Effect of Atorvastatin on blood and gasometrical parameters in patients with COPD: A double-blind controlled clinical trial

Sayyed Gholamreza Mortazavi Moghadam[1], Anahita Arian[2], Toba Kazemi[3], Morteza Hajihosseini [3], Mahmood Zardast[3]

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a syndrome with progressive and irreversible airflow limitation. The aim of this study was to evaluate the effect of Atorvastatins on blood parameters including blood gasses in patients with COPD. This randomized double-blind, controlled clinical trial study was conducted on the case and control groups of patients with COPD in Vali-e-asr hospital in Birjand in 2015. In the laboratory, 15 cc of venous blood was taken from each subject. Initial tests included *white blood count* (*WBCs*), hemoglobin(Hb), PH, and Pco ^{2}. O2 saturation was observed at rest by means of Pulse Oximeter for the duration of one minute and the highest value was recorded. Out of the 34 patients, 18 cases (52.9%) were treated by atorvastatin and 16(47.1%). . received conventional treatment Mean age of the atorvastatin and control group was 65.8 ± 11.5 and 63.7 ± 7/6 years, respectivly. The case group showed a significant decrease in mean count of WBC and hemoglobin, but increase in O2 saturation after intervention. In conclusion, it can be concluded that taking atorvastatin has a significant impact on the reduction of hemoglobin and increase of oxygen saturation in COPD patients, which requires further studies.

Key Words: Atorvastatin, COPD, Hemoglobin, WBC, O2 Saturation

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23 (4): 334-341.

Received: November 3, 2016 ***Accepted: November 27, 2016***

[1] *Department of Internal Medicine, Pulmonary Division,*
[2] ***Corresponding Author;*** *Birjand CardioVascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*
Email: dr.arian@yahoo.com *Tel: 09155618057* *Fax: 05632445402*
[3] *Birjand CardioVascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.*

مقاله کوتاه

اثر آتورواستاتین بر شاخص‌های خونی و گازومتری در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه: مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار دوسو کور

سید غلامرضا مرتضوی‌مقدم[1]، آناهیتا آرین[2]، طوبی کاظمی[3]، مرتضی حاجی‌حسینی[3]، محمود زردست[3]

چکیده

بیماری مزمن انسدادی ریه، یک سندرم با محدودیت جریان هوایی پیشرونده و غیر قابل بازگشت است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر آتورواستاتین بر شاخص‌های خونی و گازومتری در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه بود.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی‌شده دوسو کور، از بین بیماران مبتلا به COPD مراجعه‌کننده به بیمارستان ولی‌عصر (عج) شهر بیرجند در سال 1394، دو گروه مورد و شاهد انتخاب شدند. در آزمایشگاه از کلیه افراد 15 میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. آزمایش‌های اولیه شامل: شمارش گلبول های سفید(WBC)، هموگلوبین خون(Hb)، PH، PCo2 بود که در آزمایشگاه بیمارستان ولی‌عصر انجام گردید. درصد اشباع اکسیژن (O2 Sat%) با استفاده از پالس اکسیمتری به مدت یک دقیقه مشاهده و بیشترین مقدار آن برای بیمار ثبت شد. از 34 بیمار، 18 نفر درمان آتورواستاتین بعلاوه درمان معمول برای COPD (52/9 %) و 16 نفر درمان معمول به تنهایی (47/1 %) را دریافت نمودند.

میانگین سنی افراد در گروه آزمایش 65/8±11/5 و در گروه کنترل 63/7±7/6 بود. در گروهی آزمایش میزان Hb و WBC به‌طور معنی‌داری کاهش و مقدار O2 Sat به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد.

مصرف آتورواستاتین اثر قابل ملاحظه‌ای بر کاهشHb و WBC و افزایش O2 Sat دارد. بر این اساس پیشنهاد می‌شود، در مورد کاربرد استاتین‌ها در مبتلایان به بیماری‌های انسدادی مزمن ریه و سایر بیماری‌های التهابی ریوی، مطالعات گسترده‌تری انجام شود.

واژه‌های کلیدی: آتورواستاتین، بیماری انسدادی ریوی مزمن، هموگلوبین، اشباع اکسیژن شریانی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1395؛ 23 (4): 334-341.

دریافت: 1395/08/13 **پذیرش: 1395/09/07**

[1] گروه داخلی بیمارستان ولی عصر- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

[2] نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند- خیابان معلم- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق

تلفن: 09155618057 نمابر: 05632445402 پست الکترونیکی: dr.arian@yahoo.com

[3] مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

بیماری‌های مزمن، علّت عمده مرگ و میر در دنیا هستند. افزایش سریع بیماری‌های مزمن، نمایانگر چالش‌های عمده بهداشتی در سطح جهان است. این بیماری‌ها در سال 2012 باعث مرگ حدود 38میلیون نفر در دنیا شدند. در زیرگروه بیماری‌های غیرواگیر به‌ترتیب بیماری‌های قلبی- عروقی، سرطان‌ها، بیماری‌های ریوی مزمن و دیابت شایع‌ترین علل مرگ و میر هستند (1). یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن، بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) (Chronic obstructive pulmonary disease) است (2). در حال حاضر در جهان 300 میلیون نفر و در ایران 10درصد افراد به COPD مبتلا هستند (3، 4). این بیماری چهارمین علت مرگ بوده و بر اساس برآوردهای انجام‌شده احتمالاً به رتبه سوم در سال 2020 خواهد رسید (5).

استاتین‌ها، گروهی از داروهای کاهنده کلسترول خون هستند که با مهار آنزیم HMG-CoA reductase عمل می‌کنند. استاتین‌ها معمولاً در پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی- عروقی ناشی از افزایش چربی خون استفاده می‌شوند (6). این گروه از داورها علاوه بر تنظیم پروفایل چربی، به‌عنوان داروهای ضدّ التهابی و آنتی‌اکسیدان، در مهار رادیکال‌های آزاد مورد استفاده قرار می‌گیرند و می‌توانند در پیشگیری از تشکیل چسبندگی پلاکت‌ها مؤثر باشند (6).

از آنجا که استاتین‌ها اثرات ضدّ التهابی دارند، کاربرد آنها در مبتلایان به بیماری‌های انسدادی مزمن ریه و سایر بیماری‌های ریوی مرتبط با تخریب التهابی، مورد بررسی قرار گرفته است. در سال 2009 در مطالعه‌ای در بیماران مبتلا به COPD و هیپرتانسیون ریه، 53 بیمار مبتلا به COPD را تحت درمان با Pravastatin به‌میزان 40میلی‌گرم در روز و پلاسبو به‌مدّت 6 ماه قرار دادند. افرادی که تحت درمان با Pravastatin قرار گرفتند در مقایسه با پلاسبو ، 52درصد افزایش توان فعالیتی و نیز کاهش هایپرتانسیون ریوی و تنگی نفس در طی فعالیت را داشتند. نتیجه نهایی اینکه Pravastatin تحمل فعالیت را بهبود بخشیده و تنگی نفس را کمتر می‌کند (7).

در سال 2016 مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر استاتین‌ها بر مورتالیتی و ناتوانی بیماران مبتلا به COPD صورت گرفت. در این مطالعه 795 نفر در طول سه سال، وارد مطالعه شدند. افرادی که حداقل 90 روز قبل از ورود به مطالعه استاتین مصرف کرده بودند، به‌عنوان گروه استاتین و دیگر افراد به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از استاتین‌ها هیچ رابطه‌ای با کاهش خطر مرگ بیماران ندارد (8). مطالعه دیگری که در سال 2007 بر روی 41 بیمار مبتلا به COPD با هدف بررسی رابطه شاخص‌های التهابی و ناتوانی انجام شد، نشان داد که اندازه‌گیری التهاب‌های سیستماتیک به ویژه CRP می‌تواند شاخص مناسبی برای تشخیص شدّت بیماری COPD برای انجام اقدامات درمانی اولیه باشد (9). در مطالعه‌ای در سال 2010 با هدف بررسی اثر استاتین‌ها بر شاخص‌های التهابی، 56 بیمار مبتلا به COPD به دو گروه با تعداد برابر تقسیم شدند. در این مطالعه، بیماران گروه مداخله 40 میلی‌گرم در روز استاتین دریافت کردند؛ سپس از آنها آزمایش خون، قبل از مداخله، 14 روز و سه ماه پس از مداخله گرفته و برخی شاخص‌های التهابی اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که 3 ماه درمان با استاتین، شاخص‌های التهابی بیماران مبتلا به COPD را کاهش نمی‌دهد (10).

از آنجایی که نتایج ضد و نقیضی در اثر استاتین بر فاکتورهای التهابی در بیماران COPD گزارش شده است (8- 11)، در این مطالعه به بررسی تأثیر استاتین بر شمارش گلبول های سفید (WBC) و شاخص‌های خونی شامل هموگلوبین(Hb)، و گازومتری شامل PCo2، PH و O2 Saturation در بیماران مبتلا به COPD پرداخته شد.

روش تحقیق

این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی‌شده

دوسوکور، بر روی بیماران 40 تا 80 ساله مبتلا به COPD مراجعه‌کننده به بیمارستان ولی‌عصر (عج) شهر بیرجند در سال 1394 انجام شد. از بین بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، 42 نفر به‌روش نمونه‌گیری غیرتصادفی دردسترس انتخاب و به‌صورت تصادفی بلوک‌بندی‌شده جایگشتی در دو گروه آزمایش (21 نفر) و کنترل (21 نفر) قرار گرفتند. تعداد نمونه، بر اساس میانگین‌های گزارش‌شده قبل و بعد از درمان با استاتین در مطالعه Lee و همکاران (2009)(7) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول 0/05 و توان 0/9 به‌دست آمد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری COPD شناخته‌شده بر اساس معیارهای بالینی و اسپیرومتری، سن 40-80 سال و عدم مصرف استاتین بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: داشتن بیماری قلبی پیشرفته (CHF)، ابتلا به بیماری‌های کبدی (بر اساس LFT اولیه)، بروز عوارض استاتین، مصرف طولانی‌مدت کورتیکو استروئید و فوت‌شدن بود.

پس از توضیح اهداف مطالعه، در صورت تمایل به همکاری، فرم رضایت آگاهانه توسط بیماران تکمیل گردید؛ سپس کلیه بیماران برای انجام آزمایش‌ها به آزمایشگاه معرفی شدند. نمونه‌ها آماده و فریز شدند و کلیه آزمایش‌ها به‌طور همزمان انجام شد. در آزمایشگاه از کلیه افراد 15میلی لیتر خون وریدی به‌منظور اندازه‌گیری هموگلوبین خون، WBC، PH، Pco2، گرفته شد. O2 Sat با روش پالس اکسیمتری انگشتی انجام شد. به این ترتیب که پالس اکسیمتری برای یک دقیقه در حالت استراحت به انگشت بیمار وصل و بیشترین قداری که مشاهده شد ثبت گردید. کلیه بیماران COPD در هر دو گروه، درمان روتین شامل: اکسیژن‌تراپی، اسپری فلوتیکازون+ سالمترول و در صورت نیاز کورتن کوتاه‌مدت خوراکی را دریافت نمودند. بیماران گروه آزمایش علاوه بر داروهای اولیه، روزانه 40 میلی‌گرم آتورواستاتین دریافت نمودند. طول مدت مداخله 6 ماه بود. در طی درمان، بیماران به‌طور مرتب هر 1/5 تا 2 ماه در مورد ادامه درمان و اطمینان از تبعیت از رژیم دارویی و بروز عوارض پایش شدند و در صورت عدم مصرف دارو از مطالعه خارج شدند. در صورت بروز عوارض و اتمام دارو اقدامات لازم انجام گردید. پس از اتمام مداخله، مجدد کلیه آزمایش‌ها برای بیماران با همان شرایط قبلی انجام شد.

در طول مدت مداخله، از گروه کنترل 9 بیمار و از گروه آزمایش 7نفر از مطالعه خارج شدند. علت خروج از مطالعه در گروه کنترل به‌دلیل فوت و عدم تمایل به ادامه درمان و در گروه آزمایش به‌دلیل مهاجرت و عدم تمایل به ادامه درمان بود. تجزیه و تحلیل نهایی بر روی داده‌های مربوط به 34 نفر (16 نفر گروه کنترل و 18 نفر گروه آزمایش) انجام شد. در این مطالعه، بیمار و پزشک معالج از داروی دریافت‌شده اطلاعی نداشتند.

پس از اطمینان از صحت ورود اطلاعات، تحلیل‌های مورد نیاز با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش 23) انجام گرفت. نتایج توصیفی با استفاده از نمودارهای مرتبط و گزارش میانگین و انحراف معیار ارائه شد؛ همچنین با توجه به نرمال‌نبودن داده‌ها در گروه‌ها به‌منظور بررسی میانگین‌های متغیرهای مورد بررسی قبل از مداخله و مقایسه میانگین‌های متغیرهای مورد بررسی بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد، از آزمون Mann– Whitney و برای مقایسه میانگین متغیرهای خونی و گازومتری قبل و بعد از مداخله در هر گروه، از آزمون Wilcoxon در سطح معنی‌داری 0/05 استفاده شد. این مطالعه در مرکز ثبت پژوهش‌های کارآزمایی ایران (IRCT) با کد IRCT2016042527594N1 ثبت گردیده است.

یافته‌ها

از 34 بیمار بررسی‌شده مبتلا به COPD، 18 نفر درمان آتورواستاتین (52/9 %) و 16 نفر درمان معمول (47/1 %) را دریافت نمودند. میانگین سنّی بیماران در گروه آتروستاتین

65/8±11/5 سال و در گروه کنترل 63/7±7/6 سال بود (P=0/456).

آزمون Wilcoxon نشان داد که در گروهی که آتورواستاتین دریافت کرده بودند، میزان هموگلوبین (P=0/016) و O2.sat (P=0/008) بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری داشت. بررسی میانگین تغییرات قبل و بعد از مداخله در دو گروه نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین میانگین تغییرات در دو گروه وجود نداشت. نتایج ذکرشده در جدول یک، نشان داده شده است.

جدول 1- مقایسه میانگین عوامل مورد بررسی در هر گروه

متغیر	گروه	قبل از مداخله (x□±SD)	بعد از مداخله (x□±SD)	سطح معنی‌داری آزمون Wilcoxon	میانگین تغییرات قبل و بعد (x□±SD)
هموگلوبین	آزمایش (n=18)	14/7±0/5	13/7±0/4	0/016*	-0/98±0/3
	شاهد (n=16)	15/0±0/7	14/8±0/5	0/393	-0/20±0/3
	سطح معنی‌داری آزمون Mann–Whitney	0/377	0/239	--	0/102
PH	آزمایش (n=18)	7/3±0/01	7/3±0/01	0/760	-0/00±0/02
	شاهد (n=16)	7/3±0/01	7/3±0/01	0/055	-0/04±0/01
	سطح معنی‌داری آزمون Mann–Whitney	0/559	0/434	--	0/154
PCo2	آزمایش (n=18)	54/7±2/9	52/5±1/9	0/360	-2/1±2/3
	شاهد (n=16)	52/5±2/9	53/8±1/3	0/551	1/26±2/2
	سطح معنی‌داری آزمون Mann–Whitney	0/985	0/117	--	0/198
%O2.sat	آزمایش (n=18)	76/7±3/0	85/6±1/0	0/008*	8/82±2/8
	شاهد (n=16)	80/0±3/1	83/5±1/9	0/132	3/45±2/1
	سطح معنی‌داری آزمون Mann–Whitney	0/593	0/470	--	0/187
WBC	آزمایش (n=18)	9861/11±962/4	8855/56±884/3	0/035*	1005/55±738/9
	شاهد (n=16)	10051/25±1285/0	7993/75±975/4	0/109	2057/50±1605/3
	سطح معنی‌داری آزمون Mann–Whitney	0/946	0/437	--	0/528

*: از نظر آماری معنی‌دار است.

بحث

این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی‌شده دوسوکور، برای ارزیابی اثر استاتین‌درمانی بر شاخص‌های خونی و گازومتری بیماران مبتلا به COPD صورت گرفت. در مطالعه حاضر، میانگین WBC در گروه آزمایش بعد از مداخله کاهش معنی‌داری نشان داد. Yoon و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثر استاتین بر نشانگرهای التهابی سرم پرداختند. در مطالعه آنها، 9128 فرد 40 سال به بالا در چهار دسته مصرف‌کننده استاتین، مصرف‌کننده ضدّ التهاب یا آنتی‌بیوتیک، مصرف‌کننده استاتین به‌همراه آنتی‌بیوتیک یا ضدّ التهاب و گروه چهارم بدون مصرف هیچ‌کدام از داروها در طی 30 روز گذشته تقسیم شدند. آنها دریافتند که گروه مصرف‌کننده استاتین کاهش معنی‌داری هم در WBC و هم در CRP نشان دادند (12).

مهمترین اثر استاتین در بیماران COPD را کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی از طریق اثر بر پلاک آترواسکلروتیک می‌دانند. البته کاهش سلول‌های التهابی در گردش خون نیز از اثرات ضدّ التهابی استاتین‌ها می‌باشد. آتورواستاتین در بیماران COPD خاصیت ضدّ التهابی دارد (13). این اثر ضدّ التهابی می‌تواند دقیقاً بر روی فاکتورهای التهابی مستقر در محل التهاب‌یافته اثر گذارد (10). شمارش WBC نیز می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور در افزایش مورتالیتی بیماری‌های قلبی- عروقی محسوب شود. شمارش WBC آزمایش ارزانی است که به‌راحتی قابل اندازه‌گیری است و می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی حوادث قلبی-عروقی مورد استفاده قرار گیرد (14). با در نظر گرفتن تاثیر مستقیم بیماری های قلبی در افزایش مرگ و میر بیماران COPD ، کاهش شمارش WBC می تواند به معنی کاهش خطر مرگ و میر این بیماران باشد.

در مطالعه حاضر، میانگین هموگلوبین قبل و بعد از مداخله در گروه آتورواستاتین به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد. یکی از فاکتورهای مرتبط با مورتالیتی بیماران COPD، میزان هموگلوبین و هماتوکریت می‌باشد. Asker و همکاران (2016) در مطالعه‌ای به بررسی عوامل مرتبط با مورتالیتی 2ساله در 69 بیمار COPD پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که علاوه بر سن و طول مدت بیماری، میزان هماتوکریت نیز بر طول عمر بیماران تأثیر دارد. در این مطالعه میانگین هماتوکریت در بیماران COPD که فوت کردند 52/17±6/9 و در گروهی که زنده ماندند 39/1±13 بود (15). شاید تأثیر استاتین بر هموگلوبین در مطالعه ما به‌علت اثر کلی آن بر سیر بیماری باشد.

Hasselbalch و همکاران (2006) در مطالعه‌ای به بررسی اثرات استاتین در پلی‌سیتمی‌ورا که از مهمترین یافته‌های خونی آن هماتوکریت بالاست، پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که استاتین باعث کاهش مورتالیتی بیماران پلی‌سیتمی‌ورا از طریق مکانیسم‌های ضدّ التهابی، آنتی‌ترومبوتیک و آنتی‌رولیفراتیو می‌شود (16). شاید کاهش هموگلوبین در مطالعه حاضر به‌دنبال استاتین، از مکانیسمی مشابه پلی‌سیتمی‌ورا تبعیت می‌کند.

نتایج این مطالعه نشان داد که در گروهی که آتورواستاتین دریافت کرده بودند، پس از دریافت دارو، سطح اشباع اکسیژن شریانی به‌طور معنی‌داری افزایش و شمارش WBC کاهش یافت؛ اما دیگر شاخص‌ها از جمله: PH، PCo2 تفاوت معنی‌داری نداشتند.

در بررسی‌های پژوهشگران این مطالعه، مطالعه‌ای که به بررسی اثرات استاتین بر گازهای شریانی پرداخته باشد، یافت نشد. به‌نظر می‌رسد علت افزایش درصد اشباع اکسیژن در گروه استاتین، اثرات کلی استاتین‌ها بر بهبود وضعیت بالینی بیماران COPD باشد که یکی از مهمترین شاخص‌های آن، بهبود میزان اکسیژن خون شریانی است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که مصرف 40 میلی‌گرم در روز از داروی آتورواستاتین به‌مدت شش‌ماه، می‌تواند باعث کاهش

هموگلوبین و افزایش اکسیژن اشباع‌شده در بیماران مبتلا به COPD شود. همچنین WBC کاهش معنی داری نشان داد. مجموعه یافته های فوق شاید بتواند کاهشی در مرگ و میر بیماران را به ارمغان آورد. با توجه به ریزش نمونه و حجم نمونه کم، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با تعداد نمونه بیشتر و زمان پیگیری طولانی‌تر به‌منظور بررسی اثرات احتمالی بلندمدت ضدّالتهابی استاتین‌ها و همچنین روی طول عمر بیماران و ریت حملات تشدید بیماری در بیماران مبتلا به COPD صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتر آناهیتا آرین، دستیار تخصصی داخلی است. نویسندگان کمال تشکر و قدردانی خود را از بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش، مرکز تحقیقات بالینی، کادر اجرایی و درمانی بیمارستان ولیعصر (عج) شهر بیرجند و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند اعلام می‌دارند.

منابع:

1- Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. Pharmacol Res. 2016; 113(Pt A): 600-9.

2- Mirbagher-Ajorpaz N, Rezaei M. The effect of pulmonary rehabilitation program on quality of life of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zahedan J Res Med Sci. 2011; 13(1): 30-5. [Persian]

3- Zwick RH, Burghuber OC, Dovjak N, Hartl S, Kossler W, Lichtenschopf A, et al. [The effect of one year outpatient pulmonary rehabilitation on patients with COPD]. Wien Klin Wochenschr. 2009; 121(5-6): 189-95. [German]

4- Halvani G, Zare M, Halvani A, Barkhordari A. Evaluation and comparison of respiratory symptoms and lung capacities in tile and ceramic factory workers of Yazd. Arh Hig Rada Toksikol. 2008; 59(3): 197-204.

5- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349(9064): 1498-504.

6- Prospective Studies Collaboration1, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007; 370(9602): 1829-39.

7- Lee TM, Chen CC, Shen HN, Chang NC. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Clin Sci (Lond). 2009; 116(6): 497-505.

8- Citgez E, van der Palen J, Koehorst-Ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. BMJ Open Respir Res. 2016; 3(1): e000142.

9- Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, Hagan G. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Prim Care Respir J. 2007; 16(4): 236-40.

10- Kaczmarek P, Sladek K, Skucha W, Rzeszutko M, Iwaniec T, Dziedzina S, et al. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn. 2010; 120(1-2): 11-7.

11- Ghobadi H, Lari SM, Pourfarzi F, Mahmoudpour A, Ghanei M. The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. J Res Med Sci. 2014; 19(2): 99-105.

12- Yoon SS, Dillon CF, Carroll M, Illoh K, Ostchega Y. Effects of statins on serum inflammatory markers: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J Atheroscler Thromb. 2010; 17(11): 1176-82.

13- Mroz R, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak P, Minarowski L, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. J Physiol Pharmacol. 2015; 66(1): 111-28.

14- Madjid M, Fatemi O. Components of the Complete Blood Count as Risk Predictors for Coronary Heart Disease: In-Depth Review and Update. Tex Heart Inst J. 2013;40(1):17-29.

15- Asker S, Ozbay B, Ekin S, Yildiz H, Sertogullarindan B. Two-year survival of severe chronic obstructive pulmonary disease subjects requiring invasive mechanical ventilation and the factors affecting survival. J Pak Med Assoc. 2016; 66(5): 498-503

16- Hasselbalch HC, Riley CH. Statins in the treatment of polycythaemia vera and allied disorders: an antithrombotic and cytoreductive potential? Leuk Res. 2006; 30(10): 1217-25.