

University of Mosul
College of Medicine



**The Role of Atorvastatin in the Management of
Patients with Multiple Sclerosis**

Farah Waleed Mahmood

M.Sc. Thesis
In Pharmacology

Supervised by
Assist. Prof.
Dr. Shamil Hashim AL-Neaimy

2014 A.D.

1435 A.H.

Summary

The aim of this study was to compare the concentrations of some cytokines and inflammatory markers [interleukin (IL)- 2, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)] between relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and healthy individuals, and to evaluate the effect of 3 months use of atorvastatin versus placebo on the concentrations of the above parameters, the clinical disability measured by expanded disability status scale (EDSS), serum lipid profile, some liver enzymes (aminotransferases) and creatine kinase (CK) levels in these patients.

A randomized clinical trial (RCT), open-labeled design was adopted. One-hundred patients, age range between 15-50 years complaining from RRMS on interferon beta-1b treatment were recruited in this study: They were divided randomly into 2 equal groups. The first group consisted of fifty patients started to receive atorvastatin 20mg twice daily in addition to their usual interferon beta-1b (IFN β - 1b) treatment. The second group consisted of fifty patients started to receive placebo capsules twice daily in addition to their usual IFN β - 1b treatment.

The study parameters of both patient groups were measured before taking therapy and compared with a control group consisted of 50 apparently healthy subjects; and then measured after three months of using therapy (atorvastatin or placebo). EDSS was calculated for each patient at the beginning of the study prior to start taking any drug and after 3 months after using drug.

The results indicated a significant rise in the mean serum IL-2 , TNF- α , CRP and ESR levels in the two MS patients groups in comparison with control group.

There was a significant decrease in serum IL-2 , TNF- α , ESR and CRP concentrations after three months use of atorvastatin with a non-significant difference in the mean concentrations of these parameters in the placebo group.

There was a significant decrease in the EDSS after three months of therapy with atorvastatin with a non-significant difference in the above score with placebo.

There was a significant decrease in TC, TG and LDL-c and non-significant difference for HDL-c and AI after three months of therapy with atorvastatin; with a non-significant differences on TC, TG, HDL-c, LDL-c and AI after three months of therapy with placebo.

Both MS groups produced a non-significant difference in GOT, GPT and CK after three months of therapy (with atorvastatin or placebo).

In conclusion: MS is associated with increase of some cytokines and inflammatory markers. The addition of atorvastatin to interferon beta for three months has beneficial effects on concentrations of these cytokines and inflammatory markers. The addition of atorvastatin produces superior effects on the EDSS and serum lipid profile parameters as compared to placebo effect. There were no adverse events related to neither hepatic function nor musculoskeletal safety reported with the use of atorvastatin.

The aim of this study was to compare the concentrations of some cytokines between multiple sclerosis patients and healthy individuals, and to evaluate the effect of 3 months use of atorvastatin on the concentrations of cytokines, the clinical disability measured by expanded disability status scale, serum lipid profile, aminotransferases and creatine kinase levels in these patients. Randomized clinical trial, open-labeled design was adopted. One-hundred multiple sclerosis patients were recruited in this study: They were divided randomly into 2 equal groups. The first group started to receive atorvastatin 20mg twice daily. The second group started to receive placebo capsules twice daily. The study parameters of both patient groups were measured before taking therapy and compared with a control group consisted of 50 apparently healthy subjects; and then measured after three months of using therapy. EDSS was calculated for each patient at the beginning of the study and after 3 months after using drug. **The results** indicated a significant rise in the mean cytokines levels in the two MS patients groups in comparison with control group. There was a significant decrease in cytokines concentrations after three months use of atorvastatin with a non-significant difference in the placebo group. There was a significant decrease in the EDSS after three months of therapy with atorvastatin with a non-significant difference in the above score with placebo. There was a significant decrease in TC, TG and LDL-c and non-significant difference for HDL-c and AI after three months of therapy with atorvastatin; with a non-significant differences on TC, TG, HDL-c, LDL-c and AI after three months of therapy with placebo. Both MS groups produced a non-significant difference in GOT, GPT and CK after three months of therapy (with atorvastatin or placebo).



جامعة الموصل
كلية الطب

دور الاتورفاستاتين في علاج مرضى تصلب الأعصاب المتعدد

فرح وليد محمود

رسالة ماجستير علوم

في

علم الأدوية

إشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور شامل هاشم الأنعيمي

٢٠١٤ ميلادي

١٤٣٥ هجري

الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية إلى مقارنة تراكيز بعض السيتوكينات ودلائل الالتهاب (إنترلوكين-٢, عامل نخر الورم الفا, البروتين التفاعلي نوع ج, سرعة تثفل الكريات الحمر) بين مرضى تصلب الأعصاب المتعدد الناكس المتراجع والأشخاص الأصحاء, والى تقييم تأثير اتورفستاتين ولمدة ٣ شهور مقابل العلاج الكاذب على تراكيز السيتوكينات ودلائل الالتهاب المذكورة اعلاه, الاعاقة السريرية مقاسة باستخدام المقياس الموسع للاعاقه, صورة الشحوم في مصل الدم وبعض إنزيمات الكبد (ناقلات الأمين) و كيناز الكرياتينين لدى هؤلاء المرضى.

تم اعتماد محاولة عشوائية ضابطة وتم إشراك مائة مريض تراوحت أعمارهم بين ١٥- ٥٠ سنة ويعانون من تصلب الأعصاب المتعدد الناكس المتراجع وفي طور الرجوع ويتعاطون انترفيرون بيتا تحت الجلد بجرعة ٢٥٠ ميكروغرام بين يوم واخر. تم تقسيم المرضى عشوائيا إلى مجموعتين متساويتين ضمت كل واحدة ٥٠ مريضا, استلم المرضى في المجموعة الأولى اتورفستاتين بجرعة ٢٠ ملغم مرتين يوميا واستلم المرضى في المجموعة الثانية الدواء الكاذب على شكل كبسولة تحتوي على مسحوق الكلوكوز مرتين يوميا بالإضافة إلى علاجهم الرئيسي من انترفيرون بيتا.

معايير الدراسة لكلا مجموعتي المرضى تم قياسها قبل البدء باستخدام اي علاج وتم مقارنتها مع مجموعة سيطرة مؤلفة من ٥٠ شخص اصحاء ظاهريا. ومن ثم قيست مرة اخرى بعد ثلاث اشهر من استخدام العلاج (اتورفستاتين او العلاج الكاذب). تم حساب المقياس الموسع للاعاقه للمرضى في كلا المجموعتين قبل استخدام العلاج وبعد ٣ اشهر من استخدام العلاج (اتورفستاتين او العلاج الكاذب).

اشارت النتائج الى ارتفاع معنوي في معدل مستوى إنترلوكين-٢, عامل نخر الورم الفا, البروتين التفاعلي نوع ج, سرعة تثفل الكريات الحمر في مصل الدم لدى مرضى تصلب الاعصاب قبل العلاج بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

بمقارنة معدل تراكيز مستوى إنترلوكين-٢, عامل نخر الورم الفا, البروتين التفاعلي نوع ج, سرعة تثفل الكريات الحمر لدى مرضى تصلب الأعصاب المتعدد قبل وبعد العلاج, كان هنالك انخفاضا معنويا في مستوى إنترلوكين-٢, عامل نخر الورم الفا, البروتين التفاعلي نوع ج وسرعة تثفل الكريات الحمر بعد ٣ شهور من استعمال انترفيرون و اتورفستاتين مع فرق غير معنوي في معدل تراكيز المعايير اعلاه في مجموعة انترفيرون والدواء الكاذب.

كان هنالك انخفاضاً معنوياً في المقياس الموسع للاعاقة بعد ٣ شهور من علاج اتورفستاتين مع انخفاض غير معنوي في المقياس أعلاه لدى مجموعة الدواء الكاذب. بمقارنة تراكيز الكولسترول الكلي، الدهون الواطئة الكثافة، الدهون العالية الكثافة، الشحوم الثلاثية، مؤشر تصلب الشرايين لدى مرضى تصلب الأعصاب المتعدد قبل وبعد العلاج، كان هنالك انخفاضاً معنوياً في معدل تراكيز الكولسترول الكلي، الدهون الواطئة الكثافة، الشحوم الثلاثية مع انخفاض غير معنوي في معدل تراكيز الدهون عالية الكثافة ومؤشر تصلب الشرايين بعد ٣ شهور من استعمال اتورفستاتين؛ مع فرق غير معنوي في معدل تراكيز الكولسترول الكلي، الدهون الواطئة الكثافة، الدهون العالية الكثافة، الشحوم الثلاثية، مؤشر تصلب الشرايين في مجموعة الدواء الكاذب.

بمقارنة معدل تراكيز ناقلة امين الغلوتاميك للاكسالواسيتيك، ناقلة امين الغلوتاميك للبيروفيك، كيناز الكرياتينين لدى مرضى تصلب الأعصاب المتعدد قبل وبعد العلاج، أظهرت كلا المجموعتين انخفاضاً غير معنوي في معدل تراكيز المعايير أعلاه بعد ثلاث اشهر من العلاج.

استنتجت الدراسة إلى أن مرضى تصلب الاعصاب المتعدد لديهم مستويات عالية من السيتوكينات ودلائل الالتهاب. وان استعمال اتورفستاتين بالاضافة الى الانترفيرون بيتا لمدة ٣ اشهر لديه تأثيرات مفيدة على تراكيز هذه السيتوكينات ودلائل الالتهاب. إن لإضافة اتورفستاتين تأثير أفضل على المقياس الموسع للاعاقة وصورة الشحوم في مصل الدم بالمقارنة مع الدواء الكاذب. لم يكن هنالك أية أعراض جانبية على وظائف الكبد أو العضلات الهيكلية نتيجة استعمال اتورفستاتين.