

مقایسه اثربخشی سه داروی رزوستاتین، اتورواستاتین و سیموستاتین بر روی لیپیدهای چربی با استفاده از متآنالیز شبکه‌ای: یک مطالعه متآنالیز

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۲۹ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۴ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

آسو یزدانی^۱، حامد توان^۲، کورش سایه‌میری^{۱*}

۱- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۲- گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی و عروقی اولین علت مرگ‌ومیر در جهان می‌باشد. نقش لیپیدهای چربی به‌عنوان یک عامل خطرزا در بیماری‌های قلبی و عروقی غیرقابل انکار است. استاتین‌ها مهمترین داروها در جهت کاهش لیپیدهای چربی می‌باشند. هدف از این تحقیق مقایسه اثربخشی سه داروی رزوستاتین، اتورواستاتین و سیموستاتین بر روی لیپیدهای چربی با استفاده از متآنالیز شبکه‌ای می‌باشد.

روش بررسی: نوع مطالعه این تحقیق مروری منظم و متآنالیز شبکه‌ای بود. جستجو از بین پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct، PubMed، Scopus، Cochrane library، Magiran، SID، Google Scholar و انجام شد. بازه زمانی جستجوی مقالات از سال ۱۳۸۰ تا خرداد ۱۴۰۳ بود. تمام مقالات مرتبط که به زبان انگلیسی یا فارسی چاپ شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات با روش متآنالیز کلاسیک و شبکه‌ای آنالیز شدند.

یافته‌ها: از ۶۱ مقاله‌ای که وارد متآنالیز شبکه‌ای شدند، نتایج نشان داد، اثر داروهای اتورواستاتین، رزوستاتین و سیموستاتین با دارونما بر لیپیدهای چربی معنادار بود ($P < 0/001$) ولی تفاوت معناداری بین سه داروی اتورواستاتین، رزوستاتین و سیموستاتین بر کاهش (low-density lipoprotein, LDL) وجود نداشت. رتبه تجمعی سطح زیر منحنی نشان داد احتمال اینکه رزوستاتین بهترین دارو جهت کاهش تری گلیسرید باشد ۸۲/۴٪ و احتمال اینکه اتورواستاتین بهترین دارو جهت کاهش کلسترول باشد ۸۰/۳٪ است.

نتیجه‌گیری: استاتین‌ها اثربخشی بهتری نسبت به پلاسبو در کاهش لیپیدهای چربی دارند. رزوستاتین بهترین دارو در جهت کاهش (Triglyceride, TG) و اتورواستاتین بهترین دارو جهت کاهش LDL، TC و افزایش high-density lipoprotein, HDL) است.

کلمات کلیدی: اتورواستاتین، لیپیدهای چربی، متآنالیز شبکه‌ای، پلاسبو، رزوستاتین، سیموستاتین.

* نویسنده مسئول: ایلام، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی.

تلفن: ۰۸۴-۲۲۲۷۱۲۰

E-mail: kourosh86@gmail.com

مقدمه

HDL، دیابت، سن، جنس، و سابقه زودرس بیماری‌های قلبی و عروقی. در بین عوامل ذکر شده نقش لیپیدهای چربی به‌عنوان یک عامل خطر مهم غیرقابل انکار است.^{۷-۴} تخمین زده می‌شود افزایش سطح کلسترول خون موجب ۵۶٪ از تمامی موارد بیماری‌های ایسکمیک قلبی و ۱۸٪ از موارد سکت‌های مغزی و مسئول ۴/۴ میلیون مرگ سالانه است.^۸ برای کاهش لیپیدهای چربی روش‌های درمانی

بیماری‌های قلبی و عروقی مهمترین علت مرگ‌ومیر در کشورهای درحال توسعه تا سال ۲۰۲۰ خواهد بود (علت یک مورد از هر سه مورد مرگ).^۱ مهمترین عوامل خطرزا در بیماری قلبی و عروقی عبارتند از کلسترول بالا، سیگار کشیدن، پرفشاری خون، کاهش

مختلفی استفاده می‌شود که از جمله آنها می‌توان به درمان شیمیایی و گیاهی اشاره کرد. در درمان شیمیایی نیاسین، متفورمین، استاتین‌ها، رزین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی استفاده شده است.^{۹-۱۱} برای کاهش لیپدهای چربی از درمان‌های گیاهی چای سبز، دارچین، سویا، زنجبیل، ریواس و زرد چوبه استفاده شده است.^{۱۲-۱۶} استاتین‌ها داروهای ارزشمندی در درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی-عروقی هستند، استاتین‌ها از طریق مهار آنزیم هیدروکسی متیلگلوکوتاریل کوآنزیم آردوکتاز، از کاهنده‌های سطح کلسترول محسوب می‌شوند.^{۱۷} دو نسل از استاتین‌ها شامل استاتین‌های طبیعی (لوستاتین، سیموستاتین و پروستاتین) و استاتین‌های صنعتی (فلووستاتین، آتورواستاتین و رزوستاتین) وجود دارند.^{۱۹}

نتایج برخی از مطالعات نشان داد که استاتین‌ها با کاهش التهاب عروقی، ترومبوز و بهبود عملکرد اندوتلیال همراه هستند.^{۲۰} علاوه بر این، در مطالعات دیگر به تاثیر متفاوت استاتین‌ها بر لیپدهای چربی پرداخته‌اند و نقش آنها را بر کاهش میزان مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی-عروقی بیان کرده‌اند.^{۲۱، ۲۲} از آنجا که نتایج به دست آمده از مطالعات کارآزمایی بالینی همراه با گروه شاهد متفاوت بوده و بررسی‌های سیستماتیک ممکن است شامل یک متآنالیز، یعنی ترکیب آماری نتایج دو یا چند مطالعه جداگانه باشد. هنگامی که چندین مداخله برای یک بیماری صورت گرفته و نتایج مشابه مورد استفاده قرار گرفته و مقایسه شده است، متآنالیز شبکه مجموعه‌ای از روش‌هایی را برای تجسم و تفسیر گسترده‌تر تصویر شواهد و درک شایستگی نسبی این مداخلات چندگانه پیشنهاد می‌کند. بنابراین ضرورت انجام این مطالعه، ترکیب تمام مطالعات و مقایسات مستقیم و غیرمستقیم صورت گرفته در این حیطه می‌باشد.

معادل فارسی آنها در پایگاه‌های فارسی زبان انجام شد. مورد نظر با استفاده از کلیدواژه‌های Rosuvastatin، Atorvastatin، Simvastatin، (Low density lipoproteins, LDL)، Triglycerides، Cholesterol or Lipid، (High Density Lipoproteins, HDL) و معادل فارسی آنها در پایگاه‌های فارسی زبان انجام شد. تحلیل آماری، از مدل‌های اثرات تصادفی یا ثابت برای ترکیب نتایج داده‌ها استفاده شد. از دستور intervalplot برای مقایسه‌های زوجی استفاده شد. برای تخمین سازگاری و رتبه‌بندی داروها از روش (Surface under the cumulative ranking, SUCRA) با (seed=۱۰۰۰۰)، (reps=۱۰۰۰۰) استفاده شد.

از آزمون Q و شاخص I2 برای ارزیابی ناهمگنی مطالعات استفاده شد، اگر مقدار I2 بیشتر از ۵۰٪ بود، ناهمگنی قابل توجه در نظر گرفته شد و منابع ناهمگنی مورد بررسی قرار گرفت. برای ارزیابی سوگیری انتشار از نمودار قیفی استفاده شد. داده‌ها با (Stata software, version 17, StataCorp, USA) آنالیز شدند.

یافته‌ها

در مرحله جستجوی مقالات مرتبط، تعداد ۴۰۲۱ مطالعه اولیه شناسایی شد. با محدود کردن مطالعات به آنهایی که فقط بر روی انسان‌ها صورت گرفته بودند، این تعداد به ۱۲۰۳ مطالعه کاهش پیدا کرد. پس از حذف مقالات تکراری، ۸۴۰ مطالعه برای فرآیند غربالگری اولیه انتخاب شدند. در نهایت، با ارزیابی مقالات براساس معیارهای ورود و خروج تعیین شده، ۶۱ مطالعه جهت انجام فرآیند متآنالیز نهایی مورد بررسی قرار گرفتند (نمودار ۱). مشخصات مقالات مورد بررسی در جدول ۱ نشان داده شده است.^{۲۵-۲۴}

حجم نمونه برابر با ۶۲۱۷۸ می‌باشد. تعداد مطالعات انجام شده بر روی اثربخشی داروی آتروستاتین ۴۳ مطالعه، تعداد مطالعات رزوستاتین ۲۲ مطالعه، تعداد مطالعات سیموستاتین ۲۱ و تعداد مطالعات پلاسبو ۱۵ بود. محدوده سنی مطالعات شامل افراد با سن ۴۴ سال به بالا بوده است.

هندسه شبکه تاثیر درمان‌ها بر لیپدهای چربی در نمودار ۲ نشان داده شده است. خطوط پررنگ‌تر نشان دهنده تعداد مطالعات بیشتر بین دو دارو می‌باشد.

روش بررسی

معیار ورود مطالعات در پژوهش حاضر شامل کارآزمایی‌های بالینی شاهددار است. در این مطالعه، تنها مطالعاتی به متآنالیز وارد شدند که اثربخشی یک مداخله را در گروه درمان بررسی کرده و آن را با گروه پلاسبو یا با دو گروه درمانی متفاوت مقایسه کرده بودند. استراتژی جستجو، جستجو از بین پایگاه‌های ScienceDirec، ISI، Pubmed، Scopus، Google scholar، Magiran، SID.

درمان پذیرفت ولی در مورد TG و TC می‌توان فرض سازگاری و ثبات را در سطح کلی هر درمان پذیرفت. با استفاده از نمودار جنگلی، اندازه اثر هر دارو با دارونما Y، و با داروهای دیگر در نمودار ۳ آورده شده است.

نمودار ۳ نشان می‌دهد، اثر داروهای آتروستاتین B، رزوستاتین C، سیموستاتین D با دارونما Y بر لیپیدهای چربی بر LDL معنادار است ($P < 0.001$) چون صفر در فاصله اطمینان‌های ۹۵٪ قرار نمی‌گیرد ولی تفاوت معناداری بین سه داروی آتروستاتین، رزوستاتین و سیموستاتین بر کاهش LDL وجود ندارد (فاصله اطمینان‌ها صفر را در بر می‌گیرند). جهت مقایسه احتمال بهتر بودن هر کدام از داروهای آتروستاتین، رزوستاتین، سیموستاتین و شاهد بر لیپیدهای چربی از SUCRA استفاده شد که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است. جدول ۲ نشان می‌دهد احتمال اینکه آتروستاتین بهترین دارو در کاهش LDL باشد ۷۵٪ است.

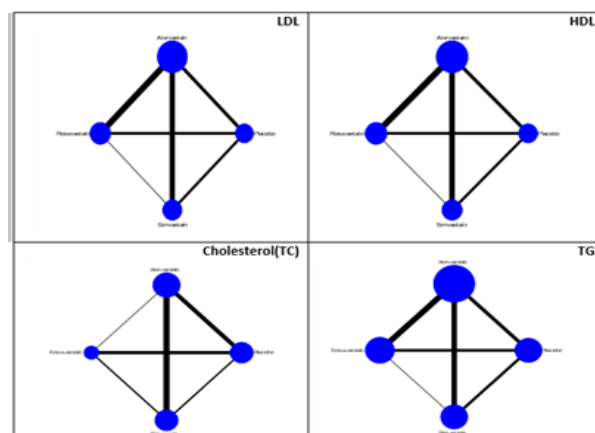
بحث

هدف پژوهش حاضر، بررسی اثربخشی داروهای آتروستاتین، رزوستاتین و سیموستاتین بر لیپیدهای چربی با استفاده از روش مرور نظام‌مند و متآنالیز شبکه‌ای بود. داده‌های حاصل از ۶۱ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی وارد شده در فرآیند متآنالیز با حجم نمونه برابر با ۶۲۱۷۸ آزمودنی، نشان‌دهنده‌ی این است که این درمان‌ها، باعث کاهش سطح TC، TG، LDL و افزایش سطح HDL خون می‌شوند. طبق نتایج حاضر نشان داده شد اثربخشی هر سه دارو بر لیپیدهای چربی از پلاسبو بیشتر بود ولی آترواستاتین در کاهش LDL و TC و افزایش HDL از بقیه موثرتر بود و رزوستاتین در کاهش تری‌گلیسرید بهتر از سایر داروها بود.

در مطالعه متآنالیز شبکه‌ای بی‌زی Lu همکاران، که با عنوان "تاثیر و ایمنی درمان طولانی مدت با استاتین‌ها برای بیماری قلبی-عروقی" صورت گرفت، اثرات مستقیم و غیرمستقیم بین استاتین‌های مختلف را مورد بررسی قرار داد. اثربخشی نتایج شامل تغییر در لیپیدهای خون و خطر مرگ‌ومیر بیماری قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر در همه موارد بود. نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح لیپیدهای چربی در خون با استاتین‌ها کاهش می‌یابد.^{۲۲}



نمودار ۱: فلوجارت انتخاب مطالعات وارد شده در فرآیند متآنالیز



نمودار ۲: نمودار هندسه شبکه مطالعات وارد شده در فرآیند متآنالیز شبکه‌ای (NMA) برای LDL, HDL, TG, TC

پس از بررسی ناسازگاری کلی برای LDL مقدار ($P=0.0053$)، برای HDL مقدار ($P=0.0005$)، برای TG مقدار ($P=0.047$) و برای TC مقدار ($P=0.045$) به دست آمد که در مورد LDL و HDL نشان‌دهنده عدم تطابق نتایج مقایسات مستقیم و غیرمستقیم در سطح کلی است و نمی‌توان فرض سازگاری و ثبات را در سطح کلی هر

جدول ۱: مشخصات مطالعات وارد شده به متاآنالیز مقایسه سه داروی رزوستاتین، آتروستاتین و سیموستاتین

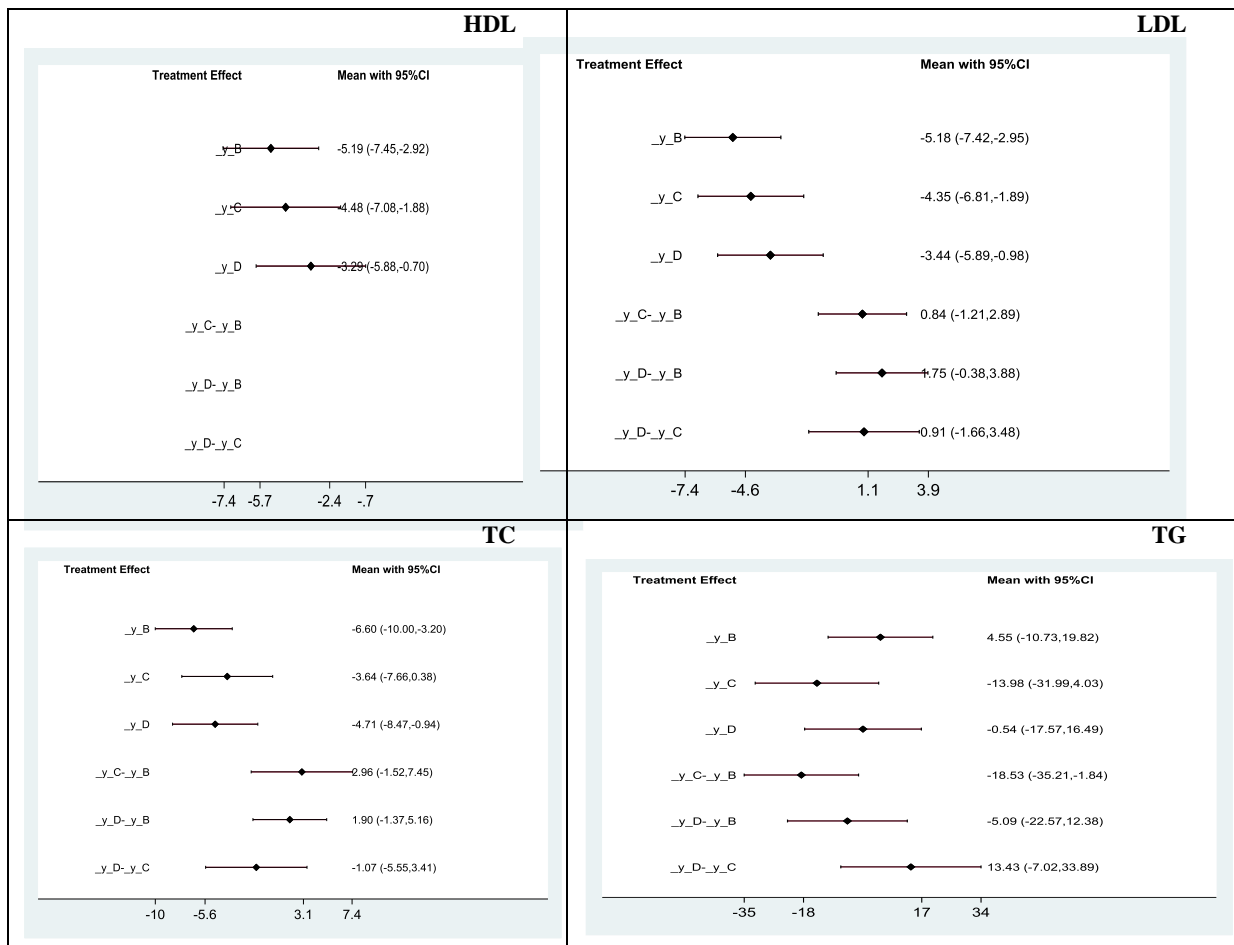
شماره منبع	نویسنده	سال	میانگین سن	تعداد نمونه	دوز دارو	نام دارو	پیگیری پس از درمان (ماه)
۲۵	Li C	۲۰۱۵	-	۱۰۶	۱۰	Eze10+ROS 10 VS ROS10	۱۲
۲۶	Shah CP	۲۰۱۶	۵۳/۷	۲۲۸	۱۰	ROS	۳
۲۷	Nakagomi A	۲۰۱۵	۶۵/۶	۱۴۶	۵	ATO 5 vs PRA 1	۱۲
۲۸	Lin LY	۲۰۱۴	۶۰/۵	۲۶	۱۰	ATO 10 or PRA 2	۳
۲۹	Scheffer PG	۲۰۱۳	۴۴	۳۰	۱۰	ATO 10 or SIM 40	۳
۳۰	Bays HE	۲۰۱۳	۶۰	۱۴۲۷	۱۰	Eze10+ATO10 VS ATO 20 VS ROS10	۶
۳۱	Lysgaard C	۲۰۱۲	۶۴	۸۰	۸۰	ATO 80	۶
۳۲	Semb AG	۲۰۱۱	۶۲/۵	۸۷	۸۰	ATO 80 VS SIM 40	۵۷
۳۳	Lee Y	۲۰۲۳	۶۵	۴۴۰۰	۲۰	ATO 80 VS SIM 40	۵۸
۳۴	Li YP	۲۰۱۱	۶۳/۴	۳۷۹	۱۰	ATO 20 vs SIM 20	۴
۳۵	Ertugrul DT	۲۰۱۱	۶۰	۶۹	۱۰	ROS 10 VS FLO 80	۸
۳۶	Stojakovic T	۲۰۱۰	۵۷	۱۹	۱۰	ATO 10	۴۸
۳۷	Ostad MA	۲۰۰۹	۶۶	۵۸	۱۰	ATO 80 VS ATO10 and ezetimibe 10	۲
۳۸	Tang TT	۲۰۰۹	۵۸	۴۰	۸۰	Fibrate VS ATO 10	۶
۳۹	Kostapanos MS	۲۰۰۹	۵۱	۱۰۰	۱۰	ROS 10 VS PLA	۳
۴۰	Airan-Javia SL	۲۰۰۹	۷۲/۵	۲۴	۱۰	ROS 20 VS PLA	۳
۴۱	Santini SA	۲۰۰۸	۵۸	۳۶	۸۰	SIM 20	۳
۴۲	Kostapanos MS	۲۰۰۸	۵۲	۸۰	۱۰	SIM 80	۳
۴۳	Tikkanen MJ	۲۰۰۹	۶۲	۵۱۲۹	۸۰	SIM 20 VS ROS 10	۳
۴۴	Pedersen TR	۲۰۰۵	۵۷/۶	۸۸۸۸	۴۰	RSV 10 VS PLA	۳
۴۵	Kedward J	۲۰۰۰	۶۱	۴۶۰	۱۰	ATO 80 VS SIM 40	۵۸
۴۶	Nissen SE	۲۰۰۴	۵۶	۲۵۳	۴۰	ATO 80 VS SIM 40	۵۸
۴۷	Aguilar-Salinas	۲۰۰۰	۵۹	۸۸	۴۰	ATO80 VS.SIM20	۵۸
۴۸	Jones PH	۲۰۰۱	۶۰	۱۴۵	۸۰	SIM40 VS.PLA	۴۸
۴۹	Giral P	۲۰۰۱	۵۰	۲۴	۸۰	ATO80 VS.PRA40	۱۸
۵۰	Hegele RA	۲۰۰۱	۵۵	۱۹۸	۴۰	ATO80	۴
۵۱	Skarlovnik A	۲۰۰۱	۴۸	۱۲۹	۲۰	ATO10 VS PLA	۷
۵۲	Sardo MA	۲۰۰۱	۴۵	۴۰	۴۰	ATO80 VS PLA	۷
۵۳	Watts GF	۲۰۰۲	۵۳	۲۷	۲۰	ATO10 VA Fenofibrate	۶
۵۴	de Jongh S	۲۰۰۲	۱۴	۵۰	۱۰	ATO10-80	۴
۵۵	Manuel-Y-Keenoy B	۲۰۰۳	۴۴	۲۴	۱۰	ATO10-80	۴
۵۶	Milionis HJ	۲۰۰۳		۱۰۶	۸۰	SIM	۱۲
۵۷	Sever PS	۲۰۰۳	۶۳	۱۰۳۰۵	۱۰	SIM20 VS PLA	۳
۵۸	Shishehbor MH	۲۰۰۳	۵۹	208	20	SIM20 VS PLA	6
۵۹	Colhoun HM	۲۰۰۴	۵۸	2838	10	ATO40 VS PLA VS Fish oil	۲
۶۰	Ferdinand KC	۲۰۰۵			20	SIM40 VS PLA	7

ادامه جدول ۱

شماره منبع	نویسنده	سال	میانگین سن	تعداد نمونه	دوز دارو	نام دارو	پیگیری پس از درمان (ماه)
۶۱	Hobbs FD	۲۰۰۵	۵۹	۷۸۲	۱۰	ATO40 VS PLA	۶
۶۲	van de Poll SW	۲۰۰۵	۶۰	۴۶۱	۱۰	ATO40 VS PLA	۱۲
۶۳	Chu JW	۲۰۰۵	۵۴	۲۰	۱۰	ATO40 VS SIM40	۶
۶۴	Pedersen TR	۲۰۰۵	۶۱	۸۸۶۳	۱۰	ATO40 VS SIM40	۱۲
۶۵	Raggi P	۲۰۰۵	۶۴	۲۱۸	۱۰	ATO10 VS PLA	۶۰
۶۶	ter Avest E	۲۰۰۵	۵۴	۱۸	۱۰	ATO10	۱۲
۶۷	Giurgea AG	۲۰۰۶	۶۷	۵۲	۱۰	ATO10 VS PLA	۴۸
۶۸	Save V	۲۰۰۶	۵۱٫۳	۱۰۰	۱۰	ROS10 VS ATO10 VS SIM10 VS PRV10	
۶۹	Wenger NK	۲۰۰۷	۷۰	۱۸۷۲	۲۰	ATO10 VS RSO10	۱۲
۷۰	Davidson MH	۲۰۰۸	۵۲٫۴	۴۰	۴۰	ATO40 VS RSO80	۱۸
۷۱	Nachtigal P	۲۰۰۸	۲۷	۳۶	۸۰	ROS40	۱۲
۷۲	Kostapanos MS	۲۰۰۹	۵۱	۵۰	۸۰	ATO80 VS SIMO20	۶۰
۷۳	van Wissen S	۲۰۰۵	۶۳	۳۳۰	۴۰	ATO80 VS PRV40	۱۲
۷۴	Jones PH	۲۰۰۳	۴۸	۶۲۳	۲۰	RSO40 VS PLA	۳
۷۵	Ferdinand KC	۲۰۰۶	۵۵	۷۷۴	۴۰	SIMO20	۶
۷۶	Hahn JY	۲۰۱۱	۵۵	۱۶۱	۲۰	SIMO40	۶
۷۷	Saku K	۲۰۱۱	۶۰	۱۹۹	۱۰	ATO20 VS ROS10	۶
۷۸	Qu HY	۲۰۰۹	۵۸	۶۹	۱۰	ATO10	۶
۷۹	Parquet V	۲۰۰۷	۶۰	۳۲	۸۰	ATO10	۷۲
۸۰	Lau WC	۲۰۱۰	۶۰	۳۵۰	۱۰	ATO80	۵۸
۸۱	Wu DF	۲۰۲۰	۶۲	۱۵۹	۲۰	ROS10	۳
۸۲	Ezhov MV	۲۰۲۳	۶۰	۱۰۰۰	۱۰	ROS VS SIMO	۳
۸۳	Zhou Z	۲۰۲۲	۷۴	۵۹۸۱	۲۰	ROS10	۳
۸۴	Milionis HJ	۲۰۰۶	۵۳	۱۲۰	۱۰	ROS20	۳

جدول ۲: مقایسه احتمال بهتر بودن هر کدام از داروهای آتروستاتین، رزوستاتین، سیموستاتین و شاهد

شاهد	آتروستاتین	رزوستاتین	سیموستاتین	بهترین دارو
کاهش LDL	۰/۷۵	۰/۲۱	۰/۵	آتروستاتین
افزایش HDL	۰/۷۷۲	۰/۱۸۴	۰/۰۴۴	آتروستاتین
کاهش تری گلیسرید	۰/۶۰	۰/۸۴۲	۰/۰۹۴	رزوستاتین
کاهش کلسترول	۰/۸۰۳	۰/۰۸۳	۰/۱۱۴	آتروستاتین



نمودار ۳: مقایسه اثر داروهای آتروستاتین B، رزوستاتین C، سیموستاتین D و دارونما Y بر لیبدهای چربی

پلاسبو و در دو بیمار گروه استاتین اتفاق افتاده بود ($P=0/006$)^{۳۳}. مطالعه‌ای توسط Colhoun و همکاران، به منظور پیشگیری اولیه از بیماری قلبی و عروقی با آترواستاتین در بیماران مبتلا به دیابت صورت گرفت. این مطالعه ۲۸۳۸ بیمار در سن ۴۰ تا ۷۵ سال در ۱۳۲ مرکز انگلستان و ایرلند به صورت تصادفی با پلاسبو با حجم نمونه ۱۴۱۰ و یا گروه آترواستاتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم در روز با حجم نمونه ۱۴۲۸ مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. که نتایج نشان داده مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم آترواستاتین می‌تواند از حوادث قلبی و عروقی مانند سکته در بیماران دیابت نوع دو بدون افزایش کلسترول کمک‌کننده باشد.^{۲۴} در مطالعه‌ی کارلسون و همکاران به نظر می‌رسد که رزوستاتین تاثیر بیشتری نسبت به دیگر استاتین‌ها در کاهش

مطالعه دیگری توسط Beishuizen و همکاران به منظور دو سال درمان با استاتین بدون تغییر دوز در پیشرفت ضخامت جداری اینتیمای-مدیا کاروتید در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بدون تظاهرات بیماری قلبی در هلند صورت گرفت.^{۳۳}

Beishuizen و همکاران نشان داد در نارسایی کلیوی کاروتید که در ابتدای مطالعه ۰/۷۸۰ میلی‌متر در گروه پلاسبو و ۰/۷۶۳ میلی‌متر در گروه استاتین‌ها بود، تغییرات معناداری پس از دو سال مشاهده نگردید. هیچگونه تغییرات معناداری در تغییر هیچ یک از بخش‌های کاروتید بین گروه‌ها مشاهده نشد. میزان LDL کلسترول به مقدار ۲۵٪ در گروه استاتین کاهش پیدا کرده بود و به میزان ۸٪ در گروه پلاسبو افزایش داشت ($P<0/001$) حوادث قلبی و عروقی در ۱۲ بیمار گروه

نتیجه گیری، مطالعه‌ی حاضر نشان داد سیموستاتین‌ها اثربخشی بهتری نسبت به پلاسبو در کاهش لیپیدهای چربی دارند و آتروستاتین و رزوستاتین بهترین داروها در جهت کاهش لیپیدهای چربی و افزایش HDL می‌باشند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه با عنوان "مقایسه اثر بخشی سه داروی رزوستاتین، آتروستاتین و سیموستاتین بر روی لیپیدهای چربی با استفاده از روش متآنالیز شبکه‌ای بی‌زی" در مقطع کارشناسی ارشد آمار زیستی و کد ۹۹۰۶۲۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایلام اجرا شده است.

LDL-C و رسیدن به سطح هدف کمتر از ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشته باشد. همچنین در بالا بردن HDL-C نسبت به آترواستاتین در جمعیت دیابتی‌ها موثرتر بود. مطالعه‌ی حاضر از نخستین مطالعه‌های متآنالیز شبکه‌ای با هدف مقایسه اثربخشی سه داروی رزوستاتین، آترواستاتین و سیموستاتین بر روی لیپیدهای چربی بود که نشان داد، سیموستاتین‌ها اثربخشی بهتری نسبت به پلاسبو در کاهش لیپیدهای چربی دارند.

یکی از محدودیت‌های اصلی این متآنالیز، عدم‌ارزیابی عوارض جانبی دارو و تفاوت در کیفیت مطالعات مورد بررسی بود.

References

- Mocumbi AO. Cardiovascular Health Care in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation*. 2024;149(8):557-9.
- Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, McGhie DV, Mwangi J, Pervan B, Narula J, Pineiro D, Pinto FJ. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024 Jan 25;19(1):11. doi: 10.5334/gh.1288. PMID: 38273998; PMCID: PMC10809869.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.
- Kavey R-EW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107(11):1562-6.
- Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(4):809-14.
- McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5 Suppl):1307s-15s.
- Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *American journal of epidemiology*. 2002;156(9):832-41.
- Hosseini-Esfahani F, Khameneh AMN, Mirmiran P, Ghanbarian A, Azizi F. Trends in risk factors for cardiovascular disease among Iranian adolescents: the tehran lipid and glucose study, 1999–2008. *Journal of epidemiology*. 2011;21(5):319-28.
- Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. *Current atherosclerosis reports*. 2000;2(1):36-46.
- Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun TA, Kong W, Ouyang Q, Sun J, Cao B, Jiang H, Nie S. The effects of sulfonyleureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2013 Dec;44(3):648-58. doi: 10.1007/s12020-013-9970-6. Epub 2013 May 9. PMID: 23657947.
- Usharani P, Mateen A, Naidu M, Raju Y, Chandra N. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs in R & D*. 2008;9(4):243-50.
- Venables MC, Hulston CJ, Cox HR, Jeukendrup AE. Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):778-84.
- Khan A, Safdar M, Khan MMA, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(12):3215-8.
- Pipe EA, Gobert CP, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein reduces serum LDL cholesterol and the LDL cholesterol: HDL cholesterol and apolipoprotein B: apolipoprotein AI ratios in adults with type 2 diabetes. *The Journal of nutrition*. 2009;139(9):1700-6.
- Fallah Huseini H, Heshmat R, Mohseni F, Jamshidi AH, Alavi S, Ahvasi M, et al. The efficacy of rheum ribes L. stalk extract on lipid profile in hypercholesterolemic type II diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Journal of Medicinal Plants*. 2008;3(27):92-7.
- Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Mobarhan MG, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2016;6(5):567.
- De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(7):1058-72.
- Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-32.
- Bielinska A, Glusko P. Statins-are they potentially useful in rheumatology? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2007;117(9):420.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2009;32(10):1924-9.
- Holme I, Fayyad R, Færgeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *Journal of internal medicine*. 2010;267(6):567-75.
- Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: a Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:215-27.
- Beishuizen ED, Van De Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, Van Der Vijver JCM, Meinders AE, et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes*

- care. 2004;27(12):2887-92.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
 25. Li C, Wang J, Zhao J, Wang Y, Liu Z, Guo FL, Wang XF, Vreugdenhil M, Lu CB. Atorvastatin enhances kainate-induced gamma oscillations in rat hippocampal slices. *Eur J Neurosci*. 2016 Sep;44(5):2236-46. doi: 10.1111/ejn.13322. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27336700.
 26. Shah CP, Shah BP, Dani SI, Channa BB, Lakshmanan SS, Krishnamani NC, Mehta A, Moorthy P. Efficacy and safety of the intensive dose of rosuvastatin 40mg/day in patients with acute coronary syndrome and at high risk of cardiovascular disease-ROSUVES-2. *Indian Heart J*. 2016 Nov-Dec;68(6):766-771. doi: 10.1016/j.ihj.2016.09.002. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27931543; PMCID: PMC5143813.
 27. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, Kosugi M, Kusama Y, Atarashi H, Shimizu W. Differential Effects of Atorvastatin and Pitavastatin on Inflammation, Insulin Resistance, and the Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1158-71. doi: 10.5551/jat.29520. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26084792.
 28. Lin LY, Huang CC, Chen JS, Wu TC, Leu HB, Huang PH, Chang TT, Lin SJ, Chen JW. Effects of pitavastatin versus atorvastatin on the peripheral endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor in high-risk patients: a pilot prospective, double-blind, randomized study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jul 16;13:111. doi: 10.1186/s12933-014-0111-1. PMID: 25027585; PMCID: PMC4223413.
 29. Scheffer PG, Schindhelm RK, van Verschuer VM, Groenemeijer M, Simsek S, Smulders YM, Nanayakkara PW. No effect of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in patients at high risk for cardiovascular disease. *Neth J Med*. 2013 Sep;71(7):359-65. PMID: 24038561.
 30. Bays HE, Averna M, Majul C, Muller-Wieland D, De Pellegrin A, Giezek H, Lee R, Lowe RS, Brudi P, Triscari J, Farnier M. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin up-titration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2013 Dec 15;112(12):1885-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.031. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24063830.
 31. Lysgaard C, Nielsen MS, Christensen JH, Lundbye-Christensen S, Riahi S, Schmidt EB. No effect of high-dose atorvastatin on leukotriene B₄ formation from neutrophils in patients treated with coronary bypass surgery: a randomized placebo-controlled double-blind trial with a crossover design. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012 Dec;87(6):185-8. doi: 10.1016/j.plefa.2012.09.004. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23063168.
 32. Semb AG, Holme I, Kvien TK, Pedersen TR. Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):324-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq295. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20884656.
 33. Lee Y, Hong S, Kang W C, Hong B, Lee J, Lee J et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial *BMJ* 2023; 383 :e075837 doi:10.1136/bmj-2023-075837
 34. Li YP, Zhang LR, Jia M, Hu XJ. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;51(2):181-8. doi: 10.1177/0091270010370589. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519697.
 35. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, Ata N, Akin KO, Kucukazman M, Yalcin AA, Dal K, Yavuz BB, Tutal E. STATIN-D study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D. *Cardiovasc Ther*. 2011 Apr;29(2):146-52. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x. PMID: 20370794.
 36. Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, Sourij H, Stauber RE, Winkler K, März W, Wascher TC, Trauner M. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):178-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.052. Epub 2009 Sep 6. PMID: 19782361.
 37. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, Meinertz T, Munzel T, Warnholtz A. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):227-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.032. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19150064.
 38. Tang TT, Song Y, Ding YJ, Liao YH, Yu X, Du R, Xiao H, Yuan J, Zhou ZH, Liao MY, Yao R, Jevallie H, Shi GP, Cheng X. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Lipid Res*. 2011 May;52(5):1023-32. doi: 10.1194/jlr.M010876. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21368320; PMCID: PMC3073458.
 39. Kostapanos MS, Elisaf MS. Statins and mortality: the untold story. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 May;83(5):938-941. doi: 10.1111/bcp.13202. Epub 2017 Mar 17. PMID: 27921324; PMCID: PMC5401967.
 40. Airan-Javia SL, Wolf RL, Wolfe ML, Tadesse M, Mohler E, Reilly MP. Atheroprotective lipoprotein effects of a niacin-simvastatin combination compared to low- and high-dose simvastatin monotherapy. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):687.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2009.01.001. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19332196; PMCID: PMC3088112.
 41. Santini SA, Carrozza C, Lulli P, Zuppi C, CarloTonolo G, Musumeci S. Atorvastatin treatment does not affect gonadal and adrenal hormones in type 2 diabetes patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(3):160-4. doi: 10.5551/jat.10.160. PMID: 14564085.
 42. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometab Syndr*. 2009 Winter;4(1):E4-9. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00052.x. PMID: 19245508.
 43. Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB, Szarek M, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR; Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering Investigators. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80 mg) to simvastatin (20 to 40 mg) in patients aged <65 versus >or=65 years with coronary heart disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). *Am J Cardiol*. 2009 Mar 1;103(5):577-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.029. Epub 2009 Jan 17. PMID: 19231315.
 44. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2437-45. doi: 10.1001/jama.294.19.2437. Erratum in: *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3092. PMID: 16287954.
 45. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and the implementation of coronary heart disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003 Sep;53(494):684-9. PMID: 15103875; PMCID: PMC1314690.
 46. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1365-7. doi: 10.1001/jama.292.11.1365. Epub 2004 Aug 30. Erratum in: *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):42. PMID: 15337731.
 47. Aguilar-Salinas, C.A., Assis-Luores-Vale, A., Stockins, B. et al. Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL)-cholesterol: greater reduction

- of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight (The CIPROAMLAT study). *Cardiovasc Diabetol* 3, 8 (2004). <https://doi.org/10.1186/1475-2840-3-8>
48. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
 49. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019 Nov 14;40(43):3516-3525. doi: 10.1093/eurheartj/ehz458. PMID: 31362307; PMCID: PMC6855142.
 50. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, McPherson R, Raal FJ, Rader DJ, Robinson JG, Welty FK. Nonstatin Low-Density Lipoprotein-Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement From ATVB Council. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2269-80. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306442. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376908; PMCID: PMC4758700.
 51. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 6;20:2183-8. doi: 10.12659/MSM.890777. PMID: 25375075; PMCID: PMC4226312.
 52. Sardo MA, Castaldo M, Cinquegrani M, Bonaiuto M, Maesano A, Versace A, Spadaro M, Campo S, Nicocia G, Altavilla D, Saitta A. Effects of atorvastatin treatment on sICAM-1 and plasma nitric oxide levels in hypercholesterolemic subjects. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002 Jul;8(3):257-63. doi: 10.1177/107602960200800310. PMID: 12361204.
 53. Watts GF, Chan DC, Barrett PH, O'Neill FH, Thompson GR. Effect of a statin on hepatic apolipoprotein B-100 secretion and plasma campesterol levels in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Jul;27(7):862-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0802287. PMID: 12821974.
 54. de Jongh S, Lilien MR, opt Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18;40(12):2117-21. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02593-7. PMID: 12505222.
 55. Manuel-Y-Keenoy B, Van Campenhout C, Vertommen J, De Leeuw I. Effects of Atorvastatin on LDL sub-fractions and peroxidation in type 1 diabetic patients: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Nov-Dec;19(6):478-86. doi: 10.1002/dmrr.402. PMID: 14648807.
 56. Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, Chasiotis G, Seferiadis K, Elisaf MS. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol*. 2003 Aug;43(8):825-30. doi: 10.1177/0091270003255920. PMID: 12953339.
 57. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. 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--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0. PMID: 12686036.
 58. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, Gokce N, Keaney JF Jr, Penn MS, Sprecher DL, Vita JA, Hazen SL. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1675-80. doi: 10.1001/jama.289.13.1675. PMID: 12672736.
 59. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5. PMID: 15325833.
 60. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, Barnes BO, Cox WR, Zieve FJ, Isaacsohn J, Ycas J, Sager PT, Gold A; ARIES Study Group. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 15;97(2):229-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.026. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16442368.
 61. Hobbs FD. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? The single pill of amlodipine/atorvastatin. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(5):711-9. PMID: 18078022; PMCID: PMC2291315.
 62. van de Poll SW, Delsing DJ, Wouter Jukema J, Princen HM, Havekes LM, Puppels GJ, van der Laarse A. Effects of amlodipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerotic plaque in APOE*3-Leiden transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Jan;35(1):109-18. doi: 10.1016/s0022-2828(02)00284-5. PMID: 12623305.
 63. Chu JW, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Tsao PS. Effect of rosiglitazone treatment on circulating vascular and inflammatory markers in insulin-resistant subjects. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005;2(1):37-41. doi: [10.3132/dvdr.2005.004](https://doi.org/10.3132/dvdr.2005.004)
 64. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, 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):2437-2445. doi:10.1001/jama.294.19.2437
 65. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, Rumberger JA. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):563-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512681. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16009795.
 66. ter Avest E, Abbink EJ, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 2005 Sep;35(9):558-64. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01549.x. PMID: 16128862.
 67. Giurgea AG, Margeta C, Maca T, Rezaie-Majd A, Bucek RA, Manavi M, Afarideh R, Minar E, Baghestanian M. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006 Jan;47(1):30-6. doi: 10.1097/01.fjc.0000191970.65998.7a. PMID: 16424782.
 68. Save V, Patil N, Moulik N, Rajadhyaksha G. Effect of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006 Dec;11(4):262-70. doi: 10.1177/1074248406295523. PMID: 17220473.
 69. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):1-9. doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00002. PMID: 17606955.
 70. Davidson MH, Rooney MW, Drucker J, Eugene Griffin H, Oosman S, Beckert M; LCP-AtorFen Investigators. Efficacy and tolerability of atorvastatin/fenofibrate fixed-dose combination tablet compared with atorvastatin and fenofibrate monotherapies in patients with dyslipidemia: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther*. 2009 Dec;31(12):2824-38. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.12.007. PMID: 20110022.
 71. Nachtigal P, Pospisilova N, Jamborova G, Pospechova K, Solichova D, Andrys C, Zdansky P, Micuda S, Semecky V.

- Atorvastatin has hypolipidemic and anti-inflammatory effects in apoE/LDL receptor-double-knockout mice. *Life Sci.* 2008 Mar 26;82(13-14):708-17. doi: 10.1016/j.lfs.2008.01.006. Epub 2008 Jan 26. PMID: 18289605.
72. Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Effect of Atorvastatin Monotherapy and Low-Dose Atorvastatin/Ezetimibe Combination on Fasting and Postprandial Triglycerides in Combined Hyperlipidemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2012;17(4):427-427. doi:10.1177/1074248412443424
 73. van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Long-term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 15;95(2):264-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.015. PMID: 15642565.
 74. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):152-60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
 75. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, Barnes BO, Cox WR, Zieve FJ, Isaacsohn J, Ycas J, Sager PT, Gold A; ARIES Study Group. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 15;97(2):229-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.026. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16442368.
 76. Hahn JY, Kim HJ, Choi YJ, Jo SH, Kim HJ, Lee S, Ahn KJ, Song YB, Choi JH, Choi SH, Choi YJ, Lee KH, Lee SH, Gwon HC. Effects of atorvastatin pretreatment on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2011 Dec;162(6):1026-33. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.011. PMID: 22137076.
 77. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J* 2011;75(6):1493-505.
 78. Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, Wang ZY, Zhang Y, Zhang M. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *PharmRes* 2009;26(4):958-64.
 79. Parquet V, Henry M, Wurtz N, Dormoi J, Briolant S, Gil M, Baret E, Amalvict R, Rogier C, Pradines B. Atorvastatin as a potential anti-malarial drug: in vitro synergy in combinational therapy with quinine against *Plasmodium falciparum*. *Malar J.* 2010 May 25;9:139. doi: 10.1186/1475-2875-9-139. PMID: 20497586; PMCID: PMC2882376.
 80. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):32-7. doi: 10.1161/01.cir.0000047060.60595.cc. PMID: 12515739.
 81. Wu DF, Wu YX, Deng JL. Changes in Homocysteine Levels Affect Serum Lipid Response to Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Observational Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029620920369. doi: 10.1177/1076029620920369. PMID: 32392083; PMCID: PMC7370560.
 82. Ezhov MV, Sergienko IV, Kryzhanovskiy SM, Manko KS, Timoshina EV. Comparative Efficacy and Safety of Statin Monotherapy and Statin plus Ezetimibe Combination in a Real-World Setting. *Diseases.* 2023 Nov 13;11(4):168. doi: 10.3390/diseases11040168. PMID: 37987279; PMCID: PMC10660455.
 83. Zhou Z, Curtis AJ, Ernst ME, Ryan J, Zoungas S, Wolfe R, McNeil JJ, Murray AM, Reid CM, Chowdhury EK, Woods RL, Tonkin AM, Nelson MR. Comparison of statins for primary prevention of cardiovascular disease and persistent physical disability in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022 Mar;78(3):467-476. doi: 10.1007/s00228-021-03239-1. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34698889; PMCID: PMC9993349.
 84. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, Filippatos TD, Gazi IF, Ganotakis ES, Goudevenos J, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1123-31. doi: 10.1185/030079906X112462. PMID: 16846545

Comparison of the effectiveness of three drugs, rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin, on lipids using network meta-analysis: a meta-analysis study

Aso Yazdani M.Sc.¹
 Hamed Tavan M.Sc.²
 Kourosh Sayehmiri Ph.D.^{1*}

1- Department of Biostatistics, Health Faculty, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.
2- Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Abstract

Received: 18 Jun. 2024 Revised: 24 Jun. 2024 Accepted: 14 Jul. 2024 Available online: 22 Jul. 2024

Background: One of the main causes of death in the world is cardiovascular disease. While there is no denying that lipids play a risk factor in cardiovascular disease, statins are effective medications for treating this condition. We used network meta-analysis to compare the impact of three drugs atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin on lipids.

Methods: Type of study of this research was a systematic review and network meta-analysis. Databases such as Scopus, PubMed, ISI, Science Direct, Google Scholar, SID, MagIran, web of Science, and Cochrane Library were searched. Keywords atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin were used in the search strategy. We did both standard meta-analyses and network meta-analyses. Consistency was checked by comparing direct and indirect effect sizes. The time period for searching articles was from 2000 to June 2024. All relevant articles published in English or Persian were reviewed. Paired wise comparisons were made using the intervalplot command in STATA. The surface under the cumulative ranking (SUCRA) was used to rank the efficacy of treatments. The Q test and I2 index were used to assess the heterogeneity of the studies. Data were analyzed using STATA Ver. 17.

Results: From the 61 articles that were included in the network meta-analysis (atorvastatin 43 studies, rosuvastatin 22 studies, simvastatin 21 studies, and placebo 15 studies). The total sample size was 62178 patients. The results showed that the effect of, atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin with placebo on fat lipids was significant ($P < 0.001$). Still, there was not a substantial difference between the effects of the three drugs. The best treatment for reducing LDL was atorvastatin (standard mean difference (SMD) = -5.18, 95% confidence interval (CI); -7.42, -2.95, $P < .001$). SMD LDL for rosuvastatin and simvastatin were -4.35 (95% CI; -6.81, -1.89), and -3.44 (95% CI; -5.89, -.98) respectively. The surface under the cumulative ranking (SUCRA) showed that the probability that Rosuvastatin was the best drug for reducing triglycerides was 82.4% and the likelihood that atorvastatin was the best drug for reducing cholesterol was 80.3%.

Conclusion: Atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin have a better effectiveness than placebo in reducing fat lipids. Atorvastatin was the best treatment to reduce LDL, and TC and increase HDL. Rosuvastatin was the best drug to reduce TG. Atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin were the effective treatments to reduce fat lipids respectively.

Keywords: atorvastatin, lipids, network meta-analysis, placebo, rosuvastatin, simvastatin.

* Corresponding author: Department of Biostatistics, Health Faculty, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.
 Tel: +98-84-2227120
 E-mail: kourosh86@gmail.com