

COVID-19 HASTALARINDA STATINLERİN KULLANIMI

Dislipidemilerin tedavisinde kullanılan, kolesterol düşürücü ilaçlar olarak bilinen Statinler, bazı virus enfeksiyonlarına karşı terapötik ilaçlar olarak da öne sürülmüştür. Bu grupta yer alan ilaçların daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda HIV, Ebola Virus, Hepatitis C Virus, Respiratuar Sinsityal Virus, Gammaherpesvirus, İnfluenza A virus, İparainfluenza tip 1 virus gibi virus enfeksiyonlarının tedavisinde farklı mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıkan etkinlikleri gösterilmiştir (1-20).

Massachusetts General Hospital sağlık profesyonelleri tarafından Mart/Nisan 2020’de hazırlanmış olan dokümanda, statinlerin COVID-19 hastalarında kullanımına dair bilgiler verilmektedir. İlgili dokümanda, daha öncesinde COVID-19 hastalarında statinlerin faydalı olduğu yönünde herhangi bir klinik kanıt olmamakla birlikte bu ilaçların tedavide değerlendirilebileceğine dair dört başlık halinde kanıtlar sunulmaktadır. Bunlar sırasıyla:

I. Şiddetli COVID-19 vakalarında risk faktörleri:

Şiddetli COVID-19 hastalığının en önemli risk faktörleri arasında altta yatan kardiyovasküler hastalık ve diyabet yer almaktadır. Bu durum bazı çalışmalar ile doğrulanmıştır (21-24). Bir diğer analizde de altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan COVID-19 hastalarında ölüm riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Dolayısı ile bu hastaların pek çoğu için statinlerin primer endikasyonunun olduğu düşünülebilir. Ancak henüz altta yatan kardiyovasküler hastalıklara ve enfeksiyon sırasında kaç hastanın statin kullandığına dair epidemiyolojik olarak geçerli bir veri yoktur. İlerleyen dönemlerde buna dair veriler de literatürde yerini alacaktır.

II. COVID-19’un kardiyovasküler komplikasyonları:

COVID-19 enfeksiyonunun tanımlanmış belirli sayıda kardiyovasküler komplikasyonları vardır ve statinler bunları önlemede faydalı olabilir. Statinlerin antiinflamatuvar, immunmodulatuvar etkilerinin yanı sıra endotel bütünlüğünün korunmasında da rollerinin olduğu bilinmektedir. Artmış troponin düzeyleri ve myokardiyal hasarın şiddetli vakalarda şiddetli olmayanlara göre daha sık olarak görüldüğü bilinmektedir (21, 22). Altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda COVID-19’un kardiyak komplikasyonlarının görülme sıklığı da yüksektir. Bu duruma neden olan mekanizmalar henüz çalışılmamıştır. Myokard dokusunda ACE2 reseptörlerinin varlığı bilinen bir bulgudur ve bazı hastalarda doğrudan myokardit gelişmiş olma olasılığı vardır (26). Bazı hastalarda da çarpıntı, güğüste sıkışma ve ağrı gibi kardiyovasküler şikayetler mevcuttur. Bunun yanında SARS enfeksiyonu geçirmiş olan hastaların takiplerinde, lipid profillerinde uzun süreli değişiklikler olduğu da gösterilmiştir.

III. Statinler ve doğal immunité:

Statinlerin antiinflamatuvar, immunmodulatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Teorik olarak statinler COVID-19'a karşı gelişen doğal immun yanıtın korunmasında yardımcı olabilecek bir grup ilaçtır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda pek çok virus enfeksiyonunun tedavisinde farklı mekanizmalar aracılığı ile tedavi edici etkinlikleri gösterilmiştir (1-20). rn: Statin kullanımı 2013–2016 Ebola Virus salgımında önerilen bir yaklaşım olmuştur (20). Statin, virusun zarf glikoproteini olan GP₁ düzeylerini azaltarak infektivitesini azaltmıştır (18). ARDS'li hastalarda klinik faydayı gösteren büyük klinik araştırmalar olmamakla birlikte antiinflamatuvar etkilerinden dolayı statinler influenza da destekleyici tedavide önerilmiştir (27). ARDS'li hastaların hiper-inflamasyonlu ve hipo-inflamasyonlu olarak subfenotiplerle tanımlandığı bir diğer çalışmada simvastatin tedavisi placebo ile mukayese edildiğinde hiper-inflamasyonlu subfenotiplerin sağ kalımının daha yüksek olduğu grlmştir (28).

Statinler MYD88 yolağını inhibe ederek viral respiratuvar enfeksiyonlarda (SARS-CoV dahil olmak üzere) doğal immun yanıtların korunmasında faydalı olabilir. SARS-CoV enfeksiyonunun MYD88 geninin yüksek derecede indüklenmesine neden olduğu daha önce gösterilmiştir (29) Bunun sonucunda NF-kB yolağının aktivasyonu, Tip 1 interferon'un azalması ve belirgin bir inflamasyonun ortaya çıkması SARS benzeri enfeksiyonların ayırıcı özelliklerinden biri olarak görünmektedir (30). NF-kB inflamasyonu zayıflatıldığında SARS ile enfekte olmuş transgenic farelerin sağ kalma oranı artmıştır(30). MYD88-/- farelerin SARS-benzeri coronaviruslar tarafından enfekte edilebilmeye yatkınlıkları da daha fazladır (31). Bu yolakta bir denge durumunun sağlanması bu enfeksiyonlar açısından önemli olduğu görülmektedir. Statinler MYD88 yolağının bilinen inhibitörleridir (29). Normal koşullar altında MYD88 yolağı üzerinde bir değişikliğe neden olmazken, hipoksi ve stres durumlarında (rn hidrojen peroksid tedavisi sonrası) normal düzeylerin korunmasını sağlarlar (29). Statinlerin MYD88 düzeylerinin normal olarak devamlılığını sağlamaları COVID-19 hastaları için koruyucu olabilir.

IV. Statinler ve Viral Pnömoni:

Statinlerin şiddetli viral pnömonilerin ortaya çıkma olasılığını düşürdüğüne dair epidemiyolojik veriler mevcuttur (32) ancak henüz COVID-19 enfeksiyonlarında koruyucu rollerine dair klinik bir data mevcut değildir. Viral pnömoninin şiddetinin azalması ile ilişkili olabilecek bazı veriler mevcuttur (bölüm III'de belirtilmiş olan nedenlerle ilişkili olabilir). Büyük bir eşleştirilmiş kohort çalışmasında orta dozda statin kullanan hastalarda KOAH nedeniyle ölüm ve influenzadan ölüm risklerinin, kullanmayan hastalarla mukayese edildiğinde azalmış olduğu bulunmuştur (33).

Bir diğer çalışmada da statin kullananlarda influenzadan ölümlerden koruyucu bir etki gösterilmiştir (34). H1N1 pandemisi sırasında hospitalize edilen hastalarda yapılan analizde ise öncesinde statin kullanımı ile hastalığın şiddeti

açısından istatistiksel anlamlılık elde edilememiş ancak noktasal değerlendirmelerde statin kullanımının düşük de olsa klinik olarak anlamlı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (35)

Statinlerin Güvenliliği:

Statinlere dair oldukça fazla bir klinik deneyim vardır ve genel olarak güvenli ilaçlar olarak değerlendirilebilir. COVID-19 hastalığında ise statinlerin güvenliliği henüz belirlenmiş değildir. COVID-19, hastaların %15-53 hastada karaciğer biyokimyasında artışa neden olmuştur (36, 37). Karaciğer fonksiyon anomalileri en sık olarak ; aminotransferazların (AST ve ALT) yüksekliği, nadiren de alkalen fosfataz ve total bilirubin yüksekliği olarak görülmektedir (23, 36, 37). COVID-19 ile ilişkili rapor edilmiş bir adet ağır karaciğer hasarı (ALT:7590 U/L ve AST 1445 U/L) vakası vardır (38). Karaciğer hasarı ağır COVID-19 vakalarında daha sık olarak ortaya çıkmaktadır.

2002 yılında Çin'de SARS virusu enfeksiyonları sırasında karaciğerin parankim ve vasküler endotel tabakasını tuttuğu görülmüştür. SARS virusunun hücrelere girebilmek için reseptör olarak karaciğerde yoğun bir şekilde bulunan ACE2'yi kullandığı tesbit edilmiştir (36). COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarının mekanizmasına dair bilgiler henüz sınırlıdır, ancak yine ACE2 reseptörlerini kullanılıyor olma olasılığı vardır(36). Postmortem analizlerde orta derecede mikrovasküler steatoz ve hafif lobuler ve portal aktivite olduğu ortaya çıkmıştır. Bu değişiklikler COVID-19 enfeksiyonuna bağlanabileceği gibi, ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi farklı nedenlerle de ortaya çıkma olasılığı da vardır (40). Atorvastatin %1-3 hastada orta derecede ve geçici ALT ve/veya AST yükselmesine neden olabilir (NIH Liver Tox ve destekleyici referanslar). Normalin üst limitinin 3 katı kadar transaminaz yükselmesi %0.7 vakada görülürken, Atorvastatin'in daha yüksek dozlarında (80 mg/gün) daha yüksek (%2.3) oranda ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman bu yükselmeler doz ayarlaması yapmadan kendiliğinden düşer. Atorvastatin vakaların 1:3000-1:5000'inde ciddi karaciğer hasarına neden olur. Atorvastatin hepatotoksitesi kolestatik (en sık), hepatosellüler veya karma şekilde olabilir. Atorvastatin nadiren de olsa otoimmün hepatite neden olabilir. Hasar tipik olarak tedaviye başlanmasından veya doz artışından sonraki ilk 6 ay içinde ortaya çıkar.

COVID-19'da statin tedavisine başlamak için ve tedavi sırasında, karaciğer fonksiyonlarının mutlaka monitorize edilmesi gerekir. Monitorizasyon stratejisine dair öneriler:

-AST ve ALT değerleri normalin 3 katı kadar üstünde olanlarda (i.e. ALT > 165 U/L, AST 120 U/L) veya ALP ve TB'nin normalin üst sınırının (ULN) 3 katı (ALP > 345 U/L, veya TB > 3.0 mg/dL) olduğu durumlarda statin tedavisini başlatmayınız .

-COVID-19'da statin tedavisi sırasında Karaciğer Fonksiyon Testlerini günlük olarak monitorize ediniz. AST ve ALT'nin normalin üst sınırının 5 katı kadar üstünde olduğu durumlarda (örn: ALT > 275 U/L, AST 200 U/L) veya ALP ve TB'nin normalin üst sınırının 3 katı kadar üstünde olanlarda (ALP > 345 U/L, veya TB > 3.0 mg/dL) tedaviyi sonlandırmak uygun olacaktır.

- Karaciğer fonksiyon testleri normal değerlere ininceye kadar statin tedavisine ara veriniz.

Massachusetts General Hospital sağlık profesyonelleri tarafından yapılmış olan Öneriler:

- Daha önceden kullanılmakta olan statinlere, karaciğer fonksiyon testlerinde diğer nedenlere bağlı anormal bulgular ortaya çıktığında da devam edilebileceği önerisi yapılmaktadır.

- Belirgin daha önceden var olan primer endikasyon olması durumunda, kardiyoprotektif etki için ilaca başlanması değerlendirilebilir.

- Daha önceden statin deneyimi olmayan hastalar, klinik araştırmalar ile çalışılabilir ancak özellikle COVID-19 için ilaca başlanmamalıdır.

Önemli Uyarı:

-ilaç seçiminde ilaç-ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır (41, 42, 43). Statin grubu ilaçların özellikle antiviral ilaçlar ile ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri vardır. COVID-19 tedavisinde kullanılmakta olan yeni geliştirilmiş antiviral ilaçlara dair ise bu etkileşimler yönünden henüz elimizde veri bulunmamaktadır. Dolayısı ile bu ilaçlarla birlikte kullanıldıkları durumlarda ne gibi yan tesirler ile karşılaşacağımızı henüz bilmemekteyiz.

- Hastalarda karaciğer fonksiyon takibi yanında mutlaka myopati yönünden de takip yapılmalıdır. Bu gruptaki ilaçların önemli bir yan etkisi de myalji, myositis, rabdomyoliz, rabdomyolize bağlı akut böbrek yetmezliğidir (41, 42, 43).

Tedaviye başlamadan önce hastalar aşağıda yer alan unsurlar açısından değerlendirilmelidir:

- Böbrek yetmezliği

- Hipotiroidizm

- Kişisel veya ailesel herediter kas hastalığı hikayesi

- Musküler toksisite hikayesi (statin veya fibratlar ile)

- Karaciğer hastalığı ve/veya alkol kullanımı hikayesi

- 70 yaş üstü hastalarda, rabdomyoliz açısından predispozan faktörler olabileceğinden gerekli ölçümlerin, değerlendirmelerin yapılması

- Plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilecek etkileşimler ve spesifik popülasyonlar, genetic popülasyonlar açısından değerlendirmenin yapılması

Doz önerileri:

Atorvastatin 40mg/gün,

Pravastatin 80 mg/gün veya

Pitavastatin 4 mg/gün (bkz.Tablo)



Tablo: COVID-19 tedavisi için tartışılan ilaçlara genel bakış

İLAÇ	SINIF	HEDEF/ MEKANİZMA	DOZ	ÖNEMLİ YAN ETKİ
Remdesivir	Araştırma aşamasında	RNA bağımlı RNA Polimeraz inhibitörü	Başlangıçta 1x200 mg IV, ardından 100 mg/gün IV (10 güne kadar)	Bulantı, Kusma, ALT'de yükselme
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	Endikasyon dışı	ACE-2 bağlanmasını inhibe eder, endozom transportu yapar ve muhtemel diğer etkiler	Başlangıçta 2x400 mg, ardından 400 mg/gün (toplam 5 gün)	QTc uzaması
Tocilizumab (Actemra)	Endikasyon dışı	IL-6 reseptör monoklonal antikor/sitokin salınım sendromu tedavisi	COVID/CRS*'ye göre belirlenmektedir	ALT'de yükselme
Sarilumab (Kevzara)	Endikasyon dışı, araştırma aşamasında	IL-6 reseptör monoklonal antikor	COVID/CRS*'ye göre belirlenmektedir	ALT'de yükselme
Atorvastatin (Lipitor)	Endikasyon dışı	Kardiyoprotektif etki, immünomodülatör	40-80 mg/gün, PO	Lopinavir/Ritonavir kullananlarda kaçınılmalıdır
Pravastatin (Pravachol)	Endikasyon dışı	Kardiyoprotektif etki, immünomodülatör	80 mg /gün, PO	

***CRS: Cytokine Release Syndrome**

Liverpool COVID-19 Drug Interactions: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Respiratuar viral enfeksiyonlarda statinlerin tedavi protokollerine eklendiği farmakolojik yaklaşımlara dair daha ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır. Bu dokümanda verilmiş olan bilgiler her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve hastanın ihtiyacına göre protokoller belirlenmelidir.

Derleyen: Prof.Dr. Zühal AKTUNA

Kaynaklar

1. Butt AA, Yan P, Bonilla H, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Simon TG, Chung RT, Rogal SS, ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Team . 2015. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: results from ERCHIVES. *Hepatology* 62:365–374. doi:10.1002/hep.27835.
2. Gower TL, Graham BS. 2001. Antiviral activity of lovastatin against respiratory syncytial virus in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1231–1237. doi:10.1128/AAC.45.4.1231-1237.2001.
3. Lange PT, Darrah EJ, Vonderhaar EP, Mboko WP, Rekow MM, Patel SB, Sidjanin DJ, Tarakanova VL. 2016. Type I interferon counteracts antiviral effects of statins in the context of gammaherpesvirus infection. *J Virol* 90:3342–3354. doi:10.1128/JVI.02277-15.
4. Amet T, Nonaka M, Dewan MZ, Saitoh Y, Qi X, Ichinose S, Yamamoto N, Yamaoka S. 2008. Statin-induced inhibition of HIV-1 release from latently infected U1 cells reveals a critical role for protein prenylation in HIV-1 replication. *Microbes Infect* 10:471–480. doi:10.1016/j.micinf.2008.01.009.
5. Rothwell C, Lebreton A, Young Ng C, Lim JY, Liu W, Vasudevan S, Labow M, Gu F, Gaither LA. 2009. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. *Virology* 389:8–19. doi:10.1016/j.virol.2009.03.025.
6. Peng J, Zhang D, Ma Y, Wang G, Guo Z, Lu J. 2014. Protective effect of fluvastatin on influenza virus infection. *Mol Med Rep* 9:2221–2226. doi:10.3892/mmr.2014.2076.
7. Mehrbod P, Hair-Bejo M, Tengku Ibrahim TA, Omar AR, El Zowalaty M, Ajdari Z, Ideris A. 2014. Simvastatin modulates cellular components in influenza A virus-infected cells. *Int J Mol Med* 34:61–73. doi:10.3892/ijmm.2014.1761.
8. Hui KP, Kuok DI, Kang SS, Li HS, Ng MM, Bui CH, Peiris JS, Chan RW, Chan MC. 2015. Modulation of sterol biosynthesis regulates viral replication and cytokine production in influenza A virus infected human alveolar epithelial cells. *Antiviral Res* 119:1–7. doi:10.1016/j.antiviral.2015.04.005.
9. Ye J, Wang C, Sumpter R Jr., Brown MS, Goldstein JL, Gale M Jr.. 2003. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:15865–15870. doi:10.1073/pnas.2237238100.
10. Mohan KV, Muller J, Atreya CD. 2008. Defective rotavirus particle assembly in lovastatin-treated MA104 cells. *Arch Virol* 153:2283–2290. doi:10.1007/s00705-008-0261-0.
11. Mazière JC, Landureau JC, Giral P, Auclair M, Fall L, Lachgar A, Achour A, Zagury D. 1994. Lovastatin inhibits HIV-1 expression in H9 human T lymphocytes cultured in cholesterol-poor medium. *Biomed Pharmacother* 48:63–67. doi:10.1016/0753-3322(94)90077-9.
12. Martínez-Gutierrez M, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC. 2011. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology* 54:202–216. doi:10.1159/000321892.

13. Kim SS, Peng LF, Lin W, Choe WH, Sakamoto N, Kato N, Ikeda M, Schreiber SL, Chung RT. 2007. A cell-based, high-throughput screen for small molecule regulators of hepatitis C virus replication. *Gastroenterology* 132:311–320. doi:10.1053/j.gastro.2006.10.032.

14. Bajimaya S, Hayashi T, Frankl T, Bryk P, Ward B, Takimoto T. 2017. Cholesterol reducing agents inhibit assembly of type I parainfluenza viruses. *Virology* 501:127–135. doi:10.1016/j.virol.2016.11.011.

15. Mehrbod P, El Zowalaty M, Omar AR, Hair-Bejo M, Ideris A. 2012. Statins reduce the expression of proinflammatory cytokines in influenza A virus infected CrFK cells. *Acta Virol* 56:353–355. doi:10.4149/av_2012_04_353.

16. del Real G, Jiménez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gómez-Moutón C, Alegret M, Peña JM, Rodríguez-Zapata M, Alvarez-Mon M, Martínez-A C, Mañes S. 2004. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med* 200:541–547. doi:10.1084/jem.20040061.

17. Montoya CJ, Jaimes F, Higuera EA, Convers-Páez S, Estrada S, Gutierrez F, Amariles P, Giraldo N, Peñaloza C, Rugeles MT. 2009. Antiretroviral effect of lovastatin on HIV-1-infected individuals without highly active antiretroviral therapy (the LIVE study): a phase-II randomized clinical trial. *Trials* 10:41. doi:10.1186/1745-6215-10-41.

18. Punya Shrivastava-Ranjan,^a Mike Flint,^a Éric Bergeron,^a Anita K. McElroy,^{a,b} Payel Chatterjee,^a César G. Albariño,^a Stuart T. Nichol,^a and Christina F. Spiropoulou

2018, Statins Suppress Ebola Virus Infectivity by Interfering with Glycoprotein Processing. *May-Jun*; 9(3): e00660-18. Published online 2018 May 1. doi: 10.1128/mBio.00660-18

19. Bernal E¹, Marín I², Masiá M³, Gutiérrez F³. Statins in HIV-Infected Patients: Potential Beneficial Effects and Clinical Use.

AIDS Rev. 2017 Apr - Jun;19(2):59-71.

20. Fedson DS. 2016. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. *Ann Transl Med* 4:421. doi:10.21037/atm.2016.11.03.

21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.

22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.

23. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020.

24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.

25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020. ^[1]_{SEP}

26. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020.

27. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, Johnston P, Hopkins PA, Johnston AJ, McDowell C, McNally C, Investigators H-, Irish Critical Care Trials G Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:1695–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1403285.

28. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, McDowell C, Laffey JG, O’Kane CM, McAuley DF, Irish Critical Care Trials G. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:691–698. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.
29. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120-15. [\[1\]](#) [\[7\]](#) [\[SEP\]](#)
30. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez- Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-κB-Mediated Inflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Mice Increases Survival. *Journal of Virology*. 2014;88(2):913.
31. Sheahan T, Morrison TE, Funkhouser W, Uematsu S, Akira S, Baric RS, et al. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog*. 2008;4(12):e1000240. [\[1\]](#) [\[7\]](#) [\[SEP\]](#)
32. Yaseen M. Arabi, ^{1,2,3} Robert Fowler, ^{4,5,6} and Frederick G. Hayden⁷ Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020; 46(2): 315–328. Published online 2020 Feb 10. doi: 10.1007/s00134-020-05943-5
33. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131(4):1006-12.
34. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory- confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205(1):13-9. [\[1\]](#) [\[7\]](#) [\[SEP\]](#)
35. Brett SJ, Myles P, Lim WS, Enstone JE, Bannister B, Semple MG, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2011;6(4):e18120.
36. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020. [\[1\]](#) [\[7\]](#) [\[SEP\]](#)
37. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage. *medRxiv*. 2020:2020.02.26.20026971.
38. 15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [\[1\]](#) [\[7\]](#) [\[SEP\]](#)
39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*.
40. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287-92.
41. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2346/smpe>
42. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6009/smpe>
43. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s057lbl.pdf