

A Review of Statins in Rheumatologic Disorders

Maryam Mobini

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 8, 2011 ; Accepted September 17, 2011)

Abstract

Statins are a group of drugs that prevent cholesterol building and reduce its concentration in blood by inhibiting the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG CoA r). There are evidences showing other properties including anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-thrombotic effects of these agents. Some anti-osteoporotic effects have recently been added to these properties. However, these drugs have some side effects that mimic rheumatologic disorders such as lupus and myopathy. In this review article, the role of statins in rheumatologic disorders is discussed.

Key words: Statin, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, osteoporosis

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(86): 312-319 (Persian).

مروری بر استاتین‌ها در بیماری‌های روماتیسمی

مریم مبینی

چکیده

استاتین‌ها با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوانزیم آردوکتاز (HMG Co A r)، از ساخت کلاسترول جلوگیری کرده و منجر به کاهش غلظت خونی آن می‌شوند. شواهدی از خواص دیگر این داروها شامل خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدان و ضد لخته وجود دارد. اخیراً اثرات ضد استوپروز نیز به این خواص اضافه گردیده است. مصرف این داروها با عوارضی همراه می‌باشند که اختلالات روماتولوژیک مانند لوپوس و میوپاتی را تقلید می‌کنند. در این مقاله مروری ما به بررسی نقش استاتین‌ها در بیماری‌های روماتیسمی می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: استاتین، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسکروز سیستمیک، استوپروز

مقدمه

و عوارض کمتری از نظر سیستم عضلانی و اعصاب مرکزی دارند، در حالی که استاتین‌های لیپوفیلیک، مانند سیموستاتین، لووستاتین و آتوروستاتین خواص پلی‌تروپیک بیشتر و عوارض جانبی بیشتری نیز دارند (۱).

اثر استاتین‌ها در سیستم ایمنی ذاتی با تأثیر بر سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی و نوتروفیل‌ها و نیز سیستم ایمنی تطبیقی با مهار ارائه آنتی ژن و پلازماسیون سلول T می‌باشد (۲،۳).

استاتین‌ها در روماتولوژی با اثرات مفید و یا مضر خود، جایگاه ویژه‌ای دارند. مکانیسم‌های احتمالی این داروها در درمان بیماری‌های روماتولوژی عبارتند از:

۱. مهار پیشرفت آترواسکلروز و بهبود پروفایل چربی خون
۲. مهار التهاب
۳. جلوگیری از استوپروز

استاتین‌ها با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوانزیم آردوکتاز (HMG Co A r)، از ساخت کلاسترول جلوگیری کرده و منجر به کاهش غلظت خونی آن می‌شوند. اولین استاتین به نام Mevastatin در سال ۱۹۷۶ در ژاپن ساخته شد ولی به دلیل ایجاد سمیت در حیوانات، در انسان استفاده نشد. در سال ۱۹۸۷ لوستاتین در آمریکا جهت استفاده در انسان معرفی و استفاده گردید. دو نسل از استاتین‌ها شامل استاتین‌های طبیعی (لوستاتین، سیموستاتین و پروستاتین) و استاتین‌های صنایعی (فلووستاتین، آتوروستاتین و روزاوستاتین) وجود دارند. استاتین‌ها، فارماکوکینتیک و قدرت پائین آورنده چربی خون و عوارض جانبی متفاوتی دارند. استاتین‌های هیدروفیل، مانند پروستاتین و فلووستاتین کمتر در غشا سلولی نفوذ می‌کنند و در نتیجه خواص پلی‌تروپیک کمتر

E-mail: mmobini50@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: خیابان امیرمازندرانی، بیمارستان امام خمینی (ره) - بخش داخلی

گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۵/۱۰ تاریخ تصویب: ۹۰/۲/۲۶

از عوارض این داروها می توان به ایجاد میوپاتی و نیز لوپوس دارویی اشاره کرد.

هدف از این مقاله مروری بر اثرات فوق در بیماری های روماتیسمی می باشد. به این منظور جستجو در سایت های Pub Med و Iran Medex در سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۱ انجام گردید و مقالات مورد نظر ارزیابی گردید.

آرتريت روماتويد و استاتين:

آرتريت روماتويد (RA¹) یک بیماری التهابی مزمن با شیوعی معادل ۱ درصد جمعیت دنیا است و با افت سریع عملکرد همراه است. داروهای تعدیل کننده سیر بیماری تاکنون به صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته اند و در سال های اخیر داروهای بیولوژیک نیز به آن اضافه گردیده اند. هزینه و عوارض جانبی بالای این داروها، مصرف گسترده آن ها را محدود کرده است و هنوز هم بیماران زیادی علی رغم مصرف داروهای فوق از فعال بودن بیماری رنج می برند. لذا نیاز به مطالعات گسترده تری جهت یافتن داروهایی با هزینه و عوارض کمتر می باشد. بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد در معرض عوارض قلبی- عروقی هستند. این ریسک، بر اساس عوامل معمول خطر ساز آترواسکلروز قابل توجه نیست و به نظر می رسد عوامل التهابی نیز در این امر نقش داشته باشند. اثر استاتین ها ممکن است ناشی از تاثیر روی پروسه های التهابی شامل مهاجرت و چسبندگی لکوسیت ها، تحریک سلول T، مسیر نیتريك اکسید، تولید رادیکال های آزاد و آکسیدانز باشد (۳). مایع سینویال در آرتريت روماتويد مشخصاتی از نظر فعال شدن هر دو سیستم ذاتی و تطبیقی را نشان می دهد و از این جهت ممکن است این داروها بر سینویوم ملتهب موثر باشند (۲). در چندین مطالعه بزرگ و کوچک اثر استاتین ها در فعالیت بیماری آرتريت روماتويد و عملکرد اندوتلیال بررسی گردید. پیشنهاد گردیده که

ممکن است استاتین ها در کاهش وقوع آرتريت روماتويد نقش داشته باشند. در یک مطالعه کوهورت وقوع بیماری در گروهی که استاتین نمی گرفتند ۵۱ درصد بیشتر از گروه تحت درمان با استاتین بود (۴). اثر استاتین ها علاوه بر فعالیت بیماری، در عوارض قلبی- عروقی نیز نشان داده شده است. به طوری که قطع استاتین ها با ۶۷ درصد افزایش در خطر سکته قلبی همراه بود (۵). بررسی روی ۳۰ بیمار در ۲ گروه ۱۵ نفره نشان داد، تجویز ۴۰ میلی گرم روزانه آتوروستاتین به مدت ۶ ماه با بهبود فاکتورهای مرتبط با التهاب و عملکرد اندوتلیال شامل دیلاتاسیون وابسته به فلو در شریان براکیال همراه بود. این مطالعه با کنترل دارونما نبود (۶). در مطالعه دیگری روی ۲۰ بیمار، اثر Ezetimibe و سیموستاتین در فعالیت بیماری و اختلال عملکرد اندوتلیال و سفتی شریانی بررسی گردید. این مطالعه به روش دو سوکور و متقاطع به مدت ۶ ماه انجام شد و نتیجه مطالعه به صورت کاهش فعالیت بیماری، میزان کلسترول و لیپوپروتین های با دانسیته پائین (LDL) و CRP بود. در هر دو گروه CRP و Disease Activity Score (DAS) با مصرف داروها کاهش معنی دار داشت (p=۰/۰۰۱). در انتها محققین به این استنتاج رسیدند که اثر ضد التهابی استاتین ها مرتبط با اثر پائین آورنده چربی خون می باشد (۷). در مطالعه دیگری بر ۶۶ بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد، ۴۰ میلی گرم آتوروستاتین روزانه و پلاسبو به مدت ۳ ماه مقایسه شدند ولی تفاوت معنی داری از نظر خشکی صبحگاهی، تعداد مفاصل دردناک و مقادیر ESR و CRP بین دارو و دارونما دیده نشد (۸). ممکن است علت این امر حجم کم نمونه و یا مدت کم مداخله باشد. یکی از بزرگ ترین و معتبرترین کارآزمایی های مربوط به اثر استاتین ها در آرتريت روماتويد مطالعه TARA² می باشد که اثر ۴۰ میلی گرم آتوروستاتین روزانه به مدت ۶ ماه را با دارونما در ۱۱۶ بیمار مقایسه نمود، که بهبود

2. Trial of Atrovastatin in Rheumatoid Arthritis

1. Rheumatoid Arthritis

بالینی براساس DAS28 در گروه آتوروستاتین ۳۱ درصد و در گروه دارونما ۱۰ درصد مشاهده گردید ($p=0/006$) و مقادیر CRP و ESR به میزان ۵۰ درصد و ۲۸ درصد کاهش یافت ($p=0/005$ ، $p=0/001$) (۲). در این مطالعه بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلیال و بیماریانی که تحت درمان داروهای پائین آورنده چربی خون بودند، وارد نشدند. سطح LDL با مصرف آتوروستاتین در مقایسه با پلاسبو به طور واضحی کاهش یافت ولی این کاهش با متغیرهای مربوط با فعالیت بیماری ارتباطی نداشت. در مجموع بر اساس شواهد موجود به نظر می‌رسد، استاتین‌ها با تأثیر بر پروسه‌های التهابی ممکن است از وقوع یا فعالیت بیماری جلوگیری کنند و عوارض قلبی بیماران را کاهش دهند. مصرف این داروها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مقاوم به درمان، بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی، بیماران واجد ریسک فاکتورهای دیگر قلبی و بیماریانی که به دلایل ریسک فاکتورهای خاص قادر به دریافت درمان کلاسیک آرتریت روماتوئید نیستند، می‌تواند کمک کننده باشد. گرچه هنوز نیاز به مطالعات بیشتری جهت یافتن موارد مناسب بیماران برای دریافت این داروها می‌باشد.

لوپوس اریتماتو منتشر و استاتین:

بیماران مبتلا به لوپوس به علل مختلفی مستعد عوارض قلبی- عروقی هستند که شامل ریسک فاکتورهای معمول، ریسک فاکتورهای مرتبط با فعالیت بیماری و سندرم آنتی فسفولیپید می‌باشد. اثر ۲۰ میلی گرم آتوروستاتین روزانه به مدت ۸ هفته بر بهبود وازودیلاتاسیون بیماران مبتلا به لوپوس نشان داده شد (۹) و همچنین آتوروستاتین در کاهش کموکین‌های القا شونده با اینترفرون و فعالیت بیماری موثر بود (۱۰). در یک بررسی در ۲۰۰ بیمار مبتلا به لوپوس، سن بالا، دیابت و نمایه توده بدن از فاکتورهای مستقل در پیش‌بینی کلسیم عروق کرونر شناخته شد ولی معیارهای

فعالیت بیماری با این فاکتور ارتباط نداشت (۱۱). در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، فلووستاتین حوادث قلبی- عروقی عمده را در بیماران مبتلا به لوپوس به میزان ۷۳/۴ درصد کاهش داد (۱۲).

در بیماران مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید، خطر آترواسکلروز تسریع یافته و ضایعات دریچه‌ای به خصوص در دریچه‌های میترال و آنورت افزایش می‌یابد (۱۳، ۱۴). سطح آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین با آنتزین صدی ناپایدار و سکت قلبی ارتباط دارد (۱۵). بنابراین بیماران لوپوس که خود به علل مختلف ناشی از التهاب و مصرف داروها در معرض عوارض عروقی هستند در صورت وجود این آنتی‌بادی‌ها ریسک بیشتری پیدا می‌کنند. از عوامل موثر در پیشگیری اولیه و ثانویه در حوادث عروقی ناشی از سندرم آنتی فسفولیپید استفاده از آسپرین و استاتین است (۱۳). با توجه به فواید استاتین‌ها در بیماری لوپوس و ریسک بالای عوارض قلبی- عروقی استفاده از این داروها منطقی به نظر می‌رسد ولی استفاده از آن‌ها باید با احتیاط بیشتری همراه باشد و در صورت ایجاد و یا تشدید علائم لوپوس در بیماری، لوپوس داروئی نیز مدنظر قرار گیرد.

اسکلروز و استاتین:

در اسکلروز منتشر، فعال شدن و یا آسیب سلول‌های اندوتلیال در عروق کوچک با هیپرپلازی انیما و ایسکمی محیطی تظاهر می‌کند. مانند سایر بیماری‌های روماتیسمی اتوایمیون، درمان با استاتین‌ها ممکن است علاوه بر کاهش لیپیدها فوایدی بر بیماری عروقی نیز داشته باشند (۱۶).

در یک بررسی بر ۱۴ بیمار مبتلا به اسکلرودرمی، ۱۰ میلی گرم آتوروستاتین روزانه به مدت ۱۲ هفته تجویز شد و سپس بیماران برای ۴ هفته پیگیری شدند. پارامترهای مربوط به پدیده رینود و فاکتورهای آنژیوژنیک در گردش و مارکرهای آسیب اندوتلیال در قبل و هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ بعد از درمان بررسی

کاهش یافت ولی سایر متغیرها کاهش واضحی نداشتند. سنتر فاکتور فون ویلبراند در سلول‌های اندوتلیال و با تحریک مدیاتورهای التهابی صورت می‌گیرد (۲۱). مطالعات فوق در حجم کم و برخی بدون گروه کنترل بودند ولی نکته جالب توجه در آن‌ها کاهش رینود و وقایع عروقی بود. از آنجائی که بیماران مبتلا به اسکرودرمی در معرض عوارض عروقی متعدد هستند، یافتن راهکار مناسب برای این عوارض بسیار ضروری است. لذا این مطالعات می‌تواند در حجم وسیع‌تر و به صورت چند مرکزی جهت بررسی اثر استاتین‌ها در اسکرودرمی مجدداً طراحی و انجام گردد.

استوپروز و استاتین:

استاتین‌ها با مکانیسمی مشابه با بیسفسونوات‌ها از تبدیل موالونیل به فارنزیل جلوگیری می‌کنند (۲۲). اثر سینرژیک استاتین و جایگزینی درمانی هورمونی (HRT¹) بر جلوگیری از شکستگی ناشی از استوپروز نشان داده شد. ولی این اثر در بیمارانی که قبلاً HRT نشده بودند و یا در حال مصرف آن نبودند دیده نشد (۲۳). در مطالعه مورد-شاهدی دیگری در زنان بالای ۶۵ سال که دچار شکستگی هیپ شده بودند مصرف استاتین به صورت مستقل از ریسک فاکتورهای مانند نژاد و دیابت و بدخیمی و ... با کاهش خطر شکستگی هیپ همراه بود. این در حالی بود که این کاهش خطر با داروهای غیر استاتینی پائین آورنده چربی خون دیده نشد (۲۴). در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی بیش از ۶۰۰۰ فرد مصرف‌کننده استاتین و مقایسه آن‌ها با گروه کنترل، طی مدت ۳/۹ سال نشان داد که شکستگی‌های بالینی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۵). در نهایت در یک متآنالیز بر روی ۲۴ مطالعه توصیفی و ۷ مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داد، استاتین‌ها با کاهش خطر شکستگی هیپ و بهبود دانسیته استخوانی در این ناحیه همراه بودند ولی این اثرات در

گردیدند. در این مطالعه متغیرهای مرتبط با رینود و مارکهای آسیب عروقی در زمان درمان با آتوروستاتین کاهش یافته بود (۱۷). در مطالعه دیگری توسط همین محقق فواید طولانی مدت آتوروستاتین بر تظاهرات عروقی بیماران مبتلا به اسکرودرمی نشان داده شده است (۱۸). این مطالعات با حجم کم و بدون کنترل پلاسبو بوده است.

در یک تحقیق دیگر، ۸۴ بیمار مبتلا به اسکرودرمی به صورت تصادفی در دو گروه به مدت ۴ ماه، تحت درمان، ۴۰ میلی گرم روزانه آتوروستاتین و یا پلاسبو قرار گرفتند و بیماران از نظر ایجاد زخم در انگشت و رینود به صورت ماهیانه ارزیابی گردیدند. تعداد زخم انگشتان و شدت رینود در گروه آتوروستاتین به صورت قابل توجهی کاهش یافت (۱۹).

به نظر می‌رسد اثر استاتین‌ها بر بهبود علایم عروقی محدود به زمان مصرف دارو باشد. این یافته حاصل بررسی ۳۳ بیمار مبتلا به اسکرودرمی است که به صورت تصادفی جهت دریافت آتوروستاتین یا پلاسبو به مدت ۶ هفته انتخاب شدند و دیلاتاسیون وابسته به فلو در شریان براکیال در آن‌ها در قبل و بعد از ۱۲ ساعت، ۱ هفته و ۶ هفته بعد از درمان ارزیابی گردید. در بیمارانی که در ابتدای مطالعه میزان دیلاتاسیون وابسته به جریان کاهش یافته بود، بهبودی واضحی در این متغیر در هفته ۱ و ۶ پس از درمان با آتوروستاتین دیده شد ولی ۳۶ ساعت پس از قطع دارو، این اثر ناپدید گردید (۲۰).

در یک بررسی دیگر روی ۱۸ بیمار مبتلا به اسکرودرمی، ۹ بیمار روی درمان با پروستاتین ۱۰ میلی گرم روزانه به مدت ۸ هفته قرار گرفتند و ۹ بیمار دیگر این درمان را دریافت نکردند. بیماران از نظر مولکول‌های چسبندگی محلول ICAM و VCAM و فاکتور فون ویلبراند و P سلکتین در دو نوبت قبل و بعد از اتمام مداخله ارزیابی شدند و مشخص گردید که در بیمارانی که پروستاتین دریافت کردند، فاکتور فون ویلبراند

1. Hormon Replacement Therapy

مجموع با توجه به عوارض عضلانی این داروها، مصرف استاتین ها در بیماران واجد ریسک فاکتورهای فوق باید با احتیاط بیشتری انجام شود.

لوپوس دارویی و استاتین:

استفاده از استاتین ها می تواند با ایجاد لوپوس دارویی همراهی داشته باشد. در یک بررسی تا سال ۲۰۰۷، ۲۸ مورد سندرم اتوایمیون گزارش گردید که ۱۰ مورد آن لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۳ مورد آن لوپوس اریتماتوی جلدی تحت حاد بود. مدت زمان تماس قبل از وقوع بیماری بین ۱ ماه تا ۶ سال بود (۳۲). آنتی بادی ضد هسته ای ANA ممکن است سال ها باقی بماند و مواردی نیز از مثبت شدن Anti-La و Anti-RO در مصرف استاتین دیده شده است (۳۵-۳۳).

خلاصه ای از مطالعات انجام شده بر بیماران مبتلا به انواع اختلالات روماتیسمی در جدول شماره ۱ آورده شده است. در حال حاضر استفاده از استاتین ها به صورت استاندارد و معمول در بیماری های روماتولوژی توصیه نمی شود و استفاده از آن ها در چهارچوب اندیکاسیون های معمول هیپرلیپیدمی می باشد. با توجه به شواهد موجود ممکن است این داروها در آینده جایگاه اصلی خود را در درمان بیماری های روماتیسمی پیدا کنند.

ناحیه ستون مهره ها معنی دار نبود (۲۶). به نظر می رسد استاتین ها در مسیری مشابه بیسفوسفونات ها بر بهبود دانسیته استخوانی و کاهش خطر شکستگی در ناحیه هیپ موثر باشد. مطالعات بیشتری در خصوص استفاده همزمان این داروها و سایر داروهای ضد استوپروز در بیماران لازم است تا اثر درمانی و تداخلات دارویی احتمالی تعیین شود.

میوپاتی ها و استاتین:

استاتین ها به عنوان ایجاد کننده میوپاتی نکروزان شناسایی شده اند. خصوصیات بالینی بیماری به صورت درد عضلانی، کرامپ و میوپاتی پروگزیمال دردناک حاد یا تحت حاد می باشد. افزایش خفیفی در CPK نیز دیده می شود (۲۷). این افزایش آنزیم می تواند بی علامت یا علامت دار باشد. این عوارض با دوز بالای استاتین، تجویز همزمان با فیبرات ها و میزان کاهش سطح LDL همراهی دارد (۲۸، ۲۹). میزان وقوع میالژی، میوپاتی و رابدومیولیز متعاقب مصرف استاتین ها به ترتیب ۱۹۰، ۵ و ۱/۶ در ۱۰۰۰۰ نفر می باشد (۲۹). خطر رابدومیولیز در بیماران با اختلال عملکرد کبد یا کلیه، هیپوتیروئیدی، دیابت و مصرف همزمان جمفیروزیل بیشتر است (۳۰). در میوپاتی های ناشی از دارو بسته به شدت درگیری نیاز به عامل ایجاد کننده و یا حتی شروع کورتیکواستروئید و ایمونوساپرسیو می باشد (۳۱، ۲۸). در

جدول شماره ۱: مطالعات مربوط به استاتین ها در روماتولوژی

مطالعه	بیماری	تعداد بیمار	نوع مداخله	مدت مطالعه	نوع مطالعه	معتبر	نتیجه
6) JEI-Barbary	آرتريت روماتويد	۳۰	تجویز آتوروستاتين	۶ ماه	کار آزمایي باليني	فعالیت بیماری و FMD*	بهبود در فعالیت بیماری و FMD
۷) Malki-Petajä	آرتريت روماتويد	۲۰	تجویز Ezetimibe و سیموستاتين	۶ ماه	کار آزمایي باليني دو سو کور و مقاطع	فعالیت بیماری، اختلال عملکرد اندوتلیال و پروفایل لیپید	کاهش التهاب با هر دو دارو
۸) دکتر ابهری	آرتريت روماتويد	۶۶	تجویز آتوروستاتين	۳ ماه	کار آزمایي باليني دو سو کور	فعالیت بیماری	عدم تفاوت معنی دار با دارونا
۲) McCarey	آرتريت روماتويد	۱۱۶	تجویز آتوروستاتين	۶ ماه	کار آزمایي باليني دو سو کور	فعالیت بیماری	بهبود در فعالیت بیماری
۴) Chodick	آرتريت روماتويد	۲۱۱، ۶۲۷	مصرف استاتين ها	۹ سال	کوهورت	وقوع آرتريت روماتويد	افزایش وقوع بیماری
۵) De Vera	آرتريت روماتويد	۴۱۰۲	قطع استاتين ها	۱۰ سال	کوهورت	سکه قلبی	افزایش سکه قلبی
۸) Ferreira	لوپوس	۶۴	تجویز آتوروستاتين	۸ هفته	کار آزمایي باليني	خطر شريان برآکيال	بهبود عملکرد اندوتلیال
۱۰) Ferreira	لوپوس	۸۴	تجویز آتوروستاتين	۸ هفته	کار آزمایي باليني	کمورکين های القا شونده با اپتروفون	کاهش کمورکين های CCL2, CCL3, CXCL9
۱۷) Kuwana	اسکلرودرمی	۱۴	تجویز آتوروستاتين	۱۲ هفته	کار آزمایي باليني open lable	پدیده رینود و مارکرهای آسیب اندوتلیال	بهبود رینود
۱۹) Abou	اسکلرودرمی	۸۴	تجویز آتوروستاتين	۴ ماه	کار آزمایي باليني دو سو کور	پدیده رینود و زخم انگشت	کاهش تعداد زخم انگشت و بهبود رینود
۲۰) Taneva	اسکلرودرمی	۳۳	تجویز آتوروستاتين	۶ هفته	کار آزمایي باليني دو سو کور	FMD	بهبود FMD
۲۱) Furukawa	اسکلرودرمی	۱۸	تجویز پراوستاتين	۸ هفته	کار آزمایي باليني open lable	VCAM, ICAM, فاکتور فون ویلراند و P سلکتین	کاهش فاکتور فون ویلراند
۲۲) Bakhireva	استوپروز	۱۰۰۱	مصرف استاتين و HRT	۵ سال	مورد-شاهدی	تعداد شکستگی ناشی از شکستگی	اثر سینترژیک با HRT
۲۴) Wang	استوپروز	۱۲۲۲	مصرف استاتين	۱۸۰ روز و ۳ سال	مورد-شاهدی	شکستگی هیپ	کاهش شکستگی هیپ
۲۵) LaCroix	استوپروز	۹۳۷۱۶	مصرف استاتين	۳۹ سال	آینده نگر	بررسی شکستگی باليني	عدم تفاوت در دانسیته یا ریسک شکستگی

*FMD: دیلاتاسیون وابسته به جریان

References

1. Beilinska A, Gluszko P. Statins- are they potentially useful in rheumatology?. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(9): 420-425.
2. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2015-2021.
3. Costenbader KH, Coblyn JS. Statin therapy in rheumatoid arthritis. *South Med J* 2005; 98(5): 534-540, quiz 541, 572.
4. Chodick G, Amital H, Shalem Y, Kokia E, Heymann AD, Porath A, et al. Persistence with statins and onset of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2010; 7(9): e1000336.
5. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011 70(6): 1020-1024.
6. El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, Hamouda HE, Wagih AA, Ismail RG. Effect of atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(2): 229-235.
7. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9): 852-858.
8. Abhari R, Mobini M, Fakhri M. The effect of atorvastatin on clinical and laboratory findings in rheumatoid arthritis. *J Iran Univ Med Sci* 2008 15(58): 7-13 (Persian).
9. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LE, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10): 1560-1565.
10. Ferreira GA, Teixeira AL, Sato EI. Atorvastatin therapy reduces interferon-regulated chemokine CXCL9 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19(8): 927-934.
11. Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1300-1306.
12. Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Abedini S, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 1060-1064.
13. Soltész P, Szekanez Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007; 6(6): 379-386.
14. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93(8): 1579-1587.
15. Ghaemian A, Nesar hosseini V, Mobini M, Ajami A. Anticardiolipin antibody in patients with ischemic events. 2002; 12(37): 62-66 (Persian).
16. Varga J, Denton CHP. Systemic sclerosis and the scleroderma spectrum disorders. *Kelley's*

- textbook of rheumatology, Firestein GS, Budd RC, Harris ED, Mc Innes IB, Ruddy Sh, Sargent JS. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p 1340.
17. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6): 1946-1951.
 18. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5): 530-535.
 19. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35(9): 1801-1808.
 20. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97(7): 1002-1006.
 21. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8): 1118-1120.
 22. Bielinska A, Gluszkko P. Statins-are they potentially useful in rheumatology?. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(9): 420-425.
 23. Bakhireva LN, Shainline MR, Carter S, Robinson S, Beaton SJ, Nawarskas JJ, et al. Synergistic effect of statins and postmenopausal hormone therapy in the prevention of skeletal fractures in elderly women. *Pharmacotherapy* 2010; 30(9): 879-887.
 24. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283(24): 3211-3216.
 25. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 97-104.
 26. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(8): 990-998.
 27. Nagaraju K, Lundberg IE. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. *Kelley's textbook of rheumatology*, Firestein GS, Budd RC, Harris ED, Mc Innes IB, Ruddy Sh, Sargent JS. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p 1374.
 28. Folzenlogen D. A case of atorvastatin combined toxic myopathy and inflammatory myositis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(5): 340-345.
 29. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(4): 401-408.
 30. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681-1690.
 31. Mobini M. Severe muscle weakness during treatment with pegylated interferon alfa for chronic hepatitis C virus infection; A rare complication. *Caspian J Intern Med* 2010; 1(3): 111-114.
 32. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(1): 17-24.
 33. Noël B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology* 2004; 208(3): 276-277.

34. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, Ha E, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2003; 139(1): 45-49.
35. Khosla R, Butman AN, Hammer DF. Simvastatin-induced lupus erythematosus. South Med J 1998; 91(9): 873-874.