

# بررسی اثر آتوروستاتین در یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید

## چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی درباره اثر ضدالتهابی و تعدیل‌کننده ایمنی استاتین‌ها انجام شده و ممکن است این اثرات در کاهش مارکرهای التهابی در آرتريت روماتوئید نیز وجود داشته باشد. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر استاتین در مارکرهای بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید است.

روش بررسی: این تحقیق، به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور از فروردین ۸۴ تا تیرماه ۸۵ انجام شد. در این مطالعه، ۶۶ بیمار با آرتريت روماتوئید که دچار بیماری فعال بودند و به کلینیک روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) مراجعه کرده بودند، انتخاب شده و به صورت تصادفی و دو سوکور به دو گروه جهت دریافت ۴۰ میلی‌گرم آتوروستاتین یا پلاسبو تقسیم شدند. دو گروه از نظر مدت و فعالیت بیماری و مصرف داروهای زمینه‌ای ضد روماتیسمی مشابه بودند. اطلاعات بیماران در ویزیت اول و پایان هفته چهارم و بیست‌وچهارم درمان ثبت شد. آنالیز آماری توسط ANOVA و Chi square با نرم‌افزار SPSS 11.5 انجام شد. یافته‌ها: ۳۲ نفر در گروه آتوروستاتین و ۳۴ نفر در گروه پلاسبو بودند. میانگین سنی در گروه دارو ۵۱/۸۴ سال و در گروه پلاسبو ۴۷ سال بود. میانگین مدت بیماری در گروه دارو ۷/۰۶ و در گروه پلاسبو ۷/۸ سال بود. غیر از کاهش خشکی صبحگاهی در گروه پلاسبو، تفاوت مشخصی در یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران یافت نشد. نتیجه‌گیری: براساس این مطالعه، به نظر نمی‌رسد استاتین‌ها در کاهش مارکرهای التهابی در آرتريت روماتوئید نقش موثری داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: ۱- آرتريت روماتوئید ۲- آتوروستاتین ۳- استاتین

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۲۰، تاریخ پذیرش: ۸۶/۷/۹

## مقدمه

آرتريت روماتوئید (RA)، یک بیماری التهابی مزمن با علت نامعلوم است که حدود ۱٪ از جمعیت بالغین را درگیر می‌کند و با افت سریع عملکرد همراه است. بیماران مذکور نه تنها بار بالایی از بیماری مزمن دارند، بلکه همچنین نسبت به افراد عادی بیشتر در معرض عوارض و مرگ و میر قلبی - عروقی هستند.

گرچه علت آرترواسکلروز نامعلوم است، ولی شواهدی از مطالعات اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی وجود دارد که

نشان‌دهنده نقش التهاب سیستمیک در این زمینه است.<sup>(۱)</sup> پروسه التهابی در RA شبیه آرترواسکلروز است و شامل فعال شدن منوسیت‌ها، سلولهای اندوتلیال و افزایش تولید CRP است.<sup>(۲)</sup>

افزایش سطح CRP با تشدید آرترواسکلروز در RA همراه است.<sup>(۳)</sup> مکانیسم‌های التهابی نقش مهمی در بیماریهای عروقی دارد و مارکرهای التهابی با پروگنوز مرتبط می‌باشد.<sup>(۴)</sup>

(I) استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(II) استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، بیمارستان امام خمینی، بخش داخلی، خیابان رازی، ساری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مازندران، ساری، ایران (\* مؤلف مسؤول)

(III) کارشناس ارشد مامائی، مربی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مازندران، ساری، ایران.

هدف از این مطالعه، تعیین اثر آتوروستاتین و مقایسه آن با پلاسبو در علائم بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید می‌باشد.

### روش بررسی

این مطالعه، به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور روی بیماران دچار آرتريت روماتوئید مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران انجام شد و توسط کمیته ملاحظات اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ایران پذیرفته گردید.

جمع‌آوری نمونه‌ها و انجام مداخله درمانی در فاصله فروردین ۸۴ تا تیر ۸۵ انجام شده است. افراد شرکت کننده در این مطالعه، افراد بالغ دچار آرتريت روماتوئید براساس معیار انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR-1987) بودند که علی‌رغم مصرف داروهای تعدیل کننده بیماری (DMARD)، حداقل به مدت ۳ ماه دچار بیماری فعال بودند.

محدودیتی از نظر مدت بیماری وجود نداشت. بیماران رضایت‌نامه کتبی را تکمیل کردند.

در این مطالعه، فعالیت بیماری براساس وجود ۴ مفصل متورم به اضافه ۲ مورد از موارد زیر تعریف شد:

- ۱- وجود شش مفصل دردناک یا بیشتر
- ۲- خشکی صبحگاهی بیش از ۳۰ دقیقه
- ۳- سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) بیش از ۲۸ میلی‌متر در ساعت

معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: افرادی که ممنوعیتی برای مصرف استاتین‌ها داشتند (بارداری، شیردهی، تست کبدی مختل)، مصرف داروهای پائین آورنده چربی خون و دریافت DMARDهایی غیر از پردنیزولون، متوترکسات یا هیدروکسی کلروکین. دوز DMARD از زمان شروع مطالعه ثابت ماند.

تزیق عضلانی یا داخل مفصلی کورتیکواستروئیدها در صورت نیاز انجام می‌شد؛ اما در چهار هفته آخر مطالعه ممنوع بود تا در ارزیابی بالینی نهایی تاثیر نگذارد.

مهارکننده‌های ۳-هیدروکسی ۳-متیل‌گلوکوتاریل‌کوآنزیم A (HMG CoA) یا استاتین‌ها که به صورت گسترده در جلوگیری از بیماریهای قلبی - عروقی به کار می‌روند، نه تنها خواص ضد کلسترولی دارند بلکه قادر به تعدیل پروسه‌های التهابی هستند.<sup>(۲)</sup>

اثر استاتین‌ها روی پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی رخ می‌دهد؛ به طوری که هم روی سلولهای اندوتلیال، ماکروفاژها، سلولهای کشنده خنثی و نوتروفیل‌ها اثر دارند و هم از طریق مهار پرزنتاسیون آنتی‌ژن و پلاریزاسیون سلول T عمل می‌کند.

مایع سینویال در آرتريت روماتوئید، مشخصاتی از نظر فعال شدن هر دو سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی را نشان می‌دهد و از این جهت ممکن است استاتین‌ها از نظر منطقی روی سینویوم ملتهب موثر باشند.<sup>(۵)</sup>

در مطالعه‌ای دیده شد که استاتین‌ها قادر به پیش‌برد پروسه‌های التهابی هستند. در این مطالعه، پاسخهای پیش‌التهابی در سلولهای تک‌هسته‌ای خون محیطی، از طریق افزایش تعداد سلولهای T مترشحه اینترفرون گاما نشان داده شد. این پدیده با بلوک مسیر مولونات برای سنتز کلسترول جهت پیش‌برد پاسخ التهابی بلوکه می‌شود.

در این مطالعه دیده شد استاتین‌ها با غلظت کم، باعث افزایش سلولهای T مترشحه اینترفرون گاما می‌شوند، اما در غلظت‌های بالاتر این اثر حذف می‌شود.<sup>(۱)</sup>

در مطالعه دیگری، استاتین‌ها از نظر قدرت مهار (Nuclear Factor Kappa B=NF-KB) مقایسه شدند و مشخص شد تفاوتی در حدود ۱۰ برابر بین آنها وجود دارد.<sup>(۳)</sup>

هنوز اطلاعات بالینی دقیقی وجود ندارد که نقش استاتین‌ها را در برابر بیماریهای اتوایمیون و تعدیل فاکتورهای خطر عروقی در التهاب شدید نشان دهد و مطالعات بیشتری نیاز است که سودمندی استاتین را در آینده طولانی مدت بیماران آرتريت روماتوئید نشان دهد.<sup>(۵)</sup>

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران در بدو ورود به مطالعه

| متغیر               | گروه آتوروستاتین | گروه پلاسبو   |
|---------------------|------------------|---------------|
| تعداد               | ۳۲               | ۳۴            |
| سن(سال)             | ۵۱/۸۴(۱۵/۳۴)     | ۴۷/۰۰(۱۳/۹۶)  |
| مدت بیماری(سال)     | ۷/۰۶(۵/۹۷)       | ۷/۸(۶/۷۷)     |
| خشکی صبحگاهی(دقیقه) | ۴۵/۹۳(۵۸/۱۰)     | ۶۹/۱۱(۱۰۲/۵۴) |
| LDL(mg/dl)          | ۱۰۷/۱۲(۴۴/۲۹)    | ۱۱۱/۲۵(۳۱/۳۰) |
| کلسترول(mg/dl)      | ۱۹۹/۲۱(۴۴)       | ۱۸۹/۵۸(۳۵/۷۵) |
| تعداد مفاصل دردناک  | ۷/۵۶(۲/۶۳)       | ۸/۰۲(۵/۳۹)    |
| تعداد مفاصل متورم   | ۶/۸۱(۱/۵۵)       | ۷/۲۰(۲/۹۴)    |
| ESR(ml/hr)          | ۳۹(۱۴/۴۳)        | ۴۱/۰۲(۱۶/۱۹)  |
| CRP                 | ۱/۴۰(۱/۱۳)       | ۱/۳۸(۱/۳۰)    |

بیماران در دو گروه در بدو ورود به مطالعه تقریباً مشابه بودند، غیر از خشکی صبحگاهی و تعداد مفاصل متورم که در گروه پلاسبو بیشتر بود.

خشکی صبحگاهی، در ۲ گروه بعد از ۴ هفته مقایسه شد و میزان کاهش خشکی صبحگاهی در گروه پلاسبو بیشتر بود ( $P=0/05$ ).

مفاصل متورم، در ۲ گروه مقایسه شدند و در هر دو گروه کاهش تعداد مفاصل متورم بعد از ۲۴ هفته دیده شد. اما، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد.

تعداد مفاصل دردناک در دو گروه مقایسه شد؛ در هر دو گروه کاهش تعداد مفاصل دردناک بعد از ۲۴ هفته دیده شد. اما، تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

یافته‌های آزمایشگاهی التهاب یعنی ESR و CRP نیز بعد از هفته ۲۴، کاهش یافتند. اما، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. نتایج مطالعه در جدول شماره ۲ نشان داده شد.

به منظور ارزیابی اثر دارویی آتوروستاتین، میانگین کلسترول و LDL قبل و بعد از درمان را در ۴۰ نفر از بیماران که مقادیر این موارد موجود بود، بررسی شد. این امر نشان دهنده کاهش این دو، بعد از مداخله با آتوروستاتین بود(جدول شماره ۳).

بیماران به صورت تصادفی و براساس قرعه‌کشی با کارت A یا B تحت درمان با ۴۰ میلی‌گرم آتوروستاتین یا پلاسبو قرار گرفتند. این اقدام توسط نفر سومی که پزشک نبود، انجام می‌شد.

بیماران و پزشکان از نوع داروی صرفی بی‌اطلاع بودند و پزشکان بیماران را بر اساس گروه A یا B می‌شناختند. آتوروستاتین و پلاسبوی مشابه آن توسط شرکت سبحان(تهران - ایران) ساخته شد. جنس پلاسبو از لاکتوز و نشاسته بود.

بیماران در نوبت صفر، انتهای هفته چهارم و بیست و چهارم درمان، توسط متغیرهایی شامل تغییر در خشکی صبحگاهی، تعداد مفاصل دردناک و متورم، ESR و CRP توسط پزشکی که از نوع تجویز بی‌اطلاع بود ارزیابی شدند.

اطلاعات مربوطه همراه با اطلاعات دموگرافیک و درمانهای قبلی به ثبت رسید. این متغیرها، اجزا رمیسیون بالینی در آرتريت روماتوئید هستند. علت انتخاب این دوره از درمان نیز براساس مطالعات قبلی بود. عوارض جانبی داروها ثبت و عملکرد کبدی و کلیوی را در زمان شروع مطالعه، در هفته چهارم و بیست و چهارم ارزیابی شد.

آنالیز آماری با محاسبه میانگین، نما و توسط ANOVA و Chi Square با نرم‌افزار SPSS 11.5 انجام شد.

#### یافته‌ها

۶۶ بیمار جهت دریافت ۴۰ میلی‌گرم آتوروستاتین یا پلاسبو به صورت تصادفی انتخاب شدند. ۳۲ بیمار در گروه آتوروستاتین و ۳۴ بیمار در گروه پلاسبو بودند. بیماران شامل ۶ مرد و ۶۰ زن بودند.

میانگین سنی ۵۰/۸ سال(۸۶-۲۰ سال،  $SD=14/1$ ) بود. میانگین مدت بیماری ۸/۳ سال(سه ماه تا ۳۴ سال،  $SD=9/6$ ) بود. مشخصات بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شد.

جدول شماره ۲- تغییرات پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران

| P    | گروه پلاسبو † | گروه آتوروستاتین ‡ | متغیر                               |
|------|---------------|--------------------|-------------------------------------|
| ۰/۰۵ | ۶۹/۱۱(۱۰۲/۵۴) | ۴۵/۹۳(۵۸/۱۰)       | خشکی صبحگاهی نوبت صفر(دقیقه)        |
|      | ۲۸/۲۷(۶۰/۳۴)  | ۵۰/۱۸(۱۲۶/۸۶)      | خشکی صبحگاهی بعد از ۴ هفته (دقیقه)  |
|      | ۱۶/۰۳(۳۴/۷۷)  | ۵۰/۴۴(۱۲۷/۳۵)      | خشکی صبحگاهی بعد از ۲۴ هفته (دقیقه) |
| ۰/۶  | ۷/۲(۲/۹۴)     | ۶/۸۱(۱/۵۵)         | تعداد مفاصل متورم نوبت صفر          |
|      | ۳/۹۰(۳/۲۶)    | ۳/۰۷(۲/۳۸)         | تعداد مفاصل متورم بعد از ۴ هفته     |
|      | ۲/۶۶(۲/۴۶)    | ۱/۷۵(۱/۵۷)         | تعداد مفاصل متورم بعد از ۲۴ هفته    |
| ۰/۸  | ۸/۰۲(۵/۳۹)    | ۷/۵۶(۲/۶۳)         | تعداد مفاصل دردناک نوبت صفر         |
|      | ۳/۳(۳/۰۵)     | ۲/۷(۱/۶۰)          | تعداد مفاصل دردناک بعد از ۴ هفته    |
|      | ۲/۲(۲/۰۷)     | ۱/۹(۲/۰۹)          | تعداد مفاصل دردناک بعد از ۲۴ هفته   |
| ۰/۳  | ۴۱/۰۲(۱۶/۱۹)  | ۳۹(۱۴/۴۳)          | میزان ESR نوبت صفر(ml/hr)           |
|      | ۲۸/۶۳(۱۷/۴۷)  | ۲۶(۱۴/۰۶)          | میزان ESR بعد از ۴ هفته(ml/hr)      |
|      | ۲۲/۸۳(۱۶/۲۵)  | ۲۵/۶۵(۱۳/۵۵)       | میزان ESR بعد از ۲۴ هفته(ml/hr)     |
| ۰/۹  | ۱/۳۸(۱/۳۰)    | ۱/۴۰(۱/۱۳)         | میزان CRP نوبت صفر                  |
|      | ۱/۳۳(۱/۳۲)    | ۱/۳۵(۱/۱۹)         | میزان CRP بعد از ۴ هفته             |
|      | ۱/۰۲(۱/۲۱)    | ۰/۹۶(۰/۹۶)         | میزان CRP بعد از ۲۴ هفته            |

†: تعداد بیماران در گروه آتوروستاتین در نوبت صفر، ۳۲ نفر و در پایان هفته چهارم و هفته بیست و چهارم، ۲۸ نفر می‌باشد.

‡: تعداد بیماران در گروه پلاسبو در نوبت صفر، ۳۴ نفر و در پایان هفته چهارم و هفته بیست و چهارم، ۳۲ نفر می‌باشد.

آتوروستاتین، در گروه مطالعه به خوبی تحمل شد و عوارض جانبی با پلاسبو تفاوتی نداشت. هیچ اختلالی در عملکرد کبد، کلیه یا اختلال آنزیم‌های عضلانی در این بیماران دیده نشد.

#### بحث

در این مطالعه تصادفی دو سوکور با کنترل پلاسبو، اثرات استاتین‌ها در علائم بالینی و آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید بررسی شد. این تحقیق نشان داد که در هر دو گروه خشکی صبحگاهی، تعداد مفاصل دردناک و متورم و ESR و CRP، بهبودی رخ داد ولی کاهش این پارامترها از نظر آماری معنی‌دار نبود. پلاسبو در کاهش خشکی صبحگاهی موثرتر بود ( $P=0/05$ )، ولی تفاوت واضحی بین دارو و پلاسبو در مفاصل متورم و دردناک، ESR و CRP دیده نشد.

ممکن است، آنچه که در بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی مشاهده می‌شود حاصل اثر دارونمایی آتوروستاتین و

جدول شماره ۳- تغییرات کلسترول و LDL متعاقب مصرف

| آتوروستاتین و پلاسبو           |                         |                    |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|
| متغیر                          | گروه آتوروستاتین (n=۲۳) | گروه پلاسبو (n=۱۷) |
| کلسترول نوبت صفر(mg/dl)        | ۱۹۹/۲۱(۴۴)              | ۱۸۹/۵۸(۳۵/۷۵)      |
| کلسترول بعد از ۲۴ هفته (mg/dl) | ۱۷۰/۸۲(۳۴/۰۸)           | ۱۸۹/۵۲(۴۹/۱۳)      |
| LDL نوبت صفر(mg/dl)            | ۱۰۷/۱۲(۴۴/۲۹)           | ۱۱۱/۲۵(۳۱/۳۰)      |
| LDL بعد از ۲۴ هفته(mg/dl)      | ۹۰/۵۶(۳۲/۱۴)            | ۱۱۱/۴۲(۴۶/۵۹)      |

بیمارانی که ۲۴ هفته درمان را ادامه ندادند از مطالعه خارج شدند. بر این اساس ۸ بیمار از مطالعه خارج شدند، که ۴ مورد در گروه آتوروستاتین و ۴ مورد در گروه پلاسبو بودند. در گروه آتوروستاتین، یک بیمار به علت گرگرفتگی، یک مورد به علت درد عضلانی و دو مورد به علت عدم همکاری از مطالعه حذف شدند.

در گروه پلاسبو نیز یک مورد درد عضلانی، یک مورد تهوع و دو مورد عدم همکاری منجر به خروج از مطالعه شد.

ACR50 را نشان دادند در حالی که در هیچکدام از بیماران تحت درمان با کلروکین پاسخی مشاهده نشد.<sup>(۸)</sup> اشکال این مطالعه، حجم کم نمونه و مدت کم مطالعه بود زیرا در این مدت ممکن است اثرات مفید کلروکین ظاهر نشده باشد.

یک متآنالیز برای تعیین ارتباط LDL و CRP بعد از درمان با داروهای پائین آورنده کلسترول مشخص نمود که کاهش کلی در CRP به میزان ۲۸٪ رخ داد. در این مطالعه کسانی که سابقه LDL بالاتر و در نتیجه دوز استاتین روزانه ۸۰ میلی‌گرم داشتند، سطح CRP با کاهش بیشتری همراه بود. بنابراین نتیجه‌گیری شده بود که کاهش CRP ۹۸-۸۹٪ وابسته به تغییرات کاهش LDL بوده است.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه دیگری معلوم شد آتوروستاتین بدون کاهش CRP، باعث کاهش سفتی شریانی در بیماران دچار آرتریت روماتوئید می‌شود.<sup>(۱۰)</sup> در متآنالیز دیگری که روی مطالعات موجود در Med line از سال (۲۰۰۴-۱۹۶۶) انجام شد، به این نتیجه رسیدند که اثرات مختلف استاتین‌ها در کاهش ریسک کاردیوواسکولار چیزی جز کاهش LDL نیست.<sup>(۱۱)</sup> از آنجایی که افراد مسن بیشتر در معرض خطر از نظر تعامل دارویی به خصوص داروهای مربوط به نارسایی قلبی و آریتمی هستند، نقش استاتین‌ها در اینجا پیچیده‌تر می‌شود.<sup>(۱۲)</sup> هنوز معلوم نیست بیماران دچار آرتریت روماتوئید باید مانند افراد پرخطر از نظر قلبی - عروقی درمان شوند.<sup>(۱۳)</sup>

در این مطالعه، محدودیتهایی وجود داشت. این مطالعه در یک مرکز و در طی مدت کوتاهی انجام شد. گرچه سعی شد DMARDها مشابه باشند، اما احتمال تداخل دارویی DMARD و استاتین‌ها وجود دارد. نیاز به مطالعات چند مرکزی، جهت تعیین بیماران دچار آرتریت روماتوئید فعال که روی یک زمینه خاص DMARD باشند، می‌باشد و این مسئله به سادگی انجام‌پذیر نیست. به طور اتفاقی بیشتر بیماران با خشکی صبحگاهی طولانی‌تر و تعداد مفاصل دردناک بیشتر، در گروه پلاسبو قرار گرفتند که ممکن است منجر به تورش در پاسخ بالینی در این گروه شده باشد. این

پلاسبو باشد. همچنین از آنجایی که به جهت مسایل اخلاقی و انسانی، مجاز به قطع داروهای زمینه‌ای ضد روماتیسمی نزد بیماران نبودیم این داروها می‌بایست حین مداخله ادامه پیدا می‌کرد. لذا سعی بر آن بود تا بیماران انتخاب شوند که درمان زمینه‌ای یکسان داشته باشند و این احتمال نیز مطرح است که بهبودی، حاصل اثر داروهای زمینه‌ای بیماران باشد. زیرا شروع اثر و رسیدن به حداکثر اثر داروهای ضد روماتیسمی گاهی به چندین ماه نیاز دارد. در نهایت، با توجه به اینکه بیماری آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن می‌باشد لذا بهبودی بیماران در این مطالعه ممکن است ناشی از آموزش و پیگیری مناسب‌تر بیماران توسط کادر پزشکی باشد.

در یک مطالعه توسط McCarey روی ۱۱۶ بیمار دچار آرتریت روماتوئید فعال که به روش دو سوکور با کنترل پلاسبو و به مدت ۶ ماه انجام شد، بیماران تحت درمان با آتوروستاتین ۴۰ میلی‌گرم روزانه یا پلاسبو قرار گرفتند. متغیرهای فعالیت بیماری و نمره فعالیت بیماری (DAS28) به طور مشخصی در گروه آتوروستاتین نسبت به گروه پلاسبو کاهش یافت. این متغیرها شامل کاهش تعداد مفاصل دردناک و متورم، خشکی صبحگاهی، ESR و CRP نیز بود.<sup>(۵)</sup> در مطالعه McCarey، DMARDهای زمینه‌ای متفاوت بود ولی در این مطالعه سعی شد تا نوع DMARDهای مصرفی در بیماران یکسان باشد.

در مطالعه Kanda نیز که روی ۲۴ بیمار دچار آرتریت روماتوئید انجام شد، تجویز سیموستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه برای ۱۲ هفته موجب کاهش درد، خشکی صبحگاهی، تعداد مفاصل دردناک و قدرت مشت کردن دست شد و یافته‌های التهابی نیز کاهش یافت.<sup>(۷)</sup> اشکال این مطالعه، حجم کم نمونه و مدت کوتاه درمان بود. همچنین، درمان زمینه‌ای بیماران نیز قید نشده بود.

در مطالعه Abud Menduza روی ۱۵ بیمار دچار آرتریت روماتوئید که تنها DMARD مصرفی در آنها متوتروکسات بود، سیموستاتین و کلروکین در دو گروه مختلف تجویز شد. بعد از ۸ هفته<sup>(۹ و ۱۰)</sup>، بیماران تحت درمان با سیموستاتین،

8- Abud-Mendoza C, De la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Criz-Rizo J, Gonzalez-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic disease. *Lupus* 2003; 12(8): 607-11.

9- Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and – independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2007 May 22; 49(20): 2003-9.

10- Ingram J. Atorvastatin appears to reduce arterial stiffness in rheumatoid arthritis patients. *ACR* 2003; 758: 153.

11- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? *J Am Coll Cardiol* 2005 Nov 15; 46(10): 1855-62.

12- Egger SS, Ratz Bravo AE, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. *Drugs Aging* 2007; 24(5): 429-40.

13- Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol* 2007 Jan-Feb; 25(1): 102-11.

مطالعه، یک مطالعه کوچک بود و مطالعات با حجم بیشتر جهت تأیید یافته‌های بالینی مورد نیاز است.

### نتیجه‌گیری

به علت اینکه تفاوت مشخصی بین دو گروه از نظر پاسخ درمانی به تجویز استاتین‌ها در این مطالعه مشاهده نشد، نیاز به مطالعات با حجم نمونه بیشتر، طولانی‌تر و استفاده از استاتین‌های دیگر می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به علت حمایت مالی پروژه، شرکت داروسازی سبحان در امر تهیه پلاسبو و نیز سرکار خانم دکتر نجومی که آنالیز آماری این طرح را انجام دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

### فهرست منابع

1- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SHE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005 March; 52(3): 722-732.

2- Arnaud C, Mach F. Potential anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins in rheumatologic therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2006 February; 54(20): 390-392.

3- Abeles AM, Pillinger MH. Statins as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(2): 393-407.

4- Spieker LE, Luscher TF. Protection of endothelial function. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (170): 619-44.

5- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis(TARA). *The Lancet* 2004 June; 363(9426): 2015-2021.

6- Coward WR, Marei A, Yang A, Vasa-nictera MM, Chow SC. Statin-induced proinflammatory response in mitogen-activated peripheral blood mononuclear cells through the activation of caspase-1 and IL-18 secretion in monocytes. *J Immunol* 2006 May; 176(9): 5284-92.

7- Kanda H, Yokota K, Kubo K, Tateishi SH, Oshima M, Kohno CH, et al. Simvastatin reduces the disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(suppl 9): S387.

## *The Effect of Atorvastatin on Clinical and Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis*

<sup>I</sup>  
**R. Abhari, MD**

<sup>II</sup>  
**\*M. Mobini, MD**

<sup>III</sup>  
**M. Fakhri, MSc**

### *Abstract*

**Background & Aim:** There are many studies about statins showing that these drugs have some anti-inflammatory and immunomodulatory effects and might reduce inflammatory markers in rheumatoid arthritis. The aim of this study is to evaluate atorvastatin effect on clinical and laboratory markers in rheumatoid arthritis.

**Patients and Method:** This study is a randomized, double-blind, clinical trial carried out from March 2005 to July 2006. 66 patients with active rheumatoid arthritis who had been referred to rheumatology clinic in Hazrat Rasool-e-Akram Hospital were selected and divided into two groups to receive atorvastatin or placebo in a double-blind manner. The two groups were similar in terms of disease duration and activity and anti-rheumatoid therapy.

**Results:** 32 patients received atorvastatin and 34 patients received placebo. Patients' data were recorded in the first visit and at the end of the 4th and 24th weeks of therapy. The mean age of the subjects was 51.84 years in atorvastatin group and 47 years in placebo group. Mean duration of the disease was 7.06 years in atorvastatin group and 7.8 years in placebo group. Except for morning stiffness in placebo group, no significant difference was seen in clinical and laboratory findings.

**Conclusion:** This study showed no significant decrease in inflammatory markers in rheumatoid arthritis treated with atorvastatin.

**Key Words:** 1) Rheumatoid Arthritis 2) Atorvastatin 3) Statin

**I)** Assistant Professor of Rheumatology. Hazrat-e-Rasool Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**II)** Assistant Professor of Rheumatology. Imam Khomeini Hospital. Razi St., Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services. Sari, Iran. (\*Corresponding Author)

**III)** MSc in Midwifery. Instructor. Faculty of Nursing and Midwifery. Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services. Sari, Iran.