnog zaključka o pozitivnom učinku lijeka.

Ipak, ovo istraživanje ima i značajne kvalitete. Radi se o istraživanju koje je obuhvatilo pacijente tijekom petogodišnjeg razdoblja s kliničkom slikom infektivnog endokarditisa i nedvojbenim izolatom signifikantnog bakterijskog uzročnika u hemokulturama. Osim toga, ovo istraživanje je jedino u kojem je kriterij uključenja sepsa iz opće populacije, a pritom su isključeni svi bolesnici s nozokomijalnim infekcijama i drugim rizičnim čimbenicima za promijenjen upalni odgovor i smrtni ishod.

ZAKLJUČCI

Naša studija pokazuje kako je među pacijentima koji koriste statine veća prevalencija infektivnog endokarditisa, ali također pokazuje kako statini nemaju značajan učinak na učestalost SŽS komplikacija i unutarbolnički mortalitet. Kontinuirana evaluacija ovih lijekova i njihovih potencijalnih učinaka na embolizaciju, razvoj komplikacija i upalnog odgovora je poželjna zbog njhove široke primjene u populaciji, ali i zbog malog broja studija koje prate njihov učinak na navedena stanja.

ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Mariji Santini, dr. med. na njezinoj pomoći, stpljenju, podršci i uloženom trudu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem Prof. dr. sc. Bruni Baršiću na statističkoj obradi podataka.

Zahvaljujem cijelom osoblju Jedinice za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Zahvaljujem osoblju Knjižnice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ na pomoći u prikupljanju literature potrebne za pisanje ovog rada.

POPIS LITERATURE

1. Alberti C, et al. (2005) Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med; 171:461–468

2. Almog Y, et al. (2004) Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. Circulation.; 110(7):880-5.

3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". (1992) Crit. Care Med. 20 (6): 864–74.

4. Bellosta S, et al. (1998) HMG CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18(11):1671-1678.

5. Brookhart MA, et al. (2007) Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. Am J Epidemiol 166:348-354.

6. Charlson ME. (1987) J. Chronic Dis; 40 (5):373-83.

7. Durant R, et al. (2004) Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. Shock 22: 34-39.

8. Gao F, et al. (2008) Statins and sepsis. Br J Anaesth. 100(3): 288-298

9. Jerwood S., Cohen J. (2008) Unexpected antimicrobial effect of statins J Antimicrob Chemother, 61 pp. 362–364

10. Kopterides P, Falagas ME. (2009) Statins for sepsis: a critical and updated review. Clin Microbiol Infect 15(4):325-334.

11. Kruger PS, et al. (2006) Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. Intensive Care Med.; 32(1):75-9.

12. Kruger PS, Harward ML. (2011) Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med.; 183(6):774-81.

13. Kruger PS, et al. (2013) A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis.Am J Respir Crit Care Med.;187(7):743-50

14. Krysiak R, et al. (2003) Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. Drugs 63:1821-1854.

15. Laufs U, et al. (1998) Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 97(12): 1129-1135.

16. Levy MM, et al. (2001) SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 31:1250-56.

17. Liappis AP, et al. (2001) The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. Clin Infect Dis 33(8):1352-7.

18. Mekontso Dessap A, et al. (2011) Effects of discontinuing or continuing ongoing statin theraphy in severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. Crit Care 15(4):171.

19. Notarbartolo A, et al. (1995) Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:247-51.

20. Novack V, et al. (2009) The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Intensive Care Med 35(7):1255-1260.

21. Paumelle R, Staels B. (2008) Cross-talk between statins and PPAR alpha in cardiovascular diseases: clinical evidence and basic mechanisms. Trends Cardiovasc Med 18(3):73-78.

22. Patel JM, et al. (2012) 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. 11;16(6):R231

23. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heartdisease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. (1998) Nov 5;339(19):1349-57

24. Sathasivam S, Lecky B. (2008) Statin induced myopathy. British Medical Journal 337: a2286.

25. Takemoto M, Liao JK. (2001) Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21(11):1712-1719

26. Teasdale G, Jennett B. (1974) "Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale". The Lancet 2 (7872): 81–4

27. Thomsen RW, et al. (2005) Socioeconomic gradient in the use of statins among Danish patients: population-based cross-sectional study. Br J Clin Pharmacol 6:534-542.

28. Vincent JL, et al. (1996) The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. (7):707-10.

29. Williams JM, et al. (2011) Prior statin use is not associated with improved outcome in emergency patients admitted with infection: a prospective observational study. Acad Emerg Med. ;18(2):127-34.

30. Yang KC, et al. (2007) Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. Am J Emerg Med.; 25(5):494-501.

ŽIVOTOPIS

Miroslav Ćaćić je rođen 6.4.1990. godine, u Zagrebu, u Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu i opću gimnaziju završio je u Zagrebu. Od 2009. godine studira na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Student je 6. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na predmetu Pedijatrija. Sudjelovao je na kongresu CROSS 8 2012. godine kao pasivni participant, na ZIMS 14 2014. godine kao aktivni participant, te na CROSS 11 2015. godine kao aktivni participant. Odlično poznaje engleski jezik, a služi se njemačkim i španjolskim jezikom. Obučen je za rad u Wordu, Excelu, Accessu, PowerPointu te pretraživačima PubMed i Web of Science.