

آترواسکلروز و استاتین‌ها

مرضیه شاهرضایی^۱، ایلناز رحیم‌منش^۱، دکتر بهمن رشیدی^۲

خلاصه

مقدمه: با توجه به تناقضات موجود در مطالعات مختلف در مورد اثر استاتین‌ها بر آترواسکلروز و اهمیت موضوع، هدف مطالعه‌ی حاضر مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی استاتین‌ها و آترواسکلروز بود.

روش‌ها: مرور متون و استخراج مقالات مرتبط توسط جستجو در PubMed با کلید واژه‌های Hyperlipidemia و Statins، Atherosclerosis با محدود کردن آن بر روی کارآزمایی‌های بالینی در سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۱ انجام شد.

یافته‌ها: در بیشتر مطالعات استاتین‌ها باعث کاهش کلسترول تام و LDL یا Low density lipoprotein شده بودند. اما اثر کمی بر افزایش HDL یا High density lipoprotein داشتند. مکانیسم اثر استاتین‌ها در اغلب مطالعات ثابت سازی پلاک آترواسکلروز در نتیجه‌ی مهار اکسیداسیون، بهبود عملکرد اندوتلیال به وسیله‌ی افزایش نیتریک اکساید و بهبود حالت ترومبوتیک توسط مهار پلاکت بود.

نتیجه‌گیری: اکثر کارآزمایی‌های بالینی اثر مثبت استاتین‌ها را بر کاهش آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند. بنابراین استفاده‌ی از آن‌ها علاوه بر درمان هیپرلیپیدمی می‌تواند به عنوان درمان و یا حتی پیش‌گیری مناسب فرایند آترواسکلروز و سوانح قلبی عروقی باشد. هر چند به علت مشخص نبودن مکانیسم اثر دقیق، نیاز به بررسی بیشتر وجود دارد.

واژگان کلیدی: آترواسکلروز، استاتین، هیپرلیپیدمی.

مقدمه

آترواسکلروز:

کاهش تحرک است. افزایش کلسترول خون یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر در این بیماری است. این بیماری منجر به اختلالات عملکردی و ساختاری دیواره‌ی عروق می‌شود (۳). پاتوژنز این بیماری زمانی شروع می‌شود که ذخایر لیپوپروتئین با دانسیته‌ی پایین (Low density lipoprotein یا LDL) در خون افزایش می‌یابد و تجمع و ذخیره‌ی آن در لایه‌ی داخلی پوشاننده‌ی عروق (Tunica intima) آغاز می‌شود، که اولین مرحله‌ی شروع بیماری است. سپس LDL توسط انتشار و یا توسط حاملانش از میان اتصالات سلول‌های اندوتلیال عبور کرده، در پروتئوگلیکان ماده‌ی زمینه‌ای (Extracellular matrix یا ECM) قرار می‌گیرد و یا از تیغه‌ی ارتجاعی داخلی

آترواسکلروز بیماری لایه‌ی پوشاننده‌ی شریان‌های متوسط تا بزرگ است و می‌تواند از آئورت تا عروق کرونری را درگیر کند. آترواسکلروز فرایندی پیشرونده و آرام است که از کودکی آغاز شده و در بزرگسالی منجر به تظاهرات بالینی می‌شود (۱). عوامل مداخله‌گر این بیماری شامل ژنتیک، تغذیه، متابولیک، همودینامیک، التهابی-عفونی و نیز عوامل دیگری است که در حال شناسایی می‌باشند (۲). این بیماری از دلایل عمده‌ی مرگ و میر و ناتوانی در کشورهای توسعه یافته و بیشتر کشورهای در حال توسعه است. مهم‌ترین علت ایجاد آن استفاده‌ی زیاد از چربی‌ها و

^۱ دانشجوی کارشناسی بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استادیار، گروه علوم تشریحی بافت‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

گذشته به لایه میانی (Tunica media) دیواره‌ی شریان می‌رسد. تجمع LDL باعث تحریک چسبندگی مونوسیت‌ها به اندوتلیوم شده و در نهایت تمایز آن‌ها به ماکروفاژ را تسهیل می‌کند. سپس ماکروفاژها جهت هضم چربی‌ها فعال می‌شوند که این فرایند با فاگوسیتوز لیپیدها منجر به تولید سلول‌های کف‌آلود (Foam cell یا FC) می‌شود. تجمع موضعی این سلول‌های کف‌آلود منجر به تولید رگه‌ی چربی (Fatty streak) در لایه‌ی انتیمای شریان‌ها می‌شود. تکامل و پیشرفت آترواسکلروز با درگیری لنفوسیت‌های T ادامه می‌یابد. T-cell‌ها پیامی مبتنی بر کاهش میزان کلاژن تازه را به سلول‌های عضلات صاف می‌دهند و همچنین به ماکروفاژها پیام می‌دهند که در بافت‌های آسیب‌پذیر برای مقابله‌ی با تولید آنزیم‌ها تجمع یابند (۴). هنگامی که التهاب افزایش یافت، فیبریل کلاژن و پوشش فیروزی در معرض خطر بیشتری قرار می‌گیرند، در نتیجه میزان تولید کلاژن کاهش یافته و مولکول‌های ECM شکسته می‌شوند و این شرایط ایجاد سندرم کرونری حاد (در عروق قلبی) را فراهم می‌کند (۵). این در حالی است که در حالت طبیعی، LDL توسط سلول‌های ماهیچه‌ای صاف که جاروب‌کننده (Scavenge) نامیده می‌شوند، تخریب و متابولیزه می‌گردد و همچنین لیوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (High density lipoprotein یا HDL) هم می‌تواند LDL را به منظور تجزیه شدن به کبد بازگرداند (۶). در آترواسکلروز، ماکروفاژها منجر به استیل شدن یا اکسید شدن LDL می‌شوند که این خود منجر به توسعه‌ی FC‌ها شده و منجر به توسعه‌ی پلاک می‌شود (۷-۸). با تجمع بیشتر لیوپروتئین‌ها در ماکروفاژها و اضافه شدن فرایند نکروز، هسته‌ی مرکزی چربی (Lipid core) شکل می‌گیرد و با ادامه‌ی

این روند، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف از لایه‌ی میانی شریان‌ها (Tunica media) مهاجرت نموده و بافت همبندی متشکل از الیاف کلاژن، فیبرهای الاستیک و پروتئوگلیکان و در نهایت کپسول فیبری به دور پلاک تشکیل می‌شوند (۶). در مراحل اولیه‌ی رشد پلاک باعث افزایش قطر رگ به خارج می‌شود، اما با پیشرفت رشد، پلاک به داخل رگ رشد می‌کند و قطر درونی رگ (Lumen) را کاهش می‌دهد. در بیشتر موارد عارضه‌دار شدن پلاک که شامل پاره شدن پلاک، خونریزی و لخته است منجر به وقایع حاد کرونری می‌شود (۱). ناپایداری پلاک به میزان چربی و بافت همبند، عوامل التهابی، انقباض عروق کرونری، فعال شدن پلاکت‌ها و انعقاد ارتباط دارد (۶).

اختلال چربی خون

لیپیدها در خون به صورت گروهی از مولکول‌های محلول در آب که لیوپروتئین نامیده می‌شوند، منتقل می‌شوند. در مرکز لیوپروتئین، استرکلیسترول و تری‌گلیسرید و در سطح آن‌ها لایه‌ای از فسفولیپید، کلیسترول آزاد و پروتئین قرار گرفته است. لیوپروتئین‌ها بر اساس وزن مولکولی به شیلومیکرون، LDL، HDL و لیوپروتئین با دانسیته‌ی بسیار پایین (Very low density lipoprotein یا VLDL) تقسیم می‌شوند. LDL ۷۰ درصد کلیسترول خون را به همراه دارد و پس از اکسید شدن آن مهم‌ترین نقش را در ایجاد آترواسکلروز ایفا می‌کند (۱). اختلال در چربی خون، عامل خطرزای مهم در ایجاد آترواسکلروز و بیماری عروق کرونر است. نخستین مشاهدات حاکی از اثبات چنین رابطه‌ای به اوایل قرن ۱۹ بر می‌گردد که در سال ۱۸۵۰ پاتولوژیست معروف آلمانی ویرشو، کلیسترول را در پلاک آترواسکلروز انسانی تشخیص داد (۲). هیپرلیپیدمی‌های رایج بر اساس سطح شیمیایی

است به بررسی مکانیسم اثر این داروها و نقش این داروها در هایپرلیپیدمی می‌پردازیم.

استاتین‌ها

آنزیم 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase یا HMGCR یا ردوکتاز HMGCoA محدودکننده‌ی تشکیل کلسترول در کبد و دیگر بافت‌ها است و توسط تنظیم فیدبک منفی منجر به کاهش بیان ژن ردوکتاز می‌شود. این آنزیم عمل خود را در پاسخ به افزایش محصولات Sterol و Nonsterol انجام می‌دهد (۱۸). استاتین‌ها یا مهارکننده‌های ردوکتاز HMGCoA داروهایی هستند که محتوای کلسترول سلول‌های کبدی را کم می‌کنند و بیان رسپتورهای LDL را در سطح سلول‌ها افزایش می‌دهند که در نتیجه این رسپتورها باعث جذب LDL به داخل سلول می‌شوند. مکانیسم دیگر استاتین مربوط به واکنش بین VLDL و LDL است. بدین صورت که افزایش سنتز ردوکتاز HMGCoA که به طور موقت و کوتاه بعد از درمان با استاتین صورت می‌گیرد منجر به حفظ و بازسازی VLDL سلولی می‌گردد. این خود باعث بهتر شدن اثر استاتین در افزایش بیان رسپتورهای LDL و کاهش میزان LDL پلاسما می‌شود و در نهایت حالت نرمال کلسترول داخل سلولی حفظ می‌شود (۱۹). استاتین‌ها می‌توانند با اثر بر روی ترشح آپولیپوپروتئین B میزان VLDL را نیز کاهش دهند (۲۰-۲۱). استاتین‌ها در جذب، باند شدن با پروتئین پلاسما، ترشح، حلالیت و توانایی‌شان در کاهش HDL متفاوت هستند. استاتین‌ها می‌توانند ۵ تا ۱۰ درصد تری‌گلیسیرید را کاهش دهند و ۵ تا ۱۰ درصد HDL را افزایش دهند ولی روی لیپوپروتئین‌ها اثری ندارد (۲۲). جدول ۱ نشان‌دهنده‌ی انواع داروهای استاتین و نیز خصوصیات فارماکولوژی و دوز بالینی مورد استفاده‌ی آن‌ها است (۱۹).

دسته‌بندی می‌شوند که به سه دسته‌ی هیپرکلسترولمی‌ها، هیپرتری‌گلیسیریدها، مخلوط (نوع یک + نوع دو) تقسیم می‌شوند. نوع یک رایج است و از الگوی پلی‌ژنتیک پیروی می‌کند (۹). نوع دیگر اختلال لیپیدی هایپرلیپیدمی خانوادگی (FH) یا FH (Familiar hyperlipidemia) است. FH یک اختلال اتوزومال غالب است که باعث جهش رسپتور LDL می‌شود و نیز باعث جهش در ژن آپولیپوپروتئین ۱۰۰-B می‌شود که منجر به افزایش سطح تام کلسترول و LDL می‌گردد و این خود باعث افزایش بیماری عروق کرونری و مرگ زودرس می‌شود (۱۰). افزایش یک درصد LDL منجر به افزایش یک درصد بیماری عروق کرونری می‌شود و افزایش یک درصد HDL باعث کاهش ۲ تا ۳ درصد بیماری عروق کرونری می‌شود (۱۱). اثر محافظت‌کننده‌ی HDL بر روی آترواسکلروز با غلظت بالای ۷۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر آن همراه است که این افزایش غلظت منجر به افزایش طول عمر می‌شود (۱۲-۱۳). همچنین افزایش آپولیپوپروتئین A-1 نیز اثر محافظت‌کننده‌ی بر آترواسکلروز دارد (۱۴-۱۵). در درمان اختلالات هایپرلیپیدی، تغییر شیوه‌ی زندگی شامل ورزش، کنترل وزن، کاهش مصرف دخانیات به عنوان خط اول مداخلات در نظر گرفته می‌شود. اما هنگامی که این موارد در بیماران دارای خطر، کافی نباشد باید از داروهای تنظیم‌کننده‌ی لیپید استفاده کرد (۱۶). داروهای استاتین، فسفات فیبریک اسید، مهارکننده‌های جذب کلسترول، Bile acid sequestrants و نیکوتینیک اسیدها داروهایی هستند که برای درمان هایپرلیپیدمی‌ها استفاده می‌شوند. طرز استفاده‌ی از این داروها به نوع اختلال لیپید بستگی دارد (۱۷). در ادامه با تأکید بر تحقیقاتی که بر روی استاتین‌ها انجام شده

جدول ۱. فارماکولوژی و دوز بالینی استاتین‌ها

دارو	دوز روزانه میلی گرم	جذب	اتصال پروتئینی	دفع کلیوی	نیمه عمر	حلالیت
لواستاتین	۲۰-۸۰	۳۱	۹۵	۳۰	۲-۳	لیوفیل
سیمواستاتین	۵-۸۰	۶۰-۸۵	۹۸	۱۳	۲-۳	لیوفیل
پراواستاتین	۱۰-۴۰	۳۵	۴۰-۵۰	۶۰	۱-۳	هیدروفیل
فلوواستاتین	۲۰-۸۰	۹۸	۹۹	۶	۵-۱	هیدروفیل
آتروواستاتین	۱۰-۸۰	-	۹۸	۲	۱۳-۱۵	لیوفیل
سری‌واستاتین	۲/۰-۳/۰	-	۹۹	۲۴	۲-۳	-

درمان دیده می‌شود. در نهایت استاتین‌ها با کاهش وازواسپاسم سبب بهبود در خون‌رسانی قلب پس از سه ماه می‌شوند (۳۲-۳۱). مطالعات توموگرافی نشان داده است که استاتین‌ها میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونری را پس از ۱۲ ماه کم می‌کنند (۳۳). بررسی مستقیم قطعه‌ی ST در مطالعات الکتروکاردیوگرافی نشان داد که درمان با استاتین‌ها میزان پایین افتادگی ST را کم می‌کند و اثر ضد ایسکمی دارد (۳۵-۳۴).

(۲) ثابت‌سازی پلاک آترواسکلروز:

هنگامی که LDL در فضای ساب‌اندوتلیال اکسید می‌شود (۳۶) منجر به تشکیل موضعی فاکتورهای کموتاکسی مثل Monocyte chemoattractant protein-1 یا MCP1 می‌گردد (۳۷). LDL اکسید شده به طور مستقیم ماکروفاژها را جذب می‌کند (۳۸) و در نهایت این مجموعه به وسیله‌ی مولکول‌های چسبنده (۳۹) و مولکول‌های چسبندگی عروقی (CAM) یا Cell adhesion molecules (۴۰) به اندوتلیوم متصل می‌شوند. اما استاتین‌ها روند اکسید شدن LDL را مهار می‌کنند (۴۱). شاید استاتین‌ها این کار را از طریق حفظ فعالیت سیستم اندوژنوس آنتی‌اکسیدان انجام می‌دهند (۴۲). از میان استاتین‌ها فقط لوواستاتین

لازم به ذکر است در بعضی از کشورها پیتاواستاتین هم استفاده می‌شود (۲۳). اگر چه همه‌ی استاتین‌ها باعث کاهش LDL می‌شوند که این خود منجر به کاهش آسیب به عروق کرونری می‌شود، اما اثرات متفاوتی بر روی پایین آوردن میزان کلسترول، رویدادهای قلبی عروقی و میزان کاهش پیشرفت آترواسکلروز دارند. برای مثال پراواستاتین میزان مرگ و میر را در کسانی که سابقه‌ی سکته‌ی قلبی (Myocardial infarction یا MI) یا آنژین ناپایدار (Unstable angina یا USA) داشته‌اند کاهش می‌دهد. این در حالی است که سیمواستاتین برای بیماران مزمن قلبی (Chronic heart disease) مناسب‌تر است (۲۶-۲۴). این تفاوت می‌تواند ناشی از عوامل غیرلیپیدی یا اثرات غیروابسته‌ی به کلسترول باشد (۲۷).

مکانیسم اثر استاتین‌ها

(۱) ویژگی‌های آنتی‌ایسکمیک استاتین‌ها:

استاتین‌ها با تنظیم تون عروق شریان کرونری باعث افزایش خون‌رسانی در بیماران هیپرکلسترولمی (۲۸-۳۰) و بهبود عملکرد وازوموتور عروق کرونری بعد از حداقل ۶ ماه درمان می‌شوند (۲۸)، همچنین کاهش وازواسپاسم عروق کرونری قلب پس از ۴ هفته

اختلال اندوتلیوم دخالت دارند. اختلال اندوتلیوم به طور مستقیم باعث افزایش میزان بروز وقایع قلبی عروقی و آترواسکلروز می‌شود (۵۳-۵۴). استاتین‌ها فعالیت پاراکراین اندوتلیوم را تغییر می‌دهند و اندوتلیوم را از حالت پیش ترمبوز و اسپاسم عروقی (Vasospasm) به حالت مقاومت در برابر ترمبوز و گشادی عروقی (Vasodilation) تغییر می‌دهند. مکانیسم عملکرد بهبود اندوتلیوم هنوز مشخص نیست اما فرضیه‌هایی در مورد مکانیسم وابسته به نیتریک اکساید (Nitric oxide یا NO) داده شده است که استاتین‌ها می‌توانند به طور مستقیم NO را افزایش دهند (۵۵). در اختلال عملکرد اندوتلیوم، NO کمتری تولید می‌شود. افزایش میزان LDL اکسید شده می‌تواند به طور مستقیم NO را مهار کند که این مهار به وسیله‌ی افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، کاهش بیان NO و افزایش بیان mRNA ناپایدار کننده‌ی NO صورت می‌گیرد (۵۶). افزایش کلسترول باعث افزایش تولید و فعالیت سیتوکین‌ها می‌شود که منجر به کاهش فعالیت NO می‌گردد (۵۷). علاوه بر این افزایش کلسترول سبب افزایش دی میتل آرژنین که یک مهارکننده‌ی اندوژنوس NO است و کاهش فعالیت NO می‌شود (۵۸). NO مهم‌ترین گشاد کننده‌ی عروقی اندوژنوس است که می‌تواند تجمع پلاکتی را مهار کند و باعث کاهش چسبندگی لوکوسیت‌ها به اندوتلیوم شود. در نتیجه NO فعالیت ضد ترومبوتیک اندوتلیوم را تنظیم می‌کند که این فعالیت شامل مهار لوکوسیت‌ها، مهار چسبندگی پلاکت‌ها، کنترل تون عروق و ممانعت از ایجاد ترومبوز است (۵۶).

مهارکننده‌ی اکسیداسیون LDL نیست، اما تمایل ماکروفاژ را نسبت به LDL اکسید شده کم می‌کند (۴۱). همچنین استاتین‌ها می‌توانند گرایش یا تمایل به اکسیداسیون را تغییر دهند (۴۱) و بیان مولکول‌های چسبنده را نیز کاهش دهند (۴۳-۴۴). پاتوژنز ماکروفاژها به وسیله‌ی تولید آنزیم‌های خانواده‌ی متالوپروتئیناز (Metalloproteinase family) که شامل کلاژناز، ژلاتیناز و استرولیزین است صورت می‌گیرد و باعث هضم و ضعیف شدن پوشش فیبروزی می‌شود که حالتی شبیه پارگی را ایجاد می‌کند (۴۵-۴۶). ناپایدار شدن پلاک رابطه‌ی نزدیکی با پیشرفت التهاب لایه‌ی انتیما و سندرم کرونری حاد دارد (۴۷). به علاوه ماکروفاژها باعث تولید فاکتور بافتی (Tissue factor) می‌شوند. این فاکتور نوعی گلیکوپروتئین متصل به غشا است که نقش فرعی در انعقاد خون دارد و در نتیجه نقش مهمی را در حالت ترمبوز پلاک ایجاد می‌کند (۴۸). درمان با استاتین، بیان فاکتور بافتی را کم می‌کند (۴۹). همچنین استاتین‌ها به وسیله‌ی مهار مهاجرت و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف عروق، فرایند آتروژنز را کاهش می‌دهند (۵۰-۵۱). پارواستاتین این اثر ضد تکثیر را ندارد (۵۲).

۳) استاتین‌ها و اختلال اندوتلیوم :

اختلال عملکرد اندوتلیوم با افزایش سطح ترومبوز آغاز می‌شود. افزایش فعالیت ترومبوز حاصل عدم تعادل بین مهار کننده‌های فعال کننده‌ی پلاسمینوژن (Plasminogen activator inhibitor-1 یا PAI-1) و فعال کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی (TPA) یا (Tissue plasminogen activator) است. همچنین افزایش میزان بیان و تولید مولکول‌های چسبنده‌ای که باعث تسهیل عملکرد لوکوسیت‌ها می‌شوند، در روند

۴) عملکرد ضد ترومبوتیک استاتین‌ها:

افزایش کلسترول با افزایش انعقادپذیری و افزایش میزان پلاکت همراه است (۵۹). افزایش LDL باعث افزایش فعالیت پلاکت و افزایش سنتز ترومبوکسان A2 (Thromboxane A2 یا TXA2) می‌شود (۶۰). افزایش کلسترول منجر به افزایش رسپتورهای آلفا آدرنرژیک که مرتبط با پلاکت‌ها هستند می‌گردد (۶۱). این افزایش باعث تغییر در ترکیب غشای فسفولیپید پلاکت و کلسترول شده (۶۲) و میزان کلسیم سیتوزولیک پلاکت را افزایش می‌دهد (۶۳). مطالعات متعددی اثر استاتین‌ها را بر کاهش پلاکت نشان داده اند (۶۴-۶۵، ۶۰). اگر چه مکانیسم دقیق این اثر مشخص نیست اما یکی از مکانیسم‌ها می‌تواند نقش آن در تولید TXA2 باشند. یافته‌ها حاکی از آن است که محتوای کلسترول غشای اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها در درمان با پراواستاتین کاهش می‌یابد (۶۶).

Nofer و همکاران نشان دادند که افزایش پلاکت در بیماران هیپرکلسترولمی به وسیله‌ی مهار انتقال متقابل سدیم و هیدروژن (Na⁺/H⁺ antiport) پلاکت صورت می‌گیرد (۶۷). درمان با استاتین باعث بهبود حالت ترومبوتیک و کاهش فعالیت فیبرینوتیک می‌شود (۶۸). با این حال استاتین‌ها نمی‌توانند به طور مستقیم سطح لیوپروتئین a را کم کنند و حتی باعث افزایش آن می‌شوند (۲۲).

۵) مهار سنتز ایزوپرانوئید (Isoprenoid):

این آنزیم از واسطه‌های سنتز کلسترول در مسیر موالونات (Mevalonate) است (۶۹). این واسطه نقش مهمی در جابه‌جایی و فعالیت گوانوزین تری فسفات (Guanosine triphosphate یا GTP) متصل شونده به پروتئین‌هایی شامل Rho بازی می‌کند (۷۰). Rho کیناز (ROCK) در تنظیم Actin Cytoskeleton

دخالت دارد و در نتیجه بر انتقال داخل سلولی، بیان ژن و بیان mRNA تنظیم رونویسی و کنترل رشد سلول نقش دارد (۷۱). مهار Rho/ROCK توسط استاتین‌ها منجر به حالت ضد آتروژنیک می‌شود که این حالت مستقل از کاهش کلسترول است (۷۲). پیشرفت در بررسی‌های فعالیت Rho/ROCK منجر به ایجاد فرضیاتی شده است. مهار Rho/ROCK و کاهش آتروژنز توسط استاتین‌ها یکی از فرضیاتی است که در این زمینه مطرح است. این اثر مهارری سریع است، در کارآزمایی‌های بالینی در دوز بالا دیده شده است (۷۳) و همراه با حالت ضد التهاب نیز هست (۷۴-۷۵). همچنین مهار مستقیم Rho/ROCK توسط استاتین‌ها منجر به افزایش سنتز NO (۷۶)، کاهش تکثیر و تمرکز سلول‌های عضلات صاف (۷۷)، کاهش تشکیل سیتوکین‌ها و عوامل التهابی (۷۸-۷۹) و کاهش حالت ترمبوسیت‌ی دیواره عروقی می‌شود (۸۰). البته این مکانیسم بیشتر در محیط In Vivo و در مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات بیشتر مشاهده شده است (۷۲).

عوارض استاتین‌ها:

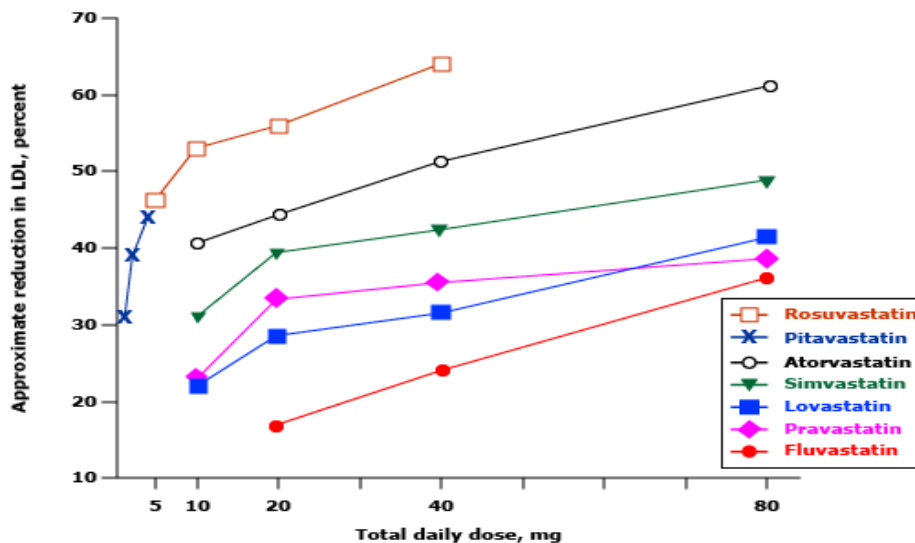
در حالت کلی استاتین‌های لیپوفیل نسبت به هیدروفیل اثرات جانبی بیشتری دارند (۸۱-۸۲)، اما فلوواستاتین که یک استاتین لیپوفیل است اثر جانبی کمتری دارد (۸۲). سوءهاضمه و درد شکم خفیف، گذرا و قابل برگشت از اثرات جانبی رایج همراه با استاتین‌ها هستند. اثرات جانبی مهم استاتین‌ها شامل افزایش سطح سرمی ترانس آمیناز و التهاب عضلات (Myositis) است. اگر بیمارانی که دریافت کننده‌ی استاتین هستند، همزمان جم‌فیروزیل، نیکوتیک اسید، ماکرولیت‌ها و یا سیکوزفورین و مهارکننده‌های سیتوکروم P450 همانند متوترکسات استفاده کنند، خطر التهاب عضلات افزایش می‌یابد (۸۳). اثرات

این در حالی است که آتورواستاتین و روزواستاتین مؤثرترین استاتین‌ها در کاهش تری‌گلیسیرید هستند (۹۲-۹۱). اما در مورد اثر آن‌ها بر روی HDL می‌توان گفت که سیمواستاتین با دوز روزانه‌ی ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم نسبت به آتورواستاتین با دوز روزانه‌ی ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم apo A1 و HDL را بیشتر افزایش می‌دهد. با این حال روزواستاتین هم می‌تواند HDL را ۱۰ درصد افزایش دهد (۹۳). تجویز استاتین‌ها قبل از اقدامات تهاجمی درمانی می‌تواند خطرات پس از MI را کم کند و خطر فیبریلاسیون دهلیزی (Arterial fibrillation یا AF) پس از گرفت عروق کرونر را نیز کاهش دهد (۹۴). کاهش شدید LDL توسط دوزهای قوی و بالای استاتین‌ها اثر مؤثرتری را نسبت به دوزهای پایین آن در پایین آوردن ریسک بیماری‌های کرونری دارد (۹۶-۹۵). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح High sensitivity CRP که یک واسطه‌ی التهابی است منجر به افزایش خطر کرونری می‌شود (۹۷). Ridker و همکاران تأثیر پراواستاتین بر کاهش میزان التهاب پس از سکته‌ی قلبی را بررسی کردند و نشان دادند که این دارو ۴۵ درصد

جانمی بر روی کبد شامل افزایش ۳ تا ۵ درصدی آمینو ترانسفراز است که در سه ماهه‌ی اول مصرف اتفاق می‌افتد و وابسته به دوز است. اما مهم‌ترین عارضه‌ی استاتین‌ها میوپاتی است. روند این آسیب شامل ۱۱-۲ درصد میالژی، ۵/۰ درصد میوزیت و ۱/۰ درصد رابدومیولیز است که در نهایت باعث آسیب حاد کلیه ناشی از میوگلوبینوری می‌شود. این اثرات سمی ماهیچه‌ای در بیماران حاد کلیه، بیماری انسدادی کبد و هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد. پراواستاتین و فلوواستاتین کمترین اثرات سمی عضلاتی را دارند (۱۷). مطالعات متاآنالیزی که در مورد کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته، نشان داده‌اند که استاتین‌ها سرطان ایجاد نمی‌کنند (۸۶-۸۴). بعضی مطالعات (۸۸-۸۷) اما نه همه‌ی آن‌ها (۸۹) بیان کرده‌اند که استاتین‌ها باعث کاهش آندوژن در مردان و نیز زنانی که آندوژن بالایی دارند، می‌شوند (۹۰).

بحث

آتورواستاتین و روزواستاتین مؤثرترین داروهای استاتین در کاهش LDL هستند (شکل ۱) (۱۷).



شکل ۱. مقایسه‌ی تأثیر استاتین‌ها در میزان کاهش LDL (۱۷)

میزان tPA و تجمع ماکروفاژها را در زخم‌های ایتمیای کاروتید متناسب با کاهش کلسترول کم می‌کند (۱۱۷). اثر استاتین‌ها بر تجمع پلاکت متفاوت گزارش شده است. Beigel و همکاران نشان دادند که لواستاتین باعث افزایش محتوای پلاکت و ADP می‌شود (۱۱۸) درحالی که Mayer و همکاران نشان دادند درمان بیماران با همین دارو میزان پلاکت را کاهش می‌دهد (۱۱۹). Lacoste و همکاران نشان دادند پراواستاتین باعث کاهش تجمع پلاکت می‌شود (۱۲۰) اما در مطالعه‌ای دیگر سیمواستاتین اثری بر این مورد نداشت (۱۲۱).

روزواستاتین، پراواستاتین و فلوواستاتین کمترین اثرات فارماکوکیتیک را دارند (۱۷). استفاده‌ی از روزواستاتین در بیماران مزمنی که سندرم متابولیک دارند به منظور بالا بردن HDL اثر بهتری دارد (۱۲۲). در بیمارانی که بیماری مزمن کلیه دارند آترواستاتین و فلوواستاتین توصیه می‌شود (۱۲۳-۱۲۴) و در بیماری مزمن کبد باید از دوز کم پراواستاتین استفاده کرد و اگر میزان LDL کم نشد می‌توان Bile acid sequestrant را اضافه کرد. اما در حالت حاد و پیشرفته، استاتین‌ها کتراتراندیکه هستند (۱۷). به دلیل این که سنتز کلسترول در شب اتفاق می‌افتد (۱۲۵) توصیه می‌شود که استاتین با نیمه عمر کوتاه عصر یا شب تجویز شود. برای تأیید این مسأله در مطالعاتی که سیمواستاتین (که طول اثر کوتاهی دارد) را در شب تجویز کرده اند LDL به میزان بیشتری نسبت به مطالعاتی که صبح تجویز کرده‌اند کاهش داشته است (۱۲۶-۱۲۷).

فیبرات‌ها می‌توانند تری‌گلیسرید را کم کنند و HDL را افزایش دهند، در حالی که استاتین‌ها کلسترول تام و LDL را کم می‌کنند (۱۲۸) استاتین‌ها و فیبریک اسیدها همانند جم‌فیبروزیل به دلیل اثرات مکملشان با

خطر سکتته را کم می‌کند (۹۸). اکسید شدن LDL باعث افزایش سطح آنتی‌بادی‌های ضد اکسید می‌شود و زخم‌های آترواسکلروز در دیواره‌ی عروق تجمع می‌یابد (۹۹). افزایش سطح این آنتی‌بادی‌های ضد اکسید در این بیماران ثابت شده است (۱۰۱-۱۰۰). تا به امروز پژوهشگران بر روی سه ویتامین ضد اکسیدان شامل ویتامین‌های E و C و یک آنتی‌اکسیدان سنتیک به نام probucol مطالعه کرده‌اند (۱۰۲). Salonen و همکاران نشان دادند ترکیب ویتامین E و C برای آترواسکلروز کاروتید مناسب است (۱۰۳). برخی مطالعات مشاهده‌ای تأثیر بین جذب ویتامین آنتی‌اکسیدان به عنوان مکمل رژیم غذایی و وقایع قلبی عروقی را ثابت کرده‌اند (۱۰۴-۱۰۸). مطالعات *in vitro* در انسان و حیوان نشان داد که قلوواستاتین اثرات آنتی‌اکسیدان دارد (۱۱۰-۱۰۹) و از پراکسید شدن لیپیدها جلوگیری می‌کند. سیمواستاتین و آترواستاتین نیز اثرات قوی آنتی‌اکسیدان دارند (۱۱۱-۱۱۲).

مطالعات مختلفی تأثیر متفاوت استاتین‌ها را بر روند انعقاد نشان می‌دهند. Tsuda و همکاران نشان دادند پراواستاتین سطح فیبرینوژن را برای مدت ۶ ماه کاهش داده، ولی سیمواستاتین بر روی آن اثر نداشت (۱۱۳). اما در مطالعه‌ای دیگر پراواستاتین باعث افزایش اندک فیبرینوژن شد (۱۱۴). آترواستاتین، نیز باعث افزایش این مارکر می‌شود (۱۱۵). پراواستاتین ویسکوزیته‌ی خون و پلازما را کم می‌کند و همچنین میزان مهارکننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ (Plasminogen activator inhibitor-1 یا PAI-1) را کم می‌کند ولی باعث افزایش فعال کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی (Tissue plasminogen activator یا tPA) می‌شود (۱۱۶). سیواستاتین و آترواستاتین باعث افزایش PAI-1 می‌شوند. فلوواستاتین در خرگوش‌ها

استاتین‌ها روند اکسید شدن LDL را مهار می‌کنند و همچنین به وسیله‌ی مهار مهاجرت و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف عروق فرایند آتروژنز را کاهش می‌دهند. به علاوه بیان فاکتور بافتی را کم می‌کنند که در نتیجه باعث پایداری پلاک آترواسکلروتیک شده و احتمال وقوع سندرم کرونری حاد را کاهش می‌دهند. بهبودی در روند اختلال اندوتلیوم توسط استاتین‌ها به احتمال زیاد در نتیجه‌ی افزایش NO است که باعث کاهش میزان بروز وقایع قلبی عروقی و آترواسکلروز می‌شود. لذا استفاده‌ی از استاتین‌ها علاوه بر درمان هیپرلیپیدمی می‌تواند در درمان و یا حتی پیش‌گیری مناسب آترواسکلروز و رویدادهای قلبی عروقی به کار رود.

همدیگر برای درمان هیپرلیپیدمی مخلوط به طور گسترده‌ای قابلیت کاربرد دارند (۱۲۹).

نتیجه‌گیری

در پایان می‌توان گفت که استاتین‌ها در بیماران هیپرلیپیدمیک داروهای مؤثری هستند؛ چرا که استاتین‌ها می‌توانند میزان LDL را کاهش دهند و تا حدی HDL را زیاد کنند اما تأثیر کمی بر تری‌گلیسیرید دارند. ترکیب آن‌ها با فیبرات‌ها می‌تواند اثر مفیدی بر کاهش تری‌گلیسیرید داشته باشد. آن‌ها با خاصیت آنتی‌ایسکمیک باعث بهبود خون‌رسانی شریان کرونری قلب می‌شوند و در نتیجه میزان ایسکمی سلول‌های قلبی را کم می‌کنند.

References

1. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5 Suppl): 1307S-15S.
2. Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 4-17, 939-42, 936-61, 1035-7, 1074-85.
3. Rashidi B, Mohammadi M, Mirzaei F, Badalzadeh R, Reisi P. Amlodipine treatment decreases plasma and carotid artery tissue levels of endothelin-1 in atherosclerotic rabbits. *Pathophysiology* 2011; 18(2): 137-42.
4. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999; 99(8): 993-8.
5. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(5): 1223-30.
6. Oalman MC, Malcom GT, Toca VT, Guzman MA, Strong JP. Community pathology of atherosclerosis and coronary heart disease: post mortem serum cholesterol and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1981; 113(4): 396-403.
7. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14): 915-24.
8. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem* 2002; 277(51): 49982-8.
9. Park A. Hyperlipidaemia. *Medicine* 2009; 370(9): 497-9.
10. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 421-9.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
12. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. *Am Heart J* 1983; 106(5 Pt 2): 1191-200.
13. Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha

- lipoproteinemia. *J Lab Clin Med* 1976; 88(6): 941-57.
14. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991; 353(6341): 265-7.
 15. Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation* 1996; 94(4): 713-7.
 16. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681-90.
 17. Rosenson RS, Freeman MW, Rind DM. Statins: Actions, side effects, and administration [Online]. 2011; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side/>
 18. Brown MS, Goldstein JL. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 1980; 21(5): 505-17.
 19. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1): 1-10.
 20. Conde K, Vergara-Jimenez M, Krause BR, Newton RS, Fernandez ML. Hypocholesterolemic actions of atorvastatin are associated with alterations on hepatic cholesterol metabolism and lipoprotein composition in the guinea pig. *J Lipid Res* 1996; 37(11): 2372-82.
 21. Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J Lipid Res* 1990; 31(4): 567-82.
 22. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1989; 80(5): 1313-9.
 23. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292(5519): 1160-4.
 24. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-9.
 25. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-57.
 26. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5): 1133-9.
 27. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97(15): 1440-5.
 28. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89(6): 2519-24.
 29. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 481-7.
 30. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 488-93.
 31. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994; 89(4): 1530-8.
 32. Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76(2): 122A-5A.
 33. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339(27): 1972-8.
 34. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95(2): 324-8.
 35. Van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI, Bruschke AV. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation* 1996; 94(7): 1503-5.
 36. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak.

- A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(7): 831-42.
37. Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993; 92(1): 471-8.
 38. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(8): 2805-9.
 39. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997; 80(6): 810-8.
 40. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92(2): 945-51.
 41. Aviram M, Dankner G, Cogan U, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 41(3): 229-35.
 42. Chen L, Haught WH, Yang B, Saldeen TG, Parathasarathy S, Mehta JL. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 569-75.
 43. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(8): 1521-6.
 44. Lehr HA, Seemuller J, Hubner C, Menger MD, Messmer K. Oxidized LDL-induced leukocyte/endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet-activating factor. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(7): 1013-8.
 45. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, Foster K, Hembry R, Murphy G, et al. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(18): 8154-8.
 46. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2(8669): 941-4.
 47. Dupuis J. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Atheroscler Suppl* 2001; 2(1): 9-14.
 48. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95(3): 594-9.
 49. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(2): 265-72.
 50. Rogler G, Lackner KJ, Schmitz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro. *Am J Cardiol* 1995; 76(2): 114A-6A.
 51. Negre-Aminou P, Van Vliet AK, Van Erck M, Van Thiel GC, Van Leeuwen RE, Cohen LH. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345(3): 259-68.
 52. Corsini A, Pazzucconi F, Arnaboldi L, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31(5): 773-8.
 53. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16): 1899-906.
 54. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101(9): 948-54.
 55. Laufs U, La F, V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97(12): 1129-35.
 56. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270(1): 319-24.
 57. Rosenkranz-Weiss P, Sessa WC, Milstien S, Kaufman S, Watson CA, Pober JS. Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells. Elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity. *J Clin Invest* 1994; 93(5): 2236-43.
 58. Cooke JP, Tsao PS. Arginine: a new therapy for atherosclerosis? *Circulation* 1997; 95(2): 311-2.

59. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels. In vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2): 395-402.
60. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(2): 247-51.
61. Baldassarre D, Mores N, Colli S, Pazzucconi F, Sirtori CR, Tremoli E. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(6): 684-91.
62. Mazeaud MM, Driss F, Quan Sang KH, Duranthon V, Levenson J, Simon A, et al. Biochemical and functional alterations associated with hypercholesterolemia in platelets from hypertensive patients. *Atherosclerosis* 1992; 94(2-3): 201-11.
63. Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia. Effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6): 759-64.
64. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64(4): 196-201.
65. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92(11): 3172-7.
66. Lijnen P, Celis H, Fagard R, Staessen J, Amery A. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and cationic transport systems. *J Hypertens* 1994; 12(1): 59-64.
67. Nofer JR, Tepel M, Kehrel B, Wierwille S, Walter M, Seedorf U, et al. Low-density lipoproteins inhibit the Na⁺/H⁺ antiport in human platelets. A novel mechanism enhancing platelet activity in hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95(6): 1370-7.
68. Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *Am J Hematol* 1993; 44(2): 112-6.
69. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343(6257): 425-30.
70. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(11): 1712-9.
71. Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res* 2000; 261(1): 44-51.
72. Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Chui DS, Yang SX, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000; 106(1): 15-24.
73. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495-504.
74. Nohria A, Grunert ME, Rikitake Y, Noma K, Prsic A, Ganz P, et al. Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease. *Circ Res* 2006; 99(12): 1426-32.
75. Liu PY, Chen JH, Lin LJ, Liao JK. Increased Rho kinase activity in a Taiwanese population with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(15): 1619-24.
76. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 273(37): 24266-71.
77. Seasholtz TM, Majumdar M, Kaplan DD, Brown JH. Rho and Rho kinase mediate thrombin-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis and migration. *Circ Res* 1999; 84(10): 1186-93.
78. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2351-8.
79. Ito T, Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, Takahashi M, Yamamoto K, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(2): 121-6.
80. Rikitake Y, Liao JK. Rho-kinase mediates hyperglycemia-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular endothelial cells. *Circulation* 2005; 111(24): 3261-8.
81. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116(6): 408-16.
82. Brewer HB. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92(4B): 23K-9K.
83. Regazzi MB, Iacona I, Campana C, Raddato V, Lesi C, Perani G, et al. Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy

- with cyclosporin A in transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25(4): 2732-4.
84. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
 85. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(1): 74-80.
 86. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 833-43.
 87. Dobs AS, Schrott H, Davidson MH, Bays H, Stein EA, Kush D, et al. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia. *Metabolism* 2000; 49(9): 1234-8.
 88. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol* 1997; 79(1): 38-42.
 89. Azzarito C, Boiardi L, Vergoni W, Zini M, Portioli I. Testicular function in hypercholesterolemic male patients during prolonged simvastatin treatment. *Horm Metab Res* 1996; 28(4): 193-8.
 90. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 103-8.
 91. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275(2): 128-33.
 92. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152-60.
 93. Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Ose L, Hunninghake DB, Frohlich J, Davidson MH, et al. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Am J Cardiol* 2000; 86(2): 221-3.
 94. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14): 1099-109.
 95. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
 96. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
 97. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100(19): 1958-63.
 98. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100(3): 230-5.
 99. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(4): 1372-6.
 100. Holvoet P, Perez G, Zhao Z, Brouwers E, Bernar H, Collen D. Malondialdehyde-modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2611-9.
 101. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339(8798): 883-7.
 102. Gotto AM. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(7): 1205-10.
 103. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248(5): 377-86.
 104. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1444-9.
 105. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1450-6.
 106. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the

- United States population. *Epidemiology* 1992; 3(3): 194-202.
107. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(2): 190-6.
108. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 261-6.
109. Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Suzuki T. Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999; 57(6): 697-703.
110. Yamamoto A, Hoshi K, Ichihara K. Fluvastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Pharmacol* 1998; 361(1): 143-9.
111. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165(3): 335-8.
112. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138(2): 271-80.
113. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122(2): 225-33.
114. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5): 1294-304.
115. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998; 351(9102): 569-70.
116. Dangas G, Ambrose JA, Smith DA. Treatment of hyperlipidemia with pravastatin improves the systemic hemostatic/fibrinolytic profile and decreases thrombus formation. *Eur Heart J* 1998; 19: 808.
117. Baetta R, Camera M, Comparato C, Altana C, Ezekowitz MD, Tremoli E. Fluvastatin reduces tissue factor expression and macrophage accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 692-8.
118. Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djaldetti M. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991; 31(6): 512-7.
119. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64(4): 196-201.
120. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92(11): 3172-7.
121. Lacoste L, Lam JY. Comparative effect of pravastatin and simvastatin on platelet thrombus formation in hypercholesterolemic coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2): 413.
122. Rosenson RS, Otvos JD, Hsia J. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on LDL and HDL particle concentrations in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, controlled study. *Diabetes Care* 2009; 32(6): 1087-91.
123. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111(5): 390-400.
124. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 82C-5C.
125. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1982; 23(3): 466-73.
126. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327(7418): 788.
127. Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(4): 816-26.
128. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Han SH, Kim HS, Choi IS, et al. Comparative effects of statin and fibrate on nitric oxide bioactivity and matrix metalloproteinase in hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2004; 97(2): 239-44.
129. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, Roadcap BA, Tang C, Qiu Y, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(3): 1042-51.

Atherosclerosis and Statins

Marzieh Shahrezaei¹, Inaz Rahimmanesh¹, Bahman Rashidi PhD²

Abstract

Background: According to inconsistencies in the various studies about effect of statins on atherosclerosis and issue importance, the aim of the present research was review carried out in statins and atherosclerosis. **Methods:** By the use of atherosclerosis, statins and hyperlipidemia as keywords, we searched in PubMed through 1980 until 2011.

Findings: Most studies showed the reduction of total cholesterol and Low density lipoprotein (LDL) by Statins, but there showed a little effect on increasing High density lipoprotein (HDL). In most studies mechanisms of action of statins were stabilization atherosclerotic plaques consequently inhibit oxidation, improve endothelial function by increase Nitric oxide and improvement thrombotic state by inhibiting platelet.

Conclusion: Most Of Clinical trials had shown positive effect of statin on cardiovascular disease and atherosclerosis. Therefore, using of them for treatment of hyperlipidemia could be appropriate preventive for atherosclerosis and cardiovascular accidents. Although the exact mechanism of action is not clear, there is a need for further investigation.

Keywords: Atherosclerosis, Statins, Hyperlipidemia.

¹ Student of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Department of Anatomy and Histology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Bahman Rashidi PhD, Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir