

Research Paper

Effectiveness of Atorvastatin in Reducing Inflammatory Markers and Hospitalization Period in Adults With COVID-19: A Randomized Clinical Trial



Reihane Tabaraei¹ , Akram Asghari¹ , *Leila Jafari¹ , Mostafa Vahedian² , Mohammad Bagherzadeh¹ , Jamshid Vafaee Manesh¹ 

1. Department of Internal, Faculty of Medicine, Clinical Research Development Center Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

2. Department of Statistics, Faculty of Medicine, Clinical Research Development Center Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.



Citation Tabaraei R, Asghari A, Jafari L, Vahedian M, Bagherzadeh M, Vafaee Manesh J. [Effectiveness of Atorvastatin in Reducing Inflammatory Markers and Hospitalization Period in Adults With COVID-19: A Randomized Clinical Trial (Persian)]. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2022; 16(9):744-755. <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.2683.2>

 <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.2683.2>



Received: 26 Sep 2022

Accepted: 06 Nov 2022

Available Online: 01 Dec 2022

Keywords:

Atorvastatin, COVID-19, Inflammation

ABSTRACT

Background and Objectives: Statins, which are primarily used for controlling blood cholesterol levels, have a well-known role in inhibiting the inflammatory process and reducing mortality rate of infectious diseases. This study aims to evaluate the effect of atorvastatin along with standard treatment protocol in hospitalized adults with COVID-19.

Methods: This randomized controlled clinical trial was conducted on adults hospitalized due to COVID-19 infection at Shahid Beheshti Hospital in Qom, Iran from April to September 2020. They were randomly divided into groups of treatment (n=37, receiving atorvastatin 40 mg daily for 30 days plus standard treatment protocol) and control (n=37, receiving standard treatment protocol alone). The data were analyzed in SPSS v.22 software using chi-square, paired t-test, and ANOVA. P<0.05 was statistically significant.

Results: The CRP level in the atorvastatin-treated group decreased significantly such that there was a significant difference between the two groups after 30 days (P=0.01). There was no significant difference in Spo2 level on the discharge day. The length of hospitalization in the atorvastatin-treated group was significantly reduced compared to the control group (P<0.05).

Conclusion: The use of atorvastatin as an adjunctive treatment method, can significantly reduce the length of hospitalization and CRP level after 30 days in hospitalized patients.

*** Corresponding Author:**

Leila Jafari, PhD.

Address: Department of Internal, Faculty of Medicine, Clinical Research Development Center Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Tel: +98 (918) 8636634

E-Mail: Jafari13@yahoo.com

Extended Abstract

Introduction

After emergence in China in December 2019, the coronavirus disease (COVID-19) rapidly spread throughout the world and caused high rates of mortalities and morbidities. Although COVID-19 mainly characterized by lower respiratory tract infection, the data later showed the involvement of multiple organs in infected patients. Its virus (SARS-CoV) plays an important role in stimulating inflammatory pathways and causing various manifestations. Considering the anti-inflammatory role of statins which can reduce cytokines, this study aims to compare the anti-inflammatory effect of atorvastatin and standard treatment protocol for hospitalized adults with COVID-19.

Methods

This randomized controlled clinical trial was conducted on 74 adults hospitalized due to COVID-19 infection who were selected using the sequential sampling method. Inclusion criteria were: age >18 years, no history of statin use in the past month, oxygen saturation >93% and receiving auxiliary oxygen, normal level of liver enzymes, consent to participate, no any end-stage renal failure, glomerular filtration rate <15, no cardiogenic shock and hemodynamic instability, no allergy to the administered drugs, no recent acute kidney failure and hemodialysis, no history of kidney transplant, no CT and MR angiography in the past two weeks, not taking nephrotoxic drugs in the past two weeks, and not taking any drugs that have interference with statins according to the FDA guidelines. The exit criteria were: elevated Creatine phosphokinase level three times the normal limit or its high level during admission, and elevated aspartate aminotransferase level (three times the normal limit). Patients were randomly divided into two groups of treatment (n=37, receiving atorvastatin 40 mg daily for 30 days plus standard treatment protocol) and control (n=37, receiving standard treatment protocol only). The standard treatment protocol included the use of hydroxychloroquine 200 mg daily, azithromycin 250 mg daily, and dexamethasone 4 mg every 12 hours for 30 days. During this period, the patients were contacted by phone to follow up their physical conditions and symptoms, or their need for re-hospitalization. After one month, patients in both groups were examined in the clinic in terms of changes in white blood count and levels of lymphocyte, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase, and Spo2, the improvement/maintenance of the initial symptoms (e.g., cough and shortness of breath), or

re-hospitalization. The data were analyzed in SPSS v.22 software using chi-square test, paired t-test, and ANOVA. $P < 0.05$ was statistically significant.

Results

The two groups were matched for age and clinical characteristics. Their mean age was 49 ± 16.2 years, ranged 19-81 years. Shortness of breath was the most common symptom and hypertension was the most common underlying disease in patients. There was no significant difference in symptoms and common underlying diseases between the two groups. The mean length of hospitalization in patients treated with atorvastatin was 4.4 days, while it was 5.6 days in the control group. The difference was significant ($P = 0.005$). Dyspnea remained in 15.2% of atorvastatin-treated patients and in 43.3% of controls after 30 days of contracting COVID, and the difference was significant ($P = 0.024$). In examining the lung CT scan images, most of the patients had moderate lung involvement, and there was no significant difference between the two groups in lung involvement ($P = 0.4$). There was a significant relationship between the use of statins and reduction in the probability of re-hospitalization after discharge ($P < 0.05$). The CRP level in atorvastatin-treated group decreased significantly ($P < 0.05$) and there was a significant difference in CRP level between the two groups after 30 days ($P = 0.01$). There was no significant difference in Spo2 level between the two groups on the discharge day. No patients in any groups received invasive mechanical ventilation or needed hospitalization in the ICU.

Discussion

The use of atorvastatin along with standard treatment protocol for COVID-19 can significantly reduce the length of hospitalization and CRP level after 30 days in hospitalized patients. Further prospective studies with longer follow-up periods and randomized controlled trials including statin therapy for COVID-19 patients are recommended.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Ethical approval of this study was received from the Research Ethics Committee of [Qom University of Medical Sciences and Health Services](#) (IR.MUQ.REC.1399.176). Also, the study protocol was registered in the [Iranian Clinical Trials Center](#) with the code: IRCT20201128049508N1.

Funding

The financial sponsor of this research is [Qom University of Medical Sciences and Health Services](#).

Authors contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank and appreciate the financial and spiritual support of [Qom University of Medical Sciences and Health Services](#) for conducting this study.

مقاله پژوهشی

نقش آتورواستاتین در کاهش شاخص‌های التهابی و مدت بستری بیماران کووید-۱۹، قم سال ۱۴۰۰: کارآزمایی بالینی

ریحانه تبرا ئی^۱، اکرم اصغری^{۱*}، لیلیا جعفری^۱، مصطفی واحدیان^۲، محمد باقرزاده^۱، جمشید وفائی منش^۱

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی، قم، ایران.

۲. گروه آمار، دانشکده پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی، قم، ایران.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Tabaraei R, Asghari A, Jafari L, Vahedian M, Bagherzadeh M, Vafaei Manesh J. [Effectiveness of Atorvastatin in Reducing Inflammatory Markers and Hospitalization Period in Adults With COVID-19: A Randomized Clinical Trial (Persian)]. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2022; 16(9):744-755. <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.2683.2>

doi <https://doi.org/10.32598/qums.16.9.2683.2>

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۴ مهر ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۵ آبان ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ آذر ۱۴۰۱

زمینه و هدف: استاتین‌ها با کاربرد اولیه کنترل سطح کلسترول خون، در مهار فرایند التهابی نقش شناخته شده‌ای دارند که باعث کاهش مرگ‌ومیر ناشی از فرایندهای التهابی عفونی می‌شوند؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آتورواستاتین در همراهی با پروتکل استاندارد درمان کووید-۱۹ بر بقا و بهبود علائم در بیماران بستری با کووید-۱۹ انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی از فروردین تا شهریور سال ۱۳۹۹ در ۲ گروه ۳۷ نفری از بیماران کرونایی با مشخصات بالینی مشابه در بیمارستان شهید بهشتی قم انجام شد. بیماران در گروه آزمایش دریافت‌کننده آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم روزانه به مدت ۳۰ روز همراه با پروتکل استاندارد یا گروه کنترل که پروتکل استاندارد و پلاسبو دریافت کردند، بررسی شدند. یافته‌ها توسط آزمون‌های آماری کای اسکور، آنووا و تی تست زوجی با نسخه ۲۲ نرم‌افزار SPSS تحلیل شد.

یافته‌ها: CRP در گروه آتورواستاتین به طور معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$)، به طوری که پس از ۳۰ روز بین ۲ گروه تفاوت معناداری در سطح CRP وجود داشت ($P = 0/01$). تفاوت معناداری در O2sat در روز ترخیص وجود نداشت. مدت زمان بستری در گروه آتورواستاتین در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: این مطالعه تأثیر مطلوب آتورواستاتین به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با کاهش شاخص‌های التهابی و کاهش سطح CRP پس از ۳۰ روز تأیید می‌کند.

کلیدواژه‌ها:

آتورواستاتین،
کووید-۱۹، التهاب

* نویسنده مسئول:

لیلا جعفری

نشانی: قم، دانشگاه علوم پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه داخلی.

تلفن: ۸۶۳۶۶۳۴ (۹۱۸) ۰۹۸

رایانامه: Jafaril13@yahoo.com

مقدمه

درمانی آتورواستاتین در ترکیب با پروتکل‌های استاندارد بر بقای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ طراحی شد.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور (عدم اطلاع آزمایش‌کننده و بیماران از نوع داروی مورد پژوهش و پلاسبو) است. تأییدیه اخلاقی این مطالعه از کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم دریافت شد. همچنین پروتکل مطالعه با دریافت کد کارآزمایی بالینی در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شد.

رضایت کتبی آگاهانه از همه بیماران یا اعضای درجه یک خانواده آن‌ها پس از دریافت توضیحات مطالعه دریافت شد. در طی پژوهش اصول رعایت حق شرکت آزادانه و با رضایت آگاهانه در مطالعه، رعایت اصول اخلاقی هنگام گردآوری اطلاعات کتابخانه‌ای و همه مراحل تحقیق، در اختیار قرار دادن خلاصه نتایج پژوهش به واحدهای پژوهش و مسئولین محترم در بیمارستان مورد پژوهش و رعایت محرمانه باقی ماندن اطلاعات هویتی بیماران در تمام مراحل پژوهش و بی‌نام بودن چک‌لیست‌ها رعایت شد.

حجم نمونه با توجه به کارآزمایی بالینی بودن مطالعه و عدم وجود اطلاعات قبلی از اثرات استفاده از استاتین در کنار سایر درمان‌های ویروس کرونا به صورت تعداد محدود بر روی ۳۷ بیمار گروه آزمایش و ۳۷ بیمار در گروه کنترل تعیین شد. بیماران کووید-۱۹ بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی^۲ و علائم، نشانه‌های بالینی، سی‌تی‌اسکن و آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز^۳ مثبت توسط متخصص بیماری‌های عفونی تشخیص داده شدند و بر اساس درگیری متوسطه پارانشیم ریه و درجه متوسط بیماری بر اساس معیارهای ذیل وارد مطالعه شدند [۹].

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، عدم سابقه مصرف استاتین در ۱ ماه اخیر، ساچوریشن اکسیژن بالای ۹۳ درصد با دریافت اکسیژن کمکی، آنزیم‌های کبدی در محدوده نرمال، رضایت آگاهانه بیمار، عدم بیماری کلیوی در مرحله ESRD و GFR کمتر از ۱۵، عدم شوک کاردیوژنیک و ناپایداری وضعیت همودینامیک بیمار، نداشتن آلرژی به داروهای پروتکل ویروس کرونا، عدم نارسایی حاد کلیه اخیر همودیالیزی، نداشتن سابقه پیوند کلیه، عدم انجام CT Angio-MR Angio-Angiography در ۲ هفته اخیر، عدم دریافت مواد نفروتوکسیک طی ۲ هفته اخیر و عدم مصرف داروهای تداخل‌کننده در مصرف هم‌زمان با استاتین طبق تعریف سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا^۴ بود.

در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین یک مورد پنومونی با تظاهر غیرمعمول یافت شد که پس از ایزوله ساختن ویروس و کشت، علت به ویروس کرونا-۱۲ نسبت داده شد [۱]. در دهه اخیر، خانواده ویروس‌های کروناویروس درگیری و همه‌گیری‌های متعددی ایجاد کرده‌اند و به نظر می‌رسد از منشأ اولیه خفاش باشد که هنوز کاملاً اثبات نشده است [۲]. تعداد کل موارد ابتلا در جهان تاکنون ۵۱۳ میلیون نفر بوده است که ۶ میلیون و ۲۳۰ هزار نفر فوت شده‌اند و در ایران ۷ میلیون و ۲۲۰ هزار مبتلا گزارش شده که ۱۴۱ هزار نفر جان خود را از دست داده‌اند [۲].

تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا طیف وسیعی دارد، از جمله عفونت بی‌علامت، عفونت راه‌های تنفسی فوقانی، پنومونی ویروسی شدید، نارسایی تنفسی و حتی مرگ که فقط درصدی از بیماران، نیازمند بستری در بیمارستان خواهند شد [۳]. در هر موج از شیوع همه‌گیری کرونا برخی از علائم بالینی برجسته‌تر بود، به‌گونه‌ای که در سویه‌های موج اول و دوم علائم تنفسی همچون سرفه و تنگی نفس همراه با ضعف شدید و تب علائم غالب بود و در آخرین موج سویه عفونت اومیکرون شیوع داشت که با درگیری کمتر دستگاه تنفسی تحتانی و کاهش احتمال پذیرش در بیمارستان همراه بود [۴].

شدت بیماری کووید-۱۹ به ۲ دوره اصلی طبقه‌بندی می‌شود که یکی چرخه تکثیر است که شامل شناسایی، اتصال، ورود و تکثیر ویروس می‌شود. مورد دوم مرحله پیشرفت عفونت با یک پاسخ التهابی و ایمنی به ویروس و ایجاد طوفان سیتوکینی است که باعث آسیب بافتی می‌شود. علاوه بر این، کاهش قابل توجهی در تعداد لنفوسیت‌ها، به‌ویژه سلول‌های CD8+T و افزایش تعداد نوتروفیل‌ها مشاهده می‌شود [۵، ۶].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد استاتین‌ها علاوه بر خاصیت پایین‌آوردن چربی کلسترول و تری‌گلیسیرید خون، اثرات ضدالتهابی، وازودیلاتوری و آنتی‌اکسیدانی قابل ملاحظه‌ای نیز دارند که این اثرات مستقل از خاصیت پایین‌آوردن چربی کلسترول آن‌ها است. از سویی استاتین‌ها تعامل بین سلولی و کموتاکسی سلولی سیستم ایمنی را اصلاح می‌کنند و باعث کاهش انتشار سیتوکین‌ها و پروتئین‌های فاز حاد می‌شوند [۷].

برخی مطالعات درباره استاتین‌ها تأثیرات مفید آن‌ها در درمان سپسیس، آنفولانزا فصلی و پنومونی را تأیید می‌کنند [۸]. با توجه به مطالعات یادشده در بالا و شیوع بالای ویروس کرونا و تلاش برای پیدا کردن راه‌های مناسب درمان، این سؤال مطرح شده است که آیا استاتین‌ها با بقای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مرتبط هستند یا خیر؟ در این راستا، این مطالعه برای بررسی اثربخشی

2. World Health Organization (WHO)
3. Polymerase chain reaction (PCR)
4. Food and Drug Administration (FDA)

1. SARS-CoV-2

جدول ۱. توزیع مبتلایان به کرونا دریافت کننده آتورواستاتین و دارونما براساس سن و یافته‌های آزمایشگاهی قبل از آزمایش دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۹ (n=۳۷)

P	آتورواستاتین		متغیر
	میانگین ± انحراف معیار / تعداد (درصد)		
	کنترل	آزمایشی	
۰/۷۶۹	۴۸/۹۷ ± ۱۶/۲	۴۹/۹۵ ± ۱۱/۷	سن (سال)
۰/۷۵۴	۵ (۱۳/۵)	۷ (۱۸/۹)	دیابت
۱	۶ (۱۶/۲)	۷ (۱۸/۹)	هایپر تنشن
۰/۰۶۴	۶۱۱۸/۹۲ ± ۳۵۲۴/۷	۷۸۳۸/۹ ± ۴۳/۹	White blood cell (×10 ³ /μl)
۰/۴۲۳	۱/۲۱۶۲ ± ۰/۴	۱/۲۹۷۳ ± ۰/۴	Lymph
۰/۳۱۷	۱۳/۶۳ ± ۱/۷	۱۳/۲۱ ± ۱/۸	Hemoglobin (g/dl)
۰/۰۱۱	۱۸۶۸۶۴/۶ ± ۵۷۹۶۸/۴	۲۴۲۷۵۶/۷ ± ۱۱۶۵۲۰/۷	Platelet (×10 ³ /μl)
۰/۵۱	۳۴/۷ ± ۱۶/۳	۲۶/۶ ± ۲۲/۵	C-Reactive protein (CRP) (mg/L)
۰/۳۲۹	۵۱۶/۹ ± ۱۵۸/۳	۵۳۵/۷ ± ۱۳۳/۷	Lactate dehydrogenase (U/L)
۰/۸۱۱	۲۴ (۶۴/۹) ۲۴	۲۲ (۵۹/۵)	سرفه
۱	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	تهوع
۰/۳۳۴	۱۱ (۲۹/۷)	۱۶ (۴۳/۲)	تب
۰/۴۹۳	۰	۲ (۵/۴)	گلو درد
۱	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	درد شکم
۰/۷۵۴	۷ (۱۸/۹)	۵ (۱۳/۵)	سر درد
۱	۳ (۸/۱)	۲ (۵/۴)	عدم حس بویایی
۱	۲۶ (۷۰/۳)	۳۷ (۳۳)	بی‌اشتهایی
۰/۵۱۵	۳۰ (۸۱/۱)	۳۳ (۹۸/۲)	تنگی نفس

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تشدید علائم یا نیاز به بستری مجدد پایش شدند و پس از ۱ ماه بیماران هر ۲ گروه با مراجعه به کلینیک ریه توسط پژوهشگر، معاینه و از نظر تغییر در سطح CRP، Lymphocyte، WBC، LDH، و سطح SpO2 و بهبود یا باقی ماندن علائم اولیه همچون سرفه و تنگی نفس یا بستری مجدد بررسی شدند.

طی استفاده از آتورواستاتین هنگام بستری، سایر متغیرها بررسی شدند و در تجزیه و تحلیل آماری گروه‌ها از نظر سن، بیماری زمینه‌ای دیابت و هایپرتنشن، اختلاف معناداری نداشتند. برای توصیف متغیرهای کیفی، تعداد و درصد و برای متغیرهای کمی، میانگین و انحراف معیار گزارش شد. برای تحلیل مقادیر کمی در گروه‌های تحت درمان از آزمون تی نمونه‌های مستقل^۵ و

5. Independent t-test

معیارهای خروج افراد از مطالعه شامل افزایش CPK بیش از ۳ برابر حد طبیعی یا بالا بودن آن در هنگام پذیرش بیماران بالا و افزایش AST (۳ برابر) بود.

بیماران با استفاده از روش نمونه‌گیری متوالی در صورت داشتن معیارهای ورود به مطالعه، ۳۷ نفر در گروه کنترل درمان پروتکل استاندارد [۱۱، ۱۰] کووید-۱۹ و پلاسبو را دریافت کردند و ۳۷ نفر در گروه آزمایش درمان پروتکل استاندارد شامل هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ روزانه همراه با آزیترامایسن ۲۵۰ روزانه و دگزامتازون ۴ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت به همراه آتورواستاتین ۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۳۰ روز (از اولین روز شروع آتورواستاتین) دریافت کردند و در طی فالوآپ ۳۰ روز بیماران با تماس تلفنی از نظر شرایط جسمی و روند کاهش یا

جدول ۲. مقایسه میزان درگیری پارانشیم ریه در سی تی اسکن بیماران دریافت کننده آتورواستاتین و دارونما در دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۹

متغیر	آتورواستاتین		P کای اسکوئر
	تعداد (درصد)		
	بله	خیر	
میزان درگیری ریه در سی تی اسکن	۱۴(۳۷/۸)	۱۲(۳۲/۴)	۰/۴۰۴
	۲۳(۶۲/۲)	۲۵(۶۷/۶)	
	متوسطه	خفیف	

جدول ۳. مقایسه آزمایشات روز اول و روز ۳۰ بیماران مبتلا به کرونا در ۲ گروه دریافت کننده آتورواستاتین و دارونما در دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۹ (n=۳۷)

آتورواستاتین	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P تی تست
WBC*	بله ۷۸۳/۹ $\pm$ ۴۳۰/۸	۰/۰۶۴
	خیر ۶۱۸/۹ $\pm$ ۳۵۳۴/۷	
WBC**	بله ۷۳۲۲/۱ $\pm$ ۲۱۰۱/۴	۰/۱۱۳
	خیر ۶۵۰۱/۶ $\pm$ ۲۲۹۲/۵	
Lymph*	بله ۱۳۴۲/۴ $\pm$ ۸۱۱/۳	۰/۴۱۹
	خیر ۱۱۹۳/۵ $\pm$ ۷۶۴/۵	
Lymph**	بله ۲۳۹۸/۶ $\pm$ ۷۱۲/۲	۰/۰۰۱
	خیر ۱۴۷۶/۲ $\pm$ ۸۰۱/۰۹	
CRP*	بله ۲۶/۶ $\pm$ ۲۲/۲	۰/۰۷۸
	خیر ۳۴/۷ $\pm$ ۱۶/۳	
CRP**	بله ۵/۶ $\pm$ ۴/۷	۰/۰۰۱
	خیر ۲۱/۰۳ $\pm$ ۱۰/۸	
LDH*	بله ۵۳۵/۷ $\pm$ ۱۳۳/۷	۰/۵۸۴
	خیر ۵۱۶/۹ $\pm$ ۱۵۸/۳	
LDH**	بله ۲۹۲/۶ $\pm$ ۷۸/۰۷	۰/۰۰۱
	خیر ۴۷۷/۸ $\pm$ ۱۵۱/۰۳	

*آزمایشات در شروع مطالعه

**آزمایشات ۳۰ روز پس از شروع مطالعه

وارد مطالعه شدند. ۲ گروه از نظر میانگین سنی، مشخصات جمعیت شناختی و آزمایشات اولیه اختلاف معناداری نداشتند (جدول شماره ۱). در این مطالعه، تنگی نفس، شایع ترین علامت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود. فشار خون، شایع ترین بیماری زمینه ای در افراد تحت مطالعه بود و در ۲ گروه کنترل و آزمایش اختلاف معناداری از نظر علائم وجود نداشت.

در بررسی های تصویربرداری ریه، افراد شرکت کننده در این مطالعه، بیشتر بیماران درگیری ریه با شدت متوسط داشتند و در بین ۲ گروه میزان درگیری پارانشیم ریه در سی تی اسکن تفاوت

برای مقادیر کیفی از آزمون کای دو^۲ استفاده شد. در این مطالعه، سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل داده ها با استفاده از نسخه ۲۲ نرم افزار SPSS انجام شد.

یافته ها

در این پژوهش ۷۴ بیمار مبتلا به ویروس کرونا در ۲ گروه ۳ نفری همسان سازی شده از نظر شرایط جسمی و سنی با میانگین سنی ۴۹ $\pm$ ۱۶/۲ سال، حداکثر سن ۸۱ سال و حداقل ۱۹ سال

6. Chi Square

جدول ۴. تأثیر آتورواستاتین روی سیر بیماری مبتلایان به کرونا در ۲ گروه دریافت کننده آتورواستاتین و دارونما در دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۹

آتورواستاتین			
P	تعداد (درصد) / میانگین $\pm$ انحراف معیار		متغیر
	بله	خیر	
۰/۰۴۶	۳۵(۹۴/۶)	۲۸(۷۵/۷)	درمان کامل
	۲(۵/۴)	۹(۲۴/۳)	بستری مجدد
۰/۰۳۲	۵(۱۳/۵)	۱۴(۳۷/۸)	بله
	۳۲(۸۶/۵)	۲۳(۶۲/۲)	خیر
۰/۰۰۱	۴/۴ $\pm$ ۰/۹	۵/۶ $\pm$ ۱	مدت بستری

تنگی نفس با ۸۵/۱ درصد و میالژی با ۸۱/۱ درصد شایع ترین علائم بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در این مطالعه گزارش شد. هیچ یک از بیماران مصرف کننده سیگار نبودند. در بررسی های تصویربرداری ریه، افراد شرکت کننده در این مطالعه بیشتر بیماران (۶۴/۹) درگیری ریه با شدت متوسط داشتند. در مطالعه اسکاتلند [۹] شایع ترین علائم در گروه PCR مثبت کووید-۱۹ شامل سرفه (۵۶/۶ درصد)، ضعف (۵۶/۶ درصد)، اختلال چشایی (۳۵/۷ درصد)، میالژی (۳۴/۳ درصد) و تب (۳۳/۶ درصد) بود.

در مطالعه مشابه، داوودی و همکاران [۱۳] میانگین سنی بیماران ۴۶ سال و ۵۲ درصد از بیماران مرد بودند و همه بیماران تب داشتند. تنگی نفس (۷۲/۵ درصد)، میالژی (۸۰ درصد)، آنوسمی (۷۷/۵ درصد) و اسهال (۳۲/۵ درصد) در بیماران ثبت شد. ۲۹ بیمار (۷۲/۵ درصد) سیگاری بودند. در مطالعه علی محمدی [۱۱]، شایع ترین علائم در بیماران کووید-۱۹، تب (۸۱/۲ درصد)، سرفه (۵۸/۵ درصد)، خستگی (۳۸/۵ درصد)، تنگی نفس (۲۶/۱ درصد) و خلط (۲۵/۸ درصد) گزارش شد.

در این مطالعه، فشار خون با ۱۷/۶ درصد شایع ترین بیماری زمینه ای و دیابت با ۱۶/۲ درصد دومین بیماری زمینه ای در افراد تحت مطالعه بود و نوع بیماری زمینه ای با پاسخ درمانی در گروه کنترل و گروه آتورواستاتین معنادار نبود ($P > ۰/۰۵$). در مطالعه تان و همکاران [۱۴] از ۷۱۷ بیمار کووید-۱۹، ۱۵۶ نفر (۲۱/۸ درصد) مبتلا به دیس لیپیدمی بودند. تقریباً ۲۴ تا ۵۹ درصد از بیماران مبتلا به دیابت، فشار خون بالا و بیماری قلبی عروقی بودند.

در مطالعه ژنگ و همکاران [۲]، بیماری های زمینه ای مانند فشار خون، دیابت، بیماری های قلبی عروقی و بیماری های تنفسی در بیماران بدحال نسبت به بیماران غیر بحرانی شایع تر بود و از نظر مقاومت به درمان از نظر آماری معنادار بود.

معنادار نداشت ($P = ۰/۴$) (جدول شماره ۲).

میانگین بستری بیماران تحت درمان با آتورواستاتین (آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم) ۴/۴ روز و میانگین بستری در بیماران گروه کنترل ۵/۶ روز بود که با $P = ۰/۰۰۵$ معنادار است. تنگی نفس پس از ۳۰ روز از ابتلا به کووید-۱۹ در ۱۵/۲ درصد از افراد تحت درمان با آتورواستاتین ۴۳/۳ درصد از افراد گروه کنترل باقی ماند که با $P = ۰/۰۲۴$ معنادار بود.

بین کاهش سطح CRP با مصرف آتورواستاتین ($P < ۰/۰۵$) و افزایش سطح لنفوسیت پس از مصرف آتورواستاتین ($P < ۰/۰۵$) ارتباط معنادار گزارش شد. سطح لنفوسیت و CRP پیش از درمان در ۲ گروه اختلاف معناداری نداشت (جدول شماره ۳). تأثیر آتورواستاتین در کاهش بستری مجدد بیماران پس از درمان اولیه کرونا با ($P < ۰/۰۵$) معنادار است.

بین مصرف آتورواستاتین و احتمال بستری مجدد پس از ترخیص ارتباط معنادار گزارش شد ($P < ۰/۰۵$). تأثیر آتورواستاتین در کاهش دیس پنه ۳۰ روز پس از درمان کرونا با ($P < ۰/۰۵$) معنادار گزارش شد (جدول شماره ۴).

بحث

استاتین ها، داروهای کاهش دهنده چربی به عنوان درمان کمکی برای کووید-۱۹ پیشنهاد شده اند. استاتین ها با خواص تعدیل کننده ایمنی، ضد التهابی، ضد ترومبوتیک و آنتی اکسیدانی خود، پتانسیل کاهش شدت آسیب ریه و مرگ و میر ناشی از عفونت های سندروم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ را دارند. استاتین ها همچنین با تنظیم مثبت آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2)، پتانسیل کاهش آسیب ریه ناشی از آنژیوتانسین ۲ اضافی را دارد [۱۲].

در این مطالعه ۷۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بررسی شدند.

هریانتو و همکاران [۱۹] در فراتحلیل انجام شده، اثرات مفید استاتین را با اثرات مضر بالقوه آن مانند میوپاتی یا آسیب کلیه، تداخل با داروی ضد ویروسی مقایسه و برآیند کلی نتایج آن خنثی دانسته‌اند و در نهایت، اثرات ضد التهابی استاتین نسبتاً کمتر از کورتیکواستروئیدهای بر شمرده شد که نمی‌تواند تغییر قابل توجهی در التهاب یا طوفان سیتوکینی کووید-۱۹ ایجاد کند؛ بنابراین نتیجه درمان داخل بیمارستانی کووید-۱۹ با تجویز استاتین تغییر نمی‌کند، در حالی که در این مطالعه استاتین در بهبود پارامترهای التهابی سنجیده شده در بیماران بستری، اثرات مفیدی داشته است.

در یافته‌های مطالعه حاضر هیچ بیماری در گروه کنترل یا آتورواستاتین تهویه مکانیکی تهجمی دریافت نکرد و نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تنفسی^۷ نداشت. در مطالعه ژانگ و همکاران [۱۶]، گروه استاتین نیاز کمتری به تهویه مکانیکی در مقایسه با گروه غیراستاتین نشان داد. در مطالعه تان و همکاران [۱۴] مصرف کنندگان استاتین در مقایسه با غیراستاتین شانس کمتری برای بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه داشتند و هیچ تفاوت معناداری در سایر پیامدها وجود نداشت. استفاده از استاتین به طور مستقل با پذیرش کمتر مراقبت‌های ویژه تنفسی مرتبط بود.

نتایج این مطالعه نشان داد بین مصرف استاتین و کاهش احتمال بستری مجدد پس از ترخیص ارتباط معناداری وجود دارد ($P < 0.02$). در این مطالعه، میانگین بستری بیماران تحت درمان با اتورواستاتین ۴/۴۱ روز و میانگین بستری در بیماران گروه کنترل ۵/۶۲ روز است ($P < 0.05$). تعداد دیس پنه ۳۰ روز پس از ابتلا به کووید-۱۹، ۷/۹ درصد در بیماران تحت درمان با آتورواستاتین و ۲۰ درصد در گروه کنترل گزارش شد.

در مطالعه داوودی و همکاران [۱۳]، اگرچه مدت بستری در گروه آتورواستاتین به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ($P = 0.012$)، اما تفاوت معناداری در تهویه مکانیکی تهجمی و نیاز به دریافت اینترفرون و ایمونوگلوبولین وجود نداشت. یک بررسی تک‌مرکزی در کالیفرنیا [۲۰] نشان داد که استفاده از استاتین‌ها به طور قابل توجهی خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید را کاهش می‌دهد ($P < 0.01$) و در بیماران بستری بدون فرم شدید بیماری، سریع‌تر بهبود می‌یابند.

ژانگ و همکاران [۱۶]، مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۱۳۹۸۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در استان هوبی چین انجام دادند که از میان آن‌ها ۱۲۱۹ بیمار استاتین دریافت می‌کردند. آن‌ها دریافتند که خطر مرگ‌ومیر در طی ۲۸ روز از زمان ابتلا به کرونا در گروه استاتین و غیراستاتین به ترتیب ۵/۲ درصد و ۹/۴ درصد بود و خطر مرگ‌ومیر کمتر مرتبط با مصرف استاتین نیز در

در پژوهش انجام شده بین مصرف استاتین (آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم) و مصرف مهارکننده‌های ACE/ARB در ایجاد پیامدهای بالینی ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$). در مطالعه بیت بیر و همکاران [۱۵]، درمان با استاتین‌ها و ACEis/ARBs مرگ‌ومیر ۲۸ روزه را در بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان کاهش داد. علاوه بر این، درمان ترکیبی با این داروها موجب کاهش ۳ برابری احتمال مرگ‌ومیر بیمارستانی شد. در مطالعه ژنگ و همکاران [۲]، ترکیب استاتین‌ها با استفاده از ACEi/ARB ارتباط معناداری با خطر مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به کووید-۱۹ و فشار خون بالا نداشت.

در این مطالعه، میانگین O2sat قبل و بعد از درمان به ترتیب $89 \pm 3/34$ و $93/67 \pm 3/44$ درصد بود، اما در ۲ گروه مطالعه شده تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$). میانگین CRP قبل و بعد از درمان در گروه دریافت کننده استاتین به ترتیب ۲۶/۳ (میلی گرم بر لیتر) و ۳/۹۵ (میلی گرم بر لیتر) بود و در گروه کنترل ۲۲/۹ (میلی گرم بر لیتر) قبل از درمان و ۷/۲ (میلی گرم بر لیتر) پس از درمان گزارش شد که تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = 0.030$).

میانگین لکوسیت‌ها در گروه استاتین پیش از درمان $1342/4 \times 10^3/\mu l$ و $2179/7 \times 10^3/\mu l$ پس از درمان بود و در گروه کنترل میانگین لکوسیت‌ها قبل درمان $1193/5 \times 10^3/\mu l$ و پس از درمان $1814 \times 10^3/\mu l$ گزارش شد که افزایش معناداری در گروه دریافت کننده استاتین داشت.

در مطالعه تان و همکاران [۱۴]، از نظر فاکتورهای التهابی، در افراد با دیس لیپیدی LDH، CRP، تعداد گلبول‌های سفید و تعداد نوتروفیل‌ها بیشتر، اما تعداد لنفوسیت‌ها کمتر بود. در مطالعه ژانگ و همکاران [۱۶]، CRP بین مصرف کنندگان استاتین سطوح پایین‌تری را نشان داد. در مطالعه داوودی و همکاران [۱۳]، ۴۰ بیمار با نسبت ۱ به ۱ در گروه آتورواستاتین و کنترل مطالعه شدند که تفاوت معناداری در سطح CRP در روز ششم بین ۲ گروه وجود داشت ($P = 0.01$). با وجود این، تفاوت معناداری در O2sat در روز ششم وجود نداشت.

در مطالعه داوودی و همکاران [۱۳]، تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه آتورواستاتین و کنترل ۷۵۱۴/۱ ($L/10^9$) و ۷۷۳۲/۵ ($L/10^9$) بود. بین آتورواستاتین و گروه کنترل از نظر تعداد لنفوسیت‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت. سطح CRP در گروه آتورواستاتین به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. در مطالعه حاجی آقاجانی و همکاران آتورواستاتین باعث کاهش سیر فاکتورهای التهابی از جمله CRP و کاهش نیاز به ونتیلاتور در بیماران کرونا شد [۱۷]. در مطالعه بیفولکو و همکاران در ایتالیا [۱۸]، رابطه معناداری در خصوص مصرف استاتین و کاهش مورتالیتی و فاکتورهای التهابی کرونا به دست نیامد و به انجام مطالعات بیشتر توصیه شد.

تجزیه و تحلیل‌ها معنادار گزارش شد.

درباره نتایج به دست آمده در مورد کاهش مدت بستری و کاهش دیس پنه بلند مدت در بیماران تحت درمان با استاتین می‌توان آن‌ها را با کاهش عوارض ترومبوآمبولیک و فاکتورهای التهابی در پی مصرف استاتین مرتبط دانست، زیرا مطالعات اخیر افزایش قابل توجه سطوح D-دایمر و بروز بالای عوارض ترومبوتیک را در بیماران بدحال کووید-۱۹ گزارش کرده است [۲۱]. برخی از مراکز توصیه می‌کنند که ضد انعقاد پیشگیرانه برای همه بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ و ضد انعقاد درمانی برای بیمارانی که در معرض خطر بالای انعقاد هستند، در نظر گرفته شود [۲۲]. برخی از مطالعات درمان ترومبولیتیک را در هیپوکسی مقاوم به کووید-۱۹ پیشنهاد کرده‌اند [۲۳].

نقش استاتین‌ها در مدیریت ترومبوآمبولی و ریدی در مطالعات قبلی بررسی شده است. کارآزمایی ژوپیترا^۸ که بیماران نسبتاً سالم با سطوح CRP بالا را بررسی کرد، کاهش قابل توجهی از میزان ترومبوز و رید عمقی را در افرادی که روز و استاتین دریافت کردند، در مقایسه با دارونما گزارش کرد [۲۳]. مطالعه دیگری نشان داد درمان با استاتین با کاهش ۵۰ درصدی آمبولی ریوی مکرر همراه است [۲۴]. سازوکارهای مختلفی برای توضیح اثرات ضد ترومبوتیک درمان با استاتین از جمله کاهش بیان فاکتور بافتی، کاهش تجمع پلاکتی و افزایش بیان ترومبومودولین روی سلول‌های اندوتلیال پیشنهاد شده است [۲۵].

ما دریافتیم که استاتین‌ها (آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم) با نتایج بهتری در کووید-۱۹ مرتبط است. نتایج مشابهی از یک مطالعه بزرگ در استان هوئی چین گزارش شده است که دریافتند استفاده از استاتین با خطر کمتر مرگ و میر در عفونت‌های کووید-۱۹ مرتبط است [۱۶]. در یک مطالعه گذشته‌نگر دیگر، آتورواستاتین همچنین با کاهش خطر مرگ در بیماران کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مرتبط بود [۲۶].

از آنجاکه بیماران بدحال هنگام بستری، احتمال کمتری برای دریافت درمان با استاتین داشتند، این سوگیری می‌تواند سبب ارتباط بین عدم استفاده از استاتین‌ها با پیامدهای ضعیف شود. جمعیت مطالعه شده فقط شامل افراد بستری در بیمارستان بود؛ بنابراین تعمیم این نتیجه‌گیری‌ها به جمعیت عمومی مبتلا به عوارض مرتبط با کووید-۱۹ در محیط‌های غیر بیمارستانی نیازمند احتیاط است. استفاده از استاتین‌ها در بیماران بستری با کووید-۱۹ با روزهای بستری کمتر و نمایه بهبود مطلوب همراه بود.

با توجه به ماهیت چنین مطالعه آزمایشی، این نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند. با این حال، مطالعات بیشتری برای بررسی ایمنی ترکیب استاتین با داروهای ضد ویروسی برای کبد یا

ترکیب یک استاتین با استروئید ACEi/ARB و پروتکل‌های استاندارد برای درمان در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نیاز است.

نتیجه‌گیری

شواهد این مطالعه از تأثیر مطلوب استاتین‌ها به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با کاهش شاخص‌های التهابی و مدت بستری حمایت می‌کند. نتایج مطالعه فعلی برای تأیید اثربخشی آتورواستاتین (آتورواستاتین ۴۰ میلی گرم) در بیماران بستری در بیمارستان کووید-۱۹ از ادامه طراحی مطالعات آینده‌نگر بزرگ‌تر با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل شده شامل درمان استاتین برای کووید-۱۹ پشتیبانی می‌کند که برای تأیید بیشتر کاربرد این دسته از داروها برای مبارزه با مرگ و میر این بیماری همه گیر مورد نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تأییدیه اخلاقی این مطالعه از کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم (IR.MUQ. REC.1399.176) دریافت شد. همچنین پروتکل مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20201128049508N1 ثبت شد.

حامی مالی

حامی مالی این پژوهش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم بوده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت مادی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم برای انجام این مطالعه تشکر و قدردانی کنند.

References

- [1] Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2020; 61(3):E304-12. [DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530] [PMID] [PMCID]
- [2] Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2):e16-25. [DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021] [PMID] [PMCID]
- [3] Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020; 134:153-55. [DOI:10.1016/j.amjcard.2020.08.004] [PMID] [PMCID]
- [4] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022; 399(10335):1618-24. [DOI:10.1016/S0140-6736(22)00327-0] [PMID]
- [5] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1):250-6. [DOI:10.1002/jmv.26232] [PMID] [PMCID]
- [6] Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020; 11:1708. [DOI:10.3389/fimmu.2020.01708] [PMID] [PMCID]
- [7] Pawlos A, Niedzielski M, Gorzelak-Pabiś P, Broncel M, Woźniak E. COVID-19: Direct and indirect mechanisms of statins. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):4177. [DOI:10.3390/ijms22084177] [PMID] [PMCID]
- [8] Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* 2013; 99(3):417-35. [DOI:10.1016/j.antiviral.2013.06.018] [PMID]
- [9] Çalica Utku A, Budak G, Karabay O, Güçlü E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scott Med J.* 2020; 65(4):127-32. [DOI:10.1177/0036933020949253] [PMID] [PMCID]
- [10] Jean S-S, Hsueh P-R. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(9):843-7. [DOI:10.1080/14787210.2020.1771181] [PMID] [PMCID]
- [11] Nolan J, Monsieurs K, Bossaert L, Böttiger B, Greif R, Lott C, et al. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. *Resuscitation.* 2020; 153:45-55. [doi:10.1016/j.resuscitation.2020.06.001]
- [12] De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, et al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21(7):909-14.e2. [DOI:10.1016/j.jamda.2020.06.018] [PMID] [PMCID]
- [13] Davoodi L, Jafarpour H, Oladi Z, Zakariaei Z, Tabarestani M, Ahmadi BM, et al. Atorvastatin therapy in COVID-19 adult inpatients: A double-blind, randomized controlled trial. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 36:100875. [DOI:10.1016/j.ijcha.2021.100875] [PMID] [PMCID]
- [14] Tan WYT, Young BE, Lye DC, Chew DEK, Dalan R. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2020; 10(1):17458. [DOI:10.1038/s41598-020-74492-0] [PMID] [PMCID]
- [15] Byttebier G, Belmans L, Alexander M, Saxberg BE, De Spiegeleer B, De Spiegeleer A, et al. Hospital mortality in COVID-19 patients in Belgium treated with statins, ACE inhibitors and/or ARBs. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(9):2841-50. [DOI:10.1080/21645515.2021.1920271]
- [16] Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, Shen L, Zhao Y-C, Yuan Y, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32(2):176-87.e4. [DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.015] [PMID] [PMCID]
- [17] Haji Aghajani M, Moradi O, Azhdari Tehrani H, Amini H, Pourheidari E, Hatami F, et al. Promising effects of atorvastatin on mortality and need for mechanical ventilation in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(9):e14434. [DOI:10.1111/ijcp.14434] [PMID] [PMCID]
- [18] Bifulco M, Ciccarelli M, Bruzzese D, Dipasquale A, Lania AG, Mazziotti G, et al. The benefit of statins in SARS-CoV-2 patients: further metabolic and prospective clinical studies are needed. *Endocrine.* 2021; 71(2):270-2. [DOI:10.1007/s12020-020-02550-8] [PMID] [PMCID]
- [19] Hariyanto TI, Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(6):1613-5. [DOI:10.1016/j.dsx.2020.08.023] [PMID] [PMCID]
- [20] Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, et al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am J Cardiol.* 2020; 136:149-55. [DOI:10.1016/j.amjcard.2020.09.012] [PMID] [PMCID]
- [21] Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-7. [DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013] [PMID] [PMCID]
- [22] Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G, Zeidman A, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med.* 2020; 10(2):e44. [DOI:10.1002/ctm2.44] [PMID] [PMCID]
- [23] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 360(18):1851-61. [DOI:10.1056/NEJMoa0900241] [PMID] [PMCID]
- [24] Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, de Boer A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2013; 34(24):1800-6. [DOI:10.1093/eurheartj/ehd046] [PMID]
- [25] Arslan F, Pasterkamp G, de Kleijn DP. Unraveling pleiotropic effects of statins: Bit by bit, a slow case with perspective. *Circ Res.* 2008; 103(4):334-6. [DOI:10.1161/CIRCRESAHA.108.182220] [PMID]

- [26] Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-Garcia VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: A retrospective cohort study. Crit Care. 2020; 24(1):429. [DOI:10.1186/s13054-020-03154-4] [PMID] [PMCID]