

## بررسی اثر آتورواستاتین بر فعالیت بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان

دکتر آناهیتا امیرپور<sup>\*</sup>، دکتر لیلا مسنی<sup>۱</sup>، دکتر محبوبه صادقی<sup>۲</sup>، دکتر امیرامحمد نصیری<sup>۳</sup>، دکتر (زینت) ابوالقاسمی<sup>۳</sup>

۱. استادیار، گروه روماتولوژی، بیمارستان امام حسین<sup>(۴)</sup>، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دستیار، گروه داخلی، بیمارستان امام حسین<sup>(۴)</sup>، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. استادیار، گروه نفروЛОژی، بیمارستان امام حسین<sup>(۴)</sup>، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** استاتین‌ها علاوه بر تغییر در متابولیزم چربی، قادر به تغییر در فرآیند التهاب هستند. این تحقیق به منظور تعیین اثر آتورواستاتین (Atorvastatin) بر کنترل فعالیت بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان (AS) در بیماران سرپایی مبتلا به نوع فعال این بیماری مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین<sup>(۴)</sup> در سال‌های ۱۳۸۶ الی ۱۳۸۷ انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد، روی ۲۰ بیمار مبتلا به بیماری فعال AS انجام شد. بیماران، علاوه بر ادامه داروی مصرفي قبلی، تحت درمان با آتورواستاتین به میزان ۲۰ میلی گرم روزانه به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. در ابتدا و انتهای مطالعه، آزمایش‌های ESR، CRP، کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، LDL و ارزیابی بالینی از نظر معیارهای BASDAI و BASMI، ارزیابی کلی بیمار از فعالیت بیماری خود، درد بیمار، خشکی صحبت‌گاهی، BASFI، اتساع قفسه سینه، شوبر اصلاح شده و فاصله اکسیپوت تا دیوار از بیماران به عمل آمد و تغییرات آنها مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بعد از درمان با آتورواستاتین، معیارهای بالینی، BASDAI (۰/۰/۰/۱<<sup>p</sup><۰/۰/۰)، ارزیابی کلی بیمار از فعالیت بیماری خود (۰/۰/۵<<sup>p</sup><۰/۰/۰)، درد ستون فقرات (۰/۰/۰/۶<<sup>p</sup><۰/۰/۰/۴)، خشکی صحبت‌گاهی (۰/۰/۰/۳<<sup>p</sup><۰/۰/۰/۴) و شوبر اصلاح شده (۰/۰/۰/۴<<sup>p</sup><۰/۰/۰/۴) بهبودی قابل توجهی داشتند. ۴۵٪ واحد بهبودی با معیار ASAS20 بودند.

**نتیجه‌گیری:** درمان با آتورواستاتین در بیماران مبتلا به بیماری فعال AS، می‌تواند باعث بهبودی قابل توجه در عالیم بیمار و کاهش فعالیت بیماری شود. از آنجا که مطالعه حاضر در برگیرنده دوره پیگیری پس از قطع درمان نبوده است، مطالعات تکمیلی با بررسی دوره پیگیری پس از قطع آتورواستاتین و بررسی تجربی کامل پیشنهاد می‌گردد.

### وازگان کلیدی: استاتین، آتورواستاتین، اسپوندیلیت انکیلوزان، فعالیت بیماری

### مقدمه

disease-modifying anti-rheumatic drugs تحت عنوان (DMARDs) مانند سولفاسالازین و متوترکسات بر روی بیماری AS کمتر از سایر بیماری‌های روماتولوژیک مانند آرتیت روماتویید می‌باشد<sup>(۴)</sup>. مطالعات نشان داده است که بهترین اثر سولفاسالازین، در بیماران مبتلا به AS با درگیری مفاصل محیطی می‌باشد و در آن دسته از بیمارانی که فقط درگیری سیستم اسکلتی محوری دارند، کم‌اثر یا بی‌اثر است<sup>(۵)</sup>؛ در حالی که میزان درگیری مفاصل محیطی در AS<sup>(۶)</sup>، در نسبت بالایی از می‌باشد<sup>(۷)</sup>. اخیراً نشان داده شده که در نسبت بالایی از بیماران مبتلا به AS، درمان با بلوکرهای TNF- $\alpha$  مثل Infliximab و Etanercept باعث بهبود فعالیت بیماری آنها می‌شود<sup>(۸)</sup>. با این حال، این درمان در حدود ۳۰٪ از بیماران مؤثر نبوده است. در ضمن این داروها، بسیار گران قیمت هستند و مصرف آنها با عوارض شدیدی مانند عفونت‌های

اسپوندیلیت انکیلوزان (AS)، بیماری التهابی مزمن و مرتب با HLA-B27، با علت ناشناخته می‌باشد<sup>(۱)</sup>. این بیماری، سیستم اسکلتی محوری را در بالغین جوان با تظاهرات بالینی درد پشت، سفتی پیشرونده ستون فقرات درگیر می‌کند<sup>(۲)</sup>. معیار سنجش فعالیت بیماری AS، پرسشنامه bath ankylosing spondylitis disease activity index؛ است و بیماری فعال AS، با  $\geq 4$  BASDAI مشخص می‌شود<sup>(۳)</sup>. انتخاب‌های درمانی برای بیماران AS محدود است. اساس درمان، داروهای ضد التهابی غیراستروبوییدی (NSAIDs) و فیزیوتراپی می‌باشد. تأثیر داروهای خط دوم

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر آناهیتا امیرپور؛ تهران، خیابان شهید مدنی، بیمارستان امام حسین (ع)، بخش داخلی؛ پست الکترونیک: ana.amirpour@gmail.com

دریافت سولفاسالازین با مدت زمان کافی برای اثردهی (بیش از چهار ماه) و عدم دریافت متوترکسات با مدت زمان کافی برای اثردهی (بیش از سه ماه). بیمارانی که دارای  $\geq 4$  BASDAI بودند پس از رد موارد خروج، وارد مطالعه شدند. در ابتدا و انتهای مطالعه، آزمایش‌های سرعت رسوب گلbulوی های قرمز (ESR)، تست نیمه کمی پروتئین واکنشگر C (CRP)، کلسترون توتال، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) و ارزیابی بالینی از نظر BASFI، BASDAI، (bath ankylosing spondylitis functional index) کلی بیمار از فعالیت بیماری خود (global patient assessment)، درد ستون فقرات، خشکی صبحگاهی، bath ankylosing spondylitis (BASMI) تحرك ستون فقرات، (metrology index)، اتساع قفسه سینه، شوبر اصلاح شده و فاصله اکسیپوت تا دیوار به عمل آمد. در انتهای مطالعه، معیار assessment in ankylosing ASAS-20 (ASAS-20) بهبودی ۲۰ (spondylitis-20) محاسبه شد. تمام بیماران فرم رضایت‌نامه آگاهانه کتبی را امضا نمودند. میانگین‌های قبل و بعد از درمان با استفاده از paired t-test و یا ویلکاکسون با فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد قضاوت آماری قرار گرفت. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۱ بیمار مبتلا به AS فعال مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه، یک نفر به علت ابتلا به عارضه جانبی ناشی از استاتین به شکل حساسیت پوستی و خارش و عدم تمایل به ادامه مصرف دارو، از مطالعه حذف گردید. ۲۰ بیمار دیگر، تا پایان بررسی، داروی آتورواستاتین را مصرف کردند و دچار عارضه دارویی نشدند. هیچکدام از بیماران در طی مطالعه تزریق داخل مفصلی یا اطراف مفصلی و یا داخل عضلانی کورتیکوسترویید نداشتند.

بیماران مورد مطالعه، ۱۶ نفر (۸۰٪) مرد و ۴ نفر (۲۰٪) زن بودند که میانگین سنی آنها  $36.6 \pm 15.12$  سال بوده و در دامنه سنی ۱۹ تا ۷۶ سال قرار داشتند. ۸۰٪ افراد HLA-B27+ بودند. طول مدت بیماری،  $7.75 \pm 5.8$  سال (حداقل ۱ و حداکثر ۲۰) سال بود. تمامی بیماران، تحت درمان با NSAIDs بودند. نوع NSAID مصرفی، در ۵۵٪ ایندوماتاسین، ۲۵٪ ناپروکسن و ۲۰٪ دیکلوفناک بود. ۱۵٪ بیماران تحت درمان با متوترکسات و ۴۵٪ تحت درمان با سولفاسالازین بودند. ۴ بیمار (۲۰٪) دارای مفصل متورم و

فرصت‌طلب همراه می‌باشد (۸). در مطالعات گسترده‌انجام شده، نقش استاتین‌ها در کاهش مرگ و میر قلبی-عروقی به تأیید رسیده است (۹ و ۱۰). این تأثیر تا حدودی ناشی از تغییر متابولیزم چربی و یا مکانیسم غیر وابسته به چربی، تحت عنوان Pleiotropic Effect می‌باشد (۱۱-۱۳). متعاقب کشف تأثیر استاتین‌ها بر عملکرد سلول‌های التهابی و سیستم ایمنی، مطالعات زیادی برای بررسی این اثر استاتین‌ها بر بیماری‌های اتوایمیون انجام شده است (۱۴). این مطالعات مخصوصاً در مورد تأثیر استاتین‌بر بیماری آرتیتیروماتویید، فراوان می‌باشد که در همگی آنها، به اشکال مختلف، سودمندی استاتین به تأیید رسیده است (۱۵-۱۷). اما در مورد بیماری AS، مطالعات محدودی صورت گرفته است. یکی از این مطالعات توسط Van Denderen و همکاران در بیماران مبتلا به AS انجام شد و نشان داده شد که درمان با Rosuvastatin منجر به بهترشدن فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به AS فعال به همراه کاهش قابل توجه در واکنش‌گرهای فاز حاد التهاب (acute phase reactants) می‌شود (۱۸).

با توجه به این که انتخاب‌های درمانی در بیماری AS محدود می‌باشند و استاتین‌ها دارای اثر مفید بر بیماری‌های خودایمنی بوده و عوارض جانبی کمی دارند، این تحقیق به منظور تعیین اثر آتورواستاتین بر کنترل فعالیت بیماری AS در مراجعین به بیمارستان امام حسین<sup>(ع)</sup> در سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۷ انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام شد. کلیه بیماران سرپایی مبتلا به AS فعال، وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیصی برای AS، معیارهای تشخیصی اصلاح شده نیویورک (۱۹۸۴) بود (۱). بیماران، علاوه بر ادامه درمان‌های قبلی، تحت درمان با آتورواستاتین به میزان ۲۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. معیار سنجش فعال بودن بیماری،  $\geq 4$  BASDAI بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: غیرفعال بودن بیماری، سابقه بروز عارضه دارویی به دنبال مصرف استاتین‌ها، مصرف اخیر داروهای کاهنده چربی، دریافت اخیر داروهای بیولوژیک، خانم‌های باردار یا شیرده، حوادث قلبی-عروقی در طی سه ماه قبل از شروع مطالعه، سابقه شکستگی ستون فقرات، تزریق اینترا آرتیکولار و یا پری آرتیکولار در طی یک ماه اخیر، عدم دریافت NSAIDs با دوز ماقزیم یا حداکثر دوز قابل تحمل و به مدت زمان کافی برای اثردهی (بیش از سه ماه)، عدم

فقرات، بعد از درمان بهبودی معنی‌داری داشتند. میزان کاهش میانگین CRP،  $0/3$  بود که از لحاظ آماری، تغییرات مرزی نشان می‌دهد ( $p < 0/06$ ). کاهش بارزی در میزان کلسترول توتال، LDL و تری‌گلیسرید بعد از درمان حاصل شد (جدول ۱).

در نهایت از لحاظ آماری تغییرات معنی‌داری در BASFI، اتساع قفسه سینه، فاصله اکسیپوت تا دیوار، تعداد مفاصل درگیر محیطی، ESR و HDL حاصل نشد (جدول ۱)

دردناک بودند. در انتهای مطالعه،  $9/45$  بیمار (۴۵٪) واجد بهبودی با معیار ASAS20 بودند. بعد از درمان، متوسط BASDAI به طور معنی‌داری، به میزان  $0/695$  کاهش یافت ( $p < 0/001$ ). بعد از درمان، درد بیمار نیز به طور معنی‌داری به میزان  $1/05$  کاهش یافت ( $p < 0/006$ ). میانگین ارزیابی کلی بیمار از فعالیت بیماری خود بعد از درمان به میزان  $0/92$  کاهش یافت و این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). میانگین کاهش خشکی صبحگاهی بعد از درمان،  $0/72$  بود و از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/03$ ). معیارهای BASMI و شوبر اصلاح‌شده، از میان معیارهای اندازه‌گیری تحرک ستون

جدول ۱- میزان شاخص‌های مورد بررسی بر حسب قبل و بعد از درمان در مبتلایان به اسیوندیلیت انکیلوزان

متغیر	مراحل				
	قبل از درمان	بعد از درمان	نتیجه آزمون	تغییرات	پیش از آزمون
BASFI	$3/85 \pm 2/08$	$3/49 \pm 1/65$	$0/36 \pm 1/43$	$p < 0/3$	
BASDAI	$5/23 \pm 1/39$	$4/54 \pm 1/58$	$0/69 \pm 0/83$	$p < 0/001$	
ارزیابی بیمار از خود	$5/40 \pm 1/84$	$4/47 \pm 1/60$	$0/92 \pm 1/92$	$p < 0/5$	
درد بیمار	$5/27 \pm 1/88$	$4/22 \pm 1/65$	$1/05 \pm 1/51$	$p < 0/006$	
خشکی صبحگاهی	$4/65 \pm 2/23$	$3/92 \pm 2/47$	$0/72 \pm 0/95$	$p < 0/003$	
فاصله اکسیپوت تا دیوار	$4/7 \pm 6/62$	$4/60 \pm 6/47$	$0/1 \pm 0/34$	$p < 0/3$	
شوبر تصحیح شده (cm)	$13/245 \pm 1/71$	$12/67 \pm 1/64$	$-0/42 \pm 0/811$	$p < 0/04$	
اتساع قفسه سینه (cm)	$4/05 \pm 1/33$	$4/17 \pm 1/24$	$-0/12 \pm 0/64$	$p < 0/4$	
(cm) BASMI	$11/63 \pm 5/06$	$12/91 \pm 5/08$	$-1/27 \pm 2/56$	$p < 0/04$	
تعداد مفاصل متورم (۴۴ مفصل)	$0/25 \pm 0/55$	$0/15 \pm 0/36$	$0/1 \pm 0/3$	$p < 0/2$	
ESR (mm/h)	$28/85 \pm 26/35$	$29/10 \pm 27/76$	$-0/25 \pm 1/02$	$p < 1$	
CRP بر اساس (+/-)	$1/20 \pm 1/19$	$0/90 \pm 0/85$	$0/3 \pm 0/65$	$p < 0/06$	
Cholesterol (mg/dl)	$160/95 \pm 40/70$	$129/70 \pm 30/15$	$21/25 \pm 22/41$	$p < 0/001$	
HDL (mg/dl)	$47/05 \pm 9/93$	$46/80 \pm 11/38$	$0/25 \pm 1/095$	$p < 1$	
LDL (mg/dl)	$95/90 \pm 31/28$	$76/20 \pm 22/84$	$19/70 \pm 18/67$	$p < 0/001$	
TG (mg/dl)	$96/75 \pm 40/17$	$86/80 \pm 29/25$	$9/95 \pm 14/99$	$p < 0/009$	

نکته اشاره شده است که فعالیت بیماری AS به عنوان وجود التهاب در نظر گرفته می‌شود، اما سطح سرمی واکنش‌گرهای فاز حاد در AS مشابه سایر معیارهای فعالیت بیماری تغییر نمی‌کند (۱۹ و ۲۰)، با توجه به این مطلب می‌توان نتیجه گرفت عدم تغییر در سطح سرمی ESR و CRP بعد از درمان در مطالعه حاضر، به منزله عدم تغییر فعالیت بیماری نمی‌باشد. در مطالعه آقای Van Denderen و همکاران، برای بررسی اثر استاتین‌بر بیماری AS، Rosuvastatin به مدت ۱۲ هفته به میزان  $20$  میلی‌گرم روزانه تجویز شد و به مدت ۱۲ هفته بدون درمان پیگیری شد. در پایان هفتۀ  $12$ ، BASDAI، سطح سرمی CRP، بعد از درمان کاهش یافت؛ اما این کاهش بیمار، بهتر شده است و بهبودی BASDAI، و درد در فاز پیگیری به طور ثابت ادامه داشته است (۱۸). تغییرات بهبودی در موارد فوق از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده، اما در

## بحث

بعد از درمان با آتورواستاتین،  $45\%$  بیماران واجد معیار بهبودی ASAS-20 بودند و در معیارهای بالینی BASDAI درد ستون فقرات، ارزیابی کلی بیمار از خود و خشکی صبحگاهی، بهبود قابل ملاحظه‌ای حاصل شد. از متغیرهای تحرک ستون فقرات، شوبر تصحیح شده و BASMI بهبودی داشتند. عدم مشاهده بهبودی در  $2$  تا از  $4$  معیار ارزیابی تحرک ستون فقرات ممکن است به علت وجود نواحی استخوانی شده در ستون فقرات ناشی از بیماری طول‌کشیده باشد.

سطح سرمی CRP، بعد از درمان کاهش یافت؛ اما این کاهش از لحاظ آماری مرزی بود و ESR، تغییرات معنی‌دار آماری نداشت. در مورد فعالیت بیماری AS در بعضی منابع به این

بیماران مبتلا به AS از طریق تأثیر مستقیم بر متابولیزم لیپوپروتئین و اثرات مفید آن در کنترل فرآیند التهابی حاصل از بیماری زمینه‌ای گردد. البته برای اثبات این موضوع، مطالعات وسیع و طولانی مدت لازم می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد در بیماران مورد بررسی، آتورواستاتین قادر به کاهش قابل توجه در فعالیت بیماری AS بود. همچنین این دارو ممکن است علاوه بر تغییر در فعالیت سیستم ایمنی، نقش محافظت‌کنندگی قلبی عروقی نیز داشته باشد.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله نداشتن گروه کنترل، تک مرکزی بودن مطالعه و نداشتن فاز پیگیری پس از قطع آتورواستاتین می‌باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات تكمیلی به همراه بررسی دوره پیگیری پس از قطع آتورواستاتین انجام شود.

### تشکر و قدردانی

از جناب آقای مهندس ولائی به لحاظ کمک‌های بی‌دریغ ایشان برای ویرایش و ارایه بهتر این مقاله سپاسگزاری می‌گردد.

### REFERENCES

1. Edward D, Harris, Ralph C. Budd Kelley's text book of Rheumatology. Book on CD-ROM. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elisevier Saundar's; 2008, 1125-41.
2. Brophy S, Mac Kay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. J Rheumatol 2002;29(6):1236-43.
3. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2006;32(1):9-44.
4. Scalapino KJ, Davis JC Jr. The treatment ankylosing spondylitis. Clin Exp Med 2003;2(4):159-65.
5. Clegg Do, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr Comparison of Sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis: a department of veterans affairs cooperative study. Arthritis Rheum 1996;39(12):2004-12.
6. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: A randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 2004;31(8):1568-74.
7. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Jamson JL, Longo Dan L, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-hill, Medical Publishing Division; 2008; p.2019-119.
8. Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyl arthropathies- the current state. Rheumatology (Oxford) 2004;43(9):1072-84.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Prevention of coronary and stroke events with Atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipids Lowering Arms (ASCOT-LLA): A multi centre randomized controlled trial. Lancet 2003;361(9364):1149-58.
10. Prevention of cardiovascular event 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 Ischemic Disease (LIPID) study group. N Engl J Med 1998;339(8):1349-57.

مطالعه حاضر، تغییرات BASDAI، درد ستون فقرات، ارزیابی کلی بیمار از خود و خشکی صبحگاهی، به سمت بهبدی، معنی‌دار بوده است.

در مطالعه آقای Van Denderen و همکارانش، کاهش فاکتورهای التهابی ESR و CRP بعد از هفتۀ دوازدهم مشاهده شد. در مطالعه حاضر نیز فاکتور التهابی CRP بعد از اتمام درمان در هفتۀ دوازدهم کاهش یافت، اما این کاهش از لحاظ آماری مرزی بود و تغییری در ESR دیده نشد. در مجموع، تمام نتایج فوق می‌تواند نشان‌دهنده توانایی آتورواستاتین در کنترل فعالیت بیماری به همراه کاهش التهاب در این بیماران باشد.

در پایان مطالعه، کاهش بارزی در میزان کلسترول توتال و LDL و تری‌گلیسرید حاصل شد. HDL در پایان هفتۀ ۱۲ تغییر قابل توجهی نداشت. در مطالعه آقای Van Denderen و همکاران وی نیز HDL تغییرات معنی‌داری نداشته است (۱۸). در بعضی مطالعات نشان داده شده است که بیماری فعال AS با کاهش HDL همراهی دارد (۲۱)، اما در مطالعه ما این ارتباط نشان داده نشد. در بیماران مبتلا به AS، ریسک همراهی بیماری قلبی- عروقی بالا می‌باشد. با توجه به کاهش تری‌گلیسرید و LDL می‌توان نتیجه گرفت که به کارگیری استاتین‌ها ممکن است منجر به محافظت قلبی- عروقی در

11. Shovman O, Levi Y, Gilburd B, Shoenfeld Y. Anti inflammatory and immunomodulatory properties of statins. *Immunol Res* 2002;25(3):271-85.
12. Palinski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effect of statins on plaque rupture. *Arterioscler thromb vasc Biol* 2002;22(11):1745-50.
13. Halcox JPJ, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004;109(21) (suppl 1):1142-8.
14. Gurevich VS, Shovman O, Slutsky L, Meroni PL, Shoenfeld Y. Statins and autoimmune disease. *Auto immune Rev* 2005;4(3):123-9.
15. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): Double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-21.
16. Abud-Mendoza C, Dela Fuente H, Cuevas-Orta E. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic disease: A preliminary study. *Lupus* 2003;12(8): 607-11.
17. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1571-5.
18. Van Denderen JC, Peters MJL, Van Halm VP, Van Der Host-BBruinsma JE, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):695-60.
19. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk Dougados M, de Vlam K. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheum* 1999;26(4):980-4.
20. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheum* 1999;26(4):966-70.
21. Van Halm VP, Van Denderen JC, Peters MJL, J W R Twisk, M van der Paardt, I E van der Horst-Bruinsma, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1473-77.