

## بررسی مقایسه‌ای اثر آتروواستاتین بر تغییرات پروتیین واکنش گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم به‌روش مرور سیستماتیک و متآنالیز

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۷/۳۰

**زمینه و هدف:** لیپوپروتیین با تراکم کم، یکی از علل بیماری‌های عروق قلبی است. هدف این پژوهش مقایسه میزان تاثیر آتروواستاتین بر کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم و پروتیین واکنش گر C به‌روش مرور سیستماتیک و متآنالیز می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه سیستماتیک و متآنالیز با استفاده از کلید واژه‌های آتروواستاتین، کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم و پروتیین واکنش گر C، و جستجو در پایگاه‌های Scopus و PubMed در فاصله فروردین ۱۳۸۲ تا اسفند ۱۳۹۷، ۹۰ مقاله شناسایی شدند که در نهایت، ۲۰ مقاله وارد مرحله نهایی شدند.

**یافته‌ها:** میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم، توسط آتروواستاتین ۵۱ mg/dl بود ( $P < 0/001$ ،  $I^2 = 98/48$ ). همچنین میزان پروتیین واکنش گر C پیش از مصرف آتروواستاتین، برابر  $1/99(0/96-3/03)$  بود که پس از مصرف به  $0/76(0/08-1/43)$  رسیده بود. نتایج متارگرسیون مطالعات بر حسب سن نشان داد که در مطالعاتی که سن نمونه‌ها کمتر بوده است میزان لیپوپروتیین با تراکم کم، زیاد بوده است و در مطالعاتی که سن نمونه بیشتر بوده است میزان لیپوپروتیین با تراکم کم، پایین بوده است. نتایج متارگرسیون مطالعات بر حسب حجم توده بدن و ارتباط کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم، توسط آتروواستاتین، نشان داد که در افرادی که حجم توده بدن بیشتری داشته‌اند، لیپوپروتیین با تراکم کم آن‌ها بیشتر کاهش یافته است.

**نتیجه‌گیری:** میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم در افراد جوان و چاق، بهتر و سریع‌تر نسبت به افراد مسن و لاغر انجام می‌شود. پیشنهاد می‌شود که همه افراد به‌ویژه بیماران قلبی، رژیم غذایی مناسب داشته باشند و ورزش منظم را در برنامه روزانه خود قرار دهند.

**کلمات کلیدی:** آتروواستاتین، پروتیین واکنش گر C، لیپوپروتیین‌ها، متآنالیز، مرور سیستماتیک.

علیرضا خاتونی<sup>۱</sup>

سمیرامیس قوام<sup>۲</sup>

حامد توان<sup>۳\*</sup>

۱- گروه پرستاری، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۲- گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

۳- گروه پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

\* نویسنده مسئول: ایلام، بلوار پژوهش، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پرستاری و مامایی.

کدپستی: ۷۷۱۴۳-۶۹۳۹۱ تلفن: ۰۸۴-۳۲۲۲۷۱۲۳

E-mail: hamedtavan@gmail.com

### مقدمه

کروبر محسوب می‌شوند.<sup>۱</sup> استفاده از دوز بالای آتروواستاتین به‌صورت تک‌دوز و ۴۰ mg یک روز پیش از انجام مداخله کرونری از طریق پوست، نیز سبب کاهش انفارکتوس حوالی مداخله کرونری از طریق پوست، شده است.<sup>۲</sup> در مطالعات دیگر آمده است که میزان لیپوپروتیین با تراکم کم با ریسک خطر آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد همراه می‌باشد و اگر بتوان از میزان افزایش لیپوپروتیین با تراکم کم کاست به‌طور چشمگیری می‌توان از این بیماری جلوگیری

بیماری‌های عروق کرونری، مرگ‌ومیر بالایی دارد و میزان چشمگیری نیز باعث ناتوانی و اختلال در زندگی روزمره مبتلایان می‌شود. برای درمان تنگی عروق کرونری از روش‌های دارویی، مداخله‌ای و جراحی استفاده می‌شود.<sup>۳-۴</sup> داروهای خانواده استاتین، پرکاربردترین داروهای مورد استفاده در تنگی عروق و بیماری‌های عروق

در جهان در پایگاه‌های داده‌ی Scopus و PubMed در بازه‌ی زمانی ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۸ استخراج شده‌اند. جستجو با استفاده از کلید واژه‌های انگلیسی (لیپوپروتئین با تراکم کم) و ترکیبات احتمالی آن (آترواستاتین، کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم و پروتئین واکنش‌گر C) با راهبردهای جستجو در عناوین انجام شد.

پژوهشگر در ابتدا تمامی مقالات تحلیلی، کارآزمایی بالینی، مقطعی و مورد-شاهدی، در ارتباط با میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم را جستجو و گردآوری نمود. پس از پایان جستجو، لیستی از چکیده مقالات، آماده گردید. سپس تمامی مقالاتی که در عنوان آن‌ها (میزان اثربخشی آترواستاتین) و (مقدار کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم) (مقدار کاهش پروتئین واکنش‌گر C) آمده بود، وارد لیست اولیه شدند و دیگر مطالعاتی که به درمان آترواسکلروز از طریق جراحی، و عوامل خطر برای افزایش پروتئین واکنش‌گر C، و لیپوپروتئین با تراکم کم پرداخته بودند از فهرست مقالات خارج شدند.

در مرحله بعد، چک‌لیستی از داده‌های لازم برای هر مطالعه تهیه شد که شامل نام پژوهشگر، عنوان مقاله، سال انجام، محل انجام، تعداد نمونه، تعداد زنان، تعداد مردان، میزان تاثیر آترواستاتین بر کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم در مردان و زنان (پیش و پس از درمان)، میزان کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم بر حسب زمان، میزان کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم بر حسب حجم نمونه، کد محل انجام، گروه سنی و ریسک فاکتورهای پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم، و زیرگروه آن‌ها بود. نمونه‌گیری در تمام مطالعات به روش تهیه لیست از مطالعات واجد شرایط (اثر آترواستاتین بر میزان کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم) بود و روش مطالعه در تمام مقالات از نوع مطالعاتی بود که مقدار پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم، پیش و پس از درمان را محاسبه کرده بودند. با توجه به اینکه در هر مقاله، میزان تاثیر آترواستاتین بر مقدار پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم (پیش و پس از درمان) و تعداد نمونه استخراج شده بود مطالعات وارد مرحله بعدی شدند. برای محاسبه واریانس هر مطالعه، از توزیع دو جمله‌ای استفاده شد. برای ترکیب میزان‌های مختلف کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم، از میانگین

کرد. از راه‌های جلوگیری از افزایش لیپوپروتئین با تراکم کم می‌تواند به تغذیه مناسب، ورزش و فعالیت‌های متعادل اشاره کرد.<sup>۹</sup> شواهد حاکیست که آترواستاتین باعث کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم می‌شوند و می‌توانند مقدار آن را کاهش دهد.<sup>۱۰</sup>

سطح سرمی پروتئین واکنش‌گر C (C-reactive protein) و با روش‌های کیفی و کمی متعددی اندازه‌گیری می‌شود که روش بیوشیمی رایج‌ترین روش آن است. روش اندازه‌گیری کمی پروتئین واکنش‌گر C نسبت به استاندارد با دقت بیشتری می‌تواند غلظت‌های پایین پروتئین را اندازه‌گیری کند.<sup>۱۱</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که پروتئین واکنش‌گر C می‌تواند ارزش پیشگویی‌کننده قوی و مستقلی در آئزین قلبی ناپایدار و سکتته قلبی داشته باشد.<sup>۱۲</sup> تروپونین پروتئینی است که به شکل‌های دیگری در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی دیده می‌شود و در حال حاضر به‌عنوان شاخص اصلی آسیب بافت ماهیچه قلبی شناخته می‌شود.<sup>۱۳</sup> در بیماران دچار انفارکتوس میوکارد سه تا شش ساعت پس از حمله قلبی، تست تروپونین قلبی به‌عنوان مؤثرترین شاخص آزمایشگاهی جهت تشخیص این بیماری استفاده می‌شود و تا هشت ساعت پس از حمله، نیز قابل اندازه‌گیری است و به دو روش کمی و کیفی قابل اندازه‌گیری می‌باشد.<sup>۱۴</sup> تست سنجش تروپونین قلبی برای آسیب ماهیچه قلبی بسیار اختصاصی است و میزان حساسیت آن در مقایسه با تست اندازه‌گیری ایزوآنزیم کراتین‌کیناز، بیشتر است. ریسک فاکتورهای بیماری کرونر حاد شامل سن بالا، بالا بودن چربی خون در بیماری دیابت، سیگار، جنس مرد، و ارث می‌باشند. در مطالعات جدید، عوامل خطر جدید معرفی شده‌اند که از جمله آن‌ها علل التهابی می‌باشد.<sup>۱۴-۱۱</sup> پژوهش کنونی با هدف اثربخشی آترواستاتین بر میزان کاهش پروتئین واکنش‌گر C و لیپوپروتئین با تراکم کم، و نیز تعیین میزان اثربخشی آترواستاتین بر حسب ریسک فاکتورهای حجم توده بدن، وزن و قد به‌روش مرور نظامند و فراتحلیل، انجام شده است.

## روش بررسی

پژوهش کنونی از نوع مرور سیستماتیک و متآنالیز می‌باشد. داده‌های این مطالعه براساس مطالعات صورت‌گرفته در داخل کشور و از مقالات چاپ‌شده در Google Scholar و از کل مقالات چاپ‌شده

قاره آسیا شامل کشورهای کره جنوبی، ژاپن، چین و هند انجام شده بود و ۵ مطالعه (۲۵٪) مربوط به قاره اروپا شامل کشورهای فنلاند، یونان، ایتالیا و سوئد بود. همچنین ۵ مطالعه (۲۵٪) در قاره آمریکا و یک مطالعه (۵٪) در قاره آفریقا انجام شده بود. در تمام مطالعات، میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم برحسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (mg/dl) محاسبه شده بود و کمترین میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین مربوط به مطالعه Ferdinand در آفریقا بود که میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم برابر ۳۱/۸ mg/dl بود<sup>۱۵</sup> و بیشترین میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین مربوط به مطالعه Kumar در یونان بود که میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم برابر ۸۴ mg/dl بود.<sup>۳۱</sup>

با توجه به ناهمگنی مطالعات (شاخص I<sup>2</sup> معادل ۹۸/۴۸٪) فاصله اطمینان برای هر مطالعه و برای کل مطالعات براساس مدل اثرات تصادفی، میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم پیش و پس از درمان، در نمودار ۱-الف و ۱-ب نشان داده شده است (نمودار ۱). نتایج نشان داد میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم اولیه و پس از مصرف آترواستاتین معادل ۵۱ mg/dl بود (P<۰/۰۰۱). بالا بودن شاخص I<sup>2</sup> نشان می‌دهد نتایج مطالعات به شدت با یکدیگر، متفاوت هستند. نمودار متارگرسیون مطالعات برحسب سن نشان‌دهنده‌ی آن است که در مطالعاتی که سن نمونه‌ها کمتر بوده است، میزان لیپوپروتیین با تراکم کم زیاد بوده است و برعکس، در مطالعاتی که سن نمونه‌ها بیشتر بوده است میزان لیپوپروتیین با تراکم کم، کمتر بوده است. نمودار متارگرسیون مطالعات برحسب حجم توده بدنی، نشان‌دهنده‌ی آن است که در افرادی که حجم توده بدنی بالاتری داشته‌اند، لیپوپروتیین با تراکم کم آن‌ها بیشتر کاهش یافته است و همچنین در افرادی که حجم توده بدن کمتری داشته‌اند لیپوپروتیین با تراکم کم آن‌ها کمتر کاهش یافته است. به‌عبارت دیگر، هر چقدر وزن بیماران، بیشتر باشد میزان کاهش در اثر مصرف آترواستاتین، بیشتر بوده است.

در نمودار ۲-الف، مقدار اولیه پروتیین واکنش‌گر C و در نمودار ۲-ب مقدار ثانویه (پس از مصرف آترواستاتین) پروتیین واکنش‌گر C آورده شده است. این نمودارها نشان می‌دهند میزان پروتیین واکنش‌گر C پیش از مصرف آترواستاتین، برابر ۱/۹۹(۰/۹۶-۳/۰۳) بوده است که پس از مصرف به ۰/۷۶(۰/۰۸-۱/۴۳) تغییر یافته است.

وزنی استفاده شد و به هر مطالعه، متناسب با عکس واریانس آن، وزن داده شد. با توجه به تفاوت زیاد در مقدار کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم در مطالعات مختلف (ناهمگنی مطالعات) و معنادار شدن شاخص ناهمگنی (I<sup>2</sup>)، از مدل اثرات تصادفی در متآنالیز استفاده شد.

برای مقایسه اثربخشی آترواستاتین بر کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم برحسب سال انجام مطالعه و بررسی علت ناهمگنی نتایج مطالعات، از متارگرسیون استفاده شد. مقایسه میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم در جهان (پیش و پس از درمان) برحسب عوامل خطرزا، میزان تاثیر آترواستاتین بر کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم در زنان و مردان (پیش و پس از درمان)، میزان کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم برحسب زمان، میزان کاهش پروتیین واکنش‌گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم برحسب حجم نمونه و گروه سنی و سال و حجم نمونه، با استفاده از آنالیز زیرگروه‌ها محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata version 14 (Stata Corp., College Station, TX, USA) تجزیه و تحلیل شدند.

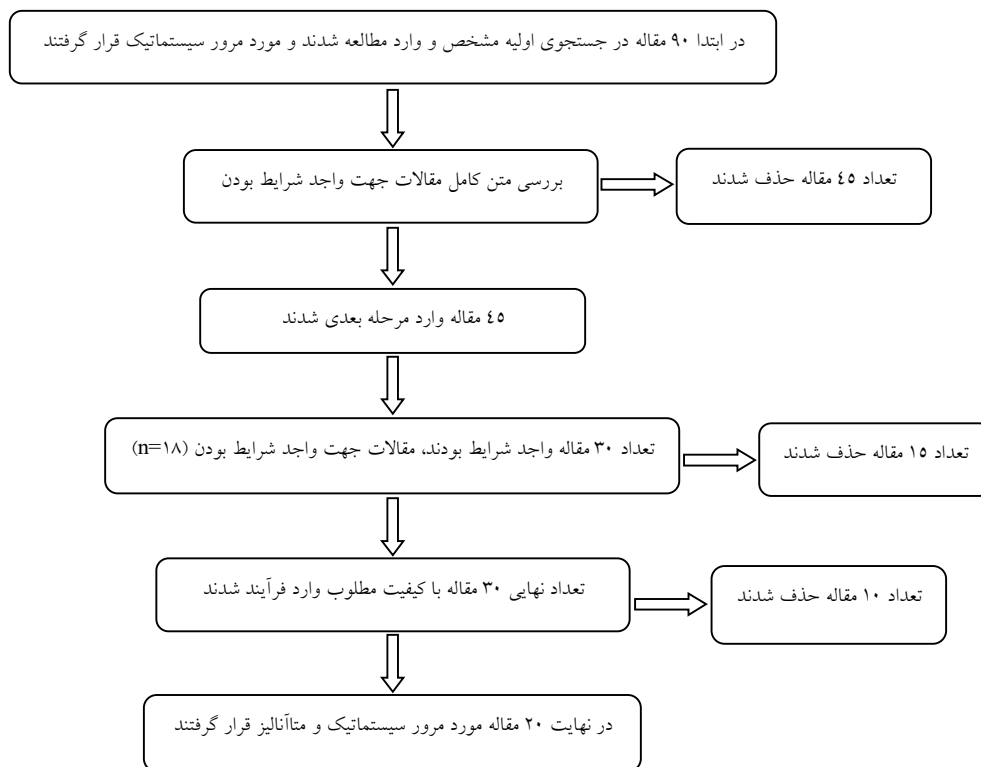
## یافته‌ها

در مرور سیستماتیک، طی جستجو ۹۰ مقاله شناسایی شد که پس از بررسی عناوین مقالات، چکیده ۴۵ مقاله وارد فرآیند بررسی شدند. در مرحله بعد، داده‌های لازم از چکیده مقالات وارد چکلیست شدند. پس از ارزیابی نهایی، تعداد ۲۰ مقاله از چکلیست گذشته (جدول ۱) و متن کامل مقالات در اختیار پژوهشگر قرار گرفت (شکل ۱). میزان ناهمگنی در این مطالعه ۹۸/۱۴٪ بود که در ردیف مطالعات با ناهمگنی شدید قرار می‌گیرد. شاخص I<sup>2</sup> برابر یا کمتر از ۲۵٪ به‌عنوان "ناهمگنی کم"، بین ۲۵٪ و ۷۵٪ "ناهمگنی متوسط"، مساوی و بیشتر از ۷۵٪ "ناهمگنی زیاد" محسوب می‌شود.<sup>۳۴-۳۷</sup> مطالعات نهایی در فاصله سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۸ انجام شده بودند و کل حجم نمونه مورد بررسی شامل ۲۱۶۰۹ نفر با میانگین ۱۰۸۰ در هر مطالعه بود.

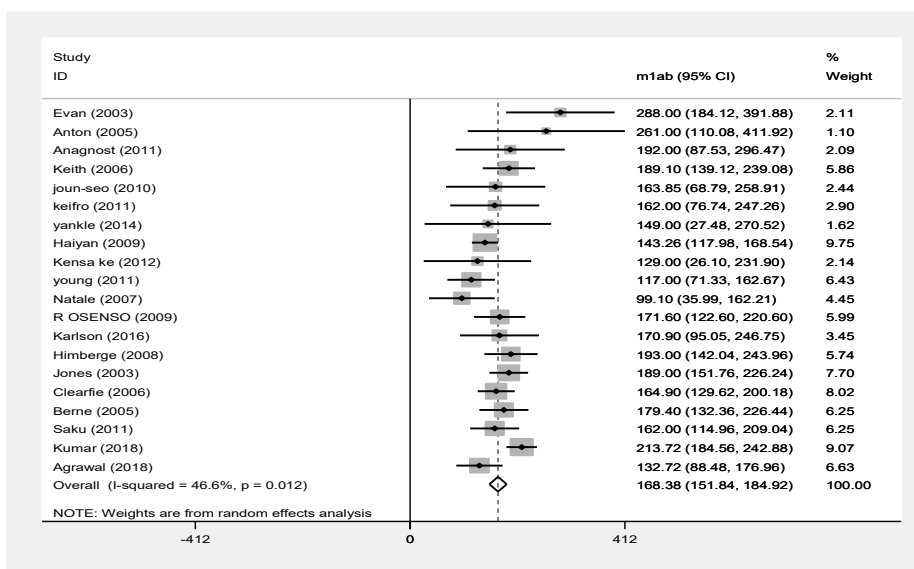
از نظر فراوانی مطالعات انجام‌شده در جهان، ۹ مطالعه (۴۵٪) در

جدول ۱: مشخصات مقالات مورد بررسی در مورد میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم و پروتئین واکنش گر C

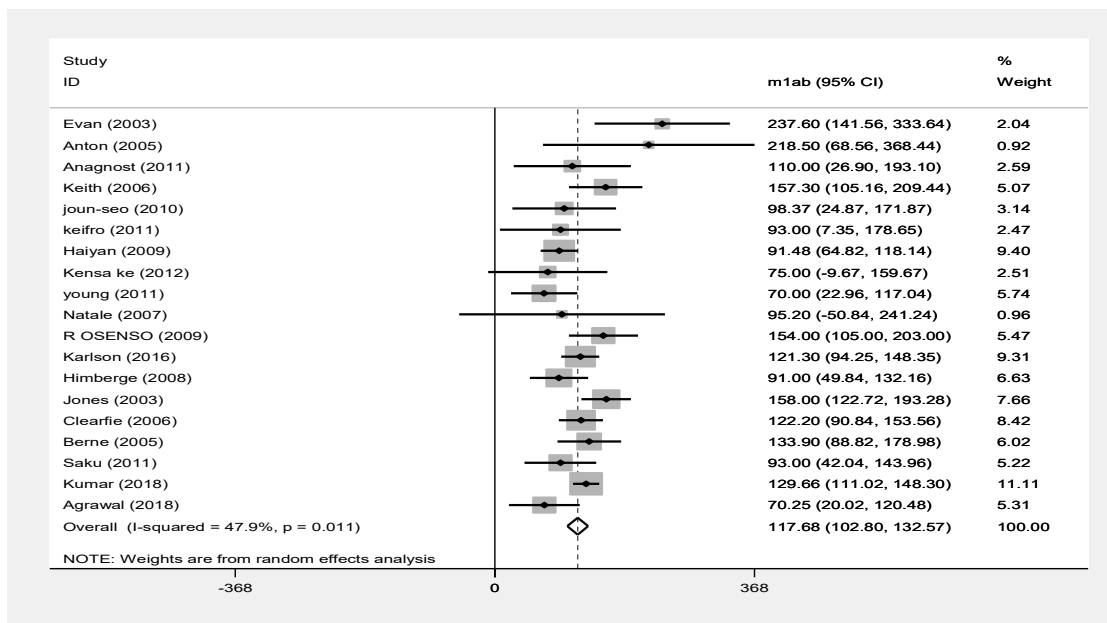
نویسنده اول	کشور	سال	تعداد کل	لیپوپروتئین با تراکم کم (mg/dl)		پروتئین واکنش گر C		
				اولیه	پس از درمان	تغییرات	پس از درمان	
Stalenhoef <sup>13</sup>	فنلاند	۲۰۰۵	۱۶۵	۲۶۱	۲۱۸/۵	۴۲/۵	۲/۸	۲/۷۳
Stein <sup>15</sup>	آمریکا	۲۰۰۳	۱۸۷	۲۸۸	۲۳۷/۶	۵۰/۴	۱/۸	-
Ferdinand <sup>16</sup>	آفریقا	۲۰۰۶	۳۸۳	۱۸۹/۱	۱۵۷/۳	۳۱/۸	۳/۹	۳/۲۵
Hong <sup>17</sup>	کره جنوبی	۲۰۱۱	۸۰	۱۱۷	۷۰	۴۷	-	-
Saku <sup>18</sup>	ژاپن	۲۰۱۱	۹۹	۱۶۲	۹۳	۶۹	۰/۱۱	۰
Qu <sup>19</sup>	چین	۲۰۰۹	۵۴	۱۴۲/۲۶	۹۱/۴۸	۵۱/۷۸	۰/۳۳	۰/۰۷
Brunetti <sup>20</sup>	ایتالیا	۲۰۰۷	۱۶	۹۹/۱	۹۵/۲	۳/۹	-	-
Park <sup>21</sup>	کره جنوبی	۲۰۱۰	۱۷۸	۱۶۳/۸۵	۹۸/۳۷	۶۵/۴۸	۲/۲۳	۲/۱۷
Toyama <sup>22</sup>	ژاپن	۲۰۱۲	۲۸	۱۲۹	۷۵	۵۴	-	-
Liu <sup>23</sup>	چین	۲۰۱۴	۸۰۵	۱۴۹	-	-	۱/۲	-
Anagnostis <sup>24</sup>	یونان	۲۰۱۱	۵۲	۱۹۲	۱۱۰	۸۲	۴/۱	۳/۳
Rosenson <sup>25</sup>	کانادا	۲۰۰۹	۱۱۹	۱۷۱/۶	۱۵۴	۱۷	-	-
Karlson <sup>26</sup>	سوئد	۲۰۱۶	۱۶۱۳۰	۱۷۰/۹	۱۲۱/۳	۴۹/۶	-	-
van Himbergen <sup>27</sup>	آمریکا	۲۰۰۹	۶۶	۱۹۳	۹۱	۱۰۲	-	-
Jones <sup>28</sup>	آمریکا	۲۰۰۳	۶۴۱	۱۸۹	۱۵۸	۳۱	-	-
Clearfield <sup>29</sup>	آمریکا	۲۰۰۶	۴۹۲	۱۶۴/۹	۱۲۲/۲	۴۲/۷	-	-
Berne <sup>30</sup>	سوئد	۲۰۰۵	۲۳۳	۱۷۹/۴	۱۳۳/۹	۴۵/۵	-	-
Saku <sup>31</sup>	ژاپن	۲۰۱۱	۱۰۰	۱۶۲	۹۳	۶۹	-	-
Kumar <sup>32</sup>	هند	۲۰۱۸	۴۶	۲۱۳/۷۲	۱۲۹/۶۶	۸۴/۰۶	-	-
Agrawal <sup>33</sup>	هند	۲۰۱۸	۱۲۰	۱۳۲/۷۲	۷۰/۲۵	۶۲/۴۷	-	-



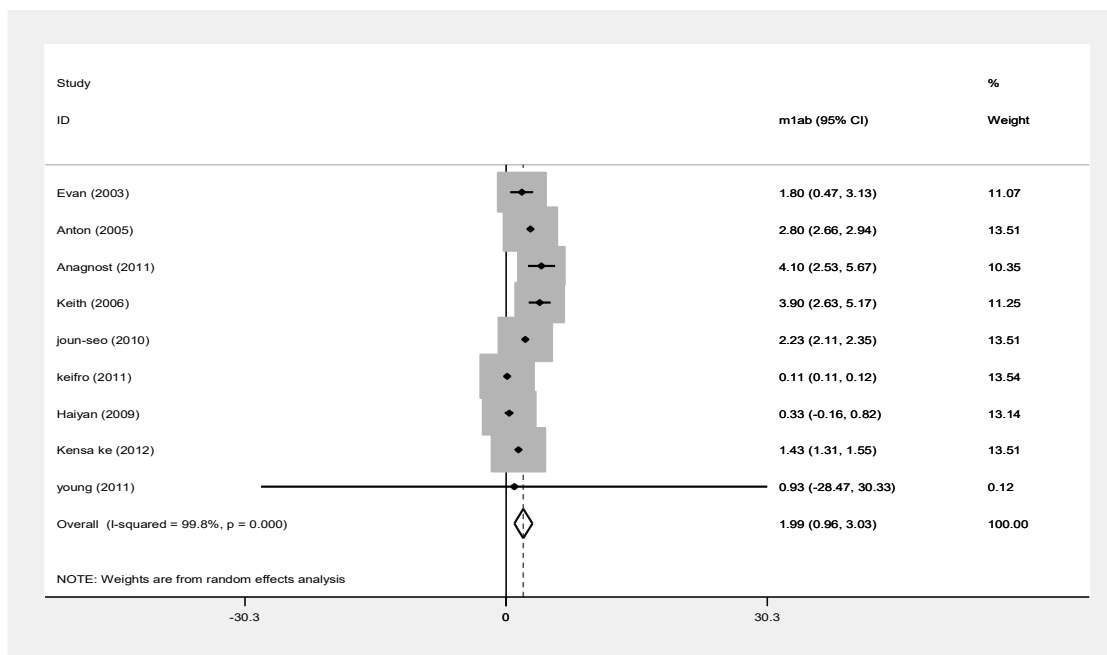
شکل ۱: فلوجارت مراحل ورود مطالعات به فرآیند



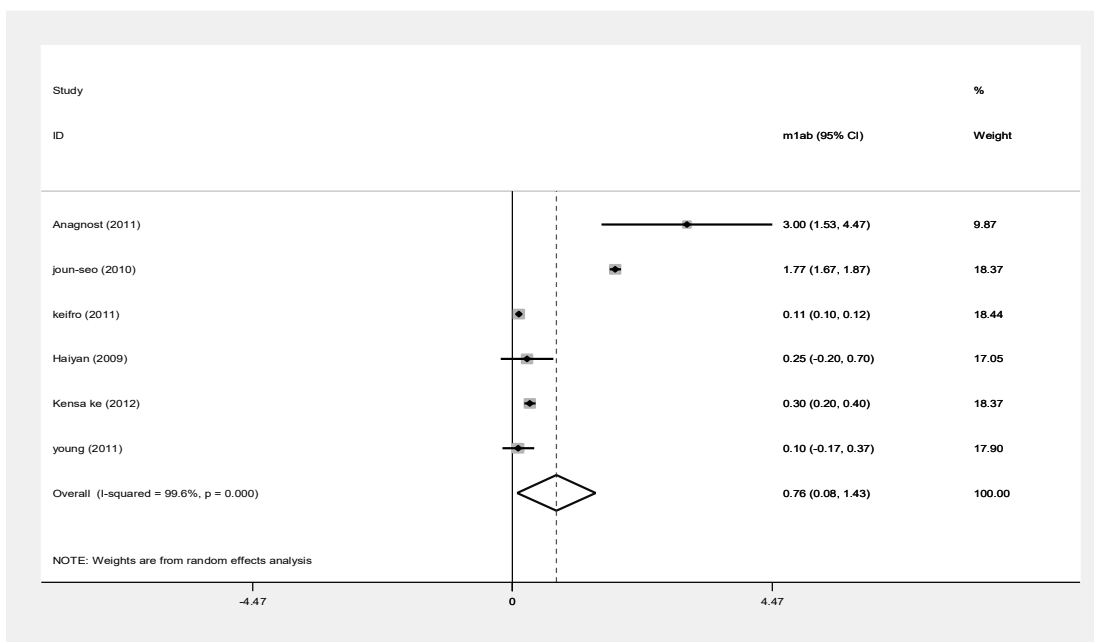
نمودار ۱: الف. اثبات میزان اثربخشی آتروواستاتین بر کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم پیش از درمان، با فاصله اطمینان ۹۰٪



نمودار ۱: ب. انباشت میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش لیپوپروتئین با تراکم کم پس از درمان، با فاصله اطمینان ۹۵٪



نمودار ۲: الف. انباشت میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش پروتئین واکنش گر C پیش از درمان، با فاصله اطمینان ۹۵٪



نمودار ۲: ب. انباشت میزان اثربخشی آترواستاتین بر کاهش پروتیین واکنش گر C پس از درمان. با فاصله اطمینان ۹۵٪

بحث

مطالعاتی است که به بررسی میزان تاثیر آترواستاتین بر سطح لیپوپروتیین با تراکم کم پرداخته‌اند.<sup>۱۸-۲۱</sup>

نتایج پژوهش کنونی نشان داد که بین حجم توده بدن و کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین، رابطه‌ی معناداری وجود دارد یعنی در افرادی که حجم توده بدن بیشتری داشته‌اند، لیپوپروتیین با تراکم کم آن‌ها بیشتر کاهش یافته است و در افرادی که حجم توده بدن کمتری داشته‌اند، لیپوپروتیین با تراکم کم آن‌ها کمتر کاهش یافته است. در حقیقت، آترواستاتین، میزان لیپوپروتیین با تراکم کم را در افراد چاق، زودتر و سریع‌تر نسبت به افراد لاغر کاهش می‌دهد، و این نتیجه در راستای برخی از مطالعات می‌باشد.<sup>۱۸،۱۹،۲۱</sup> در پژوهش کنونی، کمترین میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین، برابر ۳۱/۸ mg/dl بود و میانگین کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین ۳۳/۳۳ mg/dl بود که با نتایج مطالعه Ferdinand همخوانی دارد.<sup>۱۵</sup> ولی با نتایج پژوهش Anagnostis در تضاد می‌باشد.<sup>۶</sup> از دلایل تفاوت یافته‌های پژوهش کنونی با مطالعه مزبور می‌توان به جامعه آماری متفاوت و سال و کشور متفاوت اشاره

این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای اثربخشی آترواستاتین بر کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم و پروتیین واکنش گر C به روش مرور سیستماتیک و متآنالیز، انجام شده است. براساس نتایج پژوهش، میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم حدود ۵۱ mg/dl بود. نتایج مزبور در راستای مطالعاتی است که به بررسی میزان تاثیر آترواستاتین بر سطح لیپوپروتیین با تراکم کم و پروتیین واکنش گر C پرداخته‌اند.<sup>۱۷-۱۱</sup> نتایج پژوهش کنونی نشان داد که بین سن و کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آترواستاتین، رابطه معناداری وجود دارد، به طوری که در مطالعاتی که سن افراد شرکت‌کننده در پژوهش کمتر بوده است میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم بیشتر بوده است و نیز در مطالعاتی که سن نمونه‌ها بیشتر بوده است میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم کمتر بوده است. به عبارت دیگر، لیپوپروتیین با تراکم کم در افراد جوان، سریع‌تر و بیشتر از افراد مسن، کاهش می‌یابد و بهتر می‌توان آن را کنترل کرد. این یافته در راستای برخی از

تراکم کم و پروتیین واکنش گر C در بین دوره‌های درمانی آن‌ها بیان نشده بود. در برخی از مطالعات فقط داروهای دیگر بیان شده بود ولی مقادیر دقیق پیش و پس از درمان آن، ذکر نشده بود. در برخی از مطالعات، مقایسه‌ای بین زن و مرد و گروه سنی، انجام نشده بود و داده‌ها به صورت کلی ارائه شده بودند. همچنین در برخی از مطالعات، فقط میزان کلی کاهش پروتیین واکنش گر C و کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم، بیان شده بود.

مصرف آتروواستاتین باعث کاهش مقدار پروتیین واکنش گر C می‌شود، همچنین میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم در افراد جوان و چاق، بهتر و سریع‌تر انجام می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی مقایسه‌ای اثربخشی آتروواستاتین بر تغییرات پروتیین واکنش گر C و لیپوپروتیین با تراکم کم به روش مرور سیستماتیک و متاآنالیز" مصوب مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه در سال ۱۳۹۷ با کد اخلاق IR. KUMS.REC 1397.211 می‌باشد.

کرد. براساس نتایج پژوهش، بیشترین میزان کاهش لیپوپروتیین با تراکم کم توسط آتروواستاتین، برابر ۸۴ mg/dl بود که این یافته در راستای مطالعات Evan و Anagnostis است.<sup>۱۵،۱۶</sup> نتایج نشان داد پس از مصرف آتروواستاتین، مقدار پروتیین واکنش گر C کاهش می‌یابد و این یافته در راستای نتایج مطالعات Ridker, Yamashita و Nakamur و Onat می‌باشد.<sup>۱۳-۱۴، ۳۸-۴۰</sup> از این یافته می‌توان چنین استنباط نمود که مصرف آتروواستاتین باعث کاهش مقدار پروتیین واکنش گر C می‌شود و می‌تواند پاسخ درمانی مطلوبی را در بیماران به وجود آورد و علائم را برطرف نماید و می‌توان با مراقبت به سطح سلامتی رسید.<sup>۴۱</sup>

مطالعه کنونی با محدودیت‌هایی مواجه بود. بیشتر نمونه‌های انتخاب شده، تصادفی نبودند که این امر باعث عدم انتخاب نمونه‌ای که معرف افرادی که چربی خون بالایی دارند شده بود. همچنین متغیرهای مورد بررسی در مطالعات، بسیار کم و محدود بودند به طوری که در تعدادی از مطالعات روزهای متفاوت درمان و دوره‌های هفتگی و ماهانه بیان شده بود ولی مقدار دقیق لیپوپروتیین با

## References

- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40.
- Genser B, Grammer TB, Stojakovic T, Siekmeier R, März W. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(10):497-510.
- Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green, S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. Chichester: John Wiley and Sons; 2008. P. 151-85.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088-101.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
- Anagnostis P, Selalmatzidou D, Polyzos SA, Panagiotou A, Slavakis A, Panagiotidou A, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. *Int J Clin Pract* 2011;65(6):679-83.
- Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, et al; 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;97(2):229-35.
- Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, Filippatos TD, Gazi IF, Ganotakis ES, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of Atorvastatin and Rosuvastatin (the ATOROS study). *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1123-31.
- Brunetti ND, Maulucci G, Casavecchia GP, Distaso C, De Gennaro L, Pellegrino PL, et al. Improvement in endothelium dysfunction in diabetics treated with statins: a randomized comparison of atorvastatin 20 mg versus rosuvastatin 10 mg. *J Interv Cardiol* 2007;20(6):481-7.
- Laufs U, Karmann B, Pittrow D. Atorvastatin treatment and LDL cholesterol target attainment in patients at very high cardiovascular risk. *Clin Res Cardiol* 2016;105(9):783-90.
- Qavam S, Hafezi Ahmadi MR, Tavan H, Yaghobi M, Yaghobi M, Mehrdadi A. High-sensitive C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome in statin therapy and its impact on prognosis. *Tehran Univ Med J* 2016;74(4):289-96.
- Norozi S, Rai A, Salimi E, Tavan H. The incidence of major cardiovascular events relied coronary vessels after angioplasty and stent types complications. *Tehran Univ Med J* 2018;75(10):722-9.
- Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005;26(24):2664-72.
- Azami M, Hafezi Ahmadi MR2, YektaKooshali MH3, Qavam S4. Effect of Yoga on lipid profile and C-reactive protein in women. *Int J Prev Med* 2019;10:81.
- Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E; HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;92(11):1287-93.
- Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, et al; 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;97(2):229-35.



17. Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2011;75(2):398-406.
18. 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.
19. 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. *Pharm Res* 2009;26(4):958-64.
20. Brunetti ND, Maulucci G, Casavecchia GP, Distaso C, De Gennaro L, Pellegrino PL, et al. Improvement in endothelium dysfunction in diabetics treated with statins: a randomized comparison of atorvastatin 20 mg versus rosuvastatin 10 mg. *J Interv Cardiol* 2007;20(6):481-7.
21. Park JS, Kim YJ, Choi JY, Kim YN, Hong TJ, Kim DS, et al. Comparative study of low doses of rosuvastatin and atorvastatin on lipid and glyemic control in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolemia. *Korean J Intern Med* 2010;25(1):27-35.
22. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2012;7(7):e41369.
23. Liu Y, Liu YH, Tan N, Chen JY, Zhou YL, Li LW, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in preventing contrast induced nephropathy in patient with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2014;9(10):e111124.
24. Anagnostis P, Adamidou F, Slavakis A, Polyzos SA, Selalmatzidou D, Panagiotou A, et al. Comparative Effect of Atorvastatin and Rosuvastatin on 25-hydroxy-Vitamin D Levels in Non-diabetic Patients with Dyslipidaemia: A Prospective Randomized Open-label Pilot Study. *Open Cardiovasc Med J* 2014;8:55-60.
25. 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.
26. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2(4):212-7.
27. van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, Otokoza S, Ai M, Stein EA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res* 2009;50(4):730-9.
28. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. 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.
29. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, Hernández García HR, Miller SS, Sosef FF, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia--Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006;7:35.
30. Berne C, Siewert-Delle A; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:7.
31. 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.
32. Kumar M, Rehan HS, Puri R, Yadav M, Gupta LK. Randomized controlled trial comparing the efficacy of daily and every other day atorvastatin therapy and its correlation with serum hydroxymethylglutaryl-CoA reductase enzyme levels in naïve dyslipidemic patients. *Indian Heart J* 2018;70 Suppl 3:S64-7.
33. Agrawal D, Manchanda SC, Sawhney JPS, Kandpal B, Jain R, Mehta A, et al. To study the effect of high dose Atorvastatin 40mg versus 80mg in patients with dyslipidemia. *Indian Heart J* 2018;70 Suppl 3:S8-S12.
34. Khalighi E, Tarjoman A, Abdi A, Borji M. The prevalence of delirium in patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Future Neurology* 2019;14(4):378-389.
35. Parizad Nasirkandy M, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017;15(9):543-52.
36. Vasigh A, Abdi A, Borji M, Tarjoman A. The prevalence of neuropathy among type 1 diabetic adolescents in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Int J Adolesc Med Health* 2019 Jan 26.
37. Hatefi M, Abdi A, Tarjoman A, Borji M. Prevalence of depression and pain among patients with spinal cord injury in iran: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Mon* 2019;24(4).
38. Nakamura H, Yamashita T. Predictive value of cardiovascular events by high sensitivity CRP. *Nihon Rinsho* 2002;60(5):916-21.
39. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813-8.
40. Onat A, Sansoy V, Yildirim B, Keleş I, Uysal O, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in western Turkey. *Am J Cardiol* 2001;88(6):601-7.
41. Borji M. Investigating the effect of home care on death anxiety in patients with gastrointestinal cancer. *Govaresh* 2017;22(2):131-2.

## A comparative study on the efficacy of Atorvastatin on change CRP, LDL by systematic review and meta-analysis

Alireza Khatony Ph.D.<sup>1</sup>  
Samiramis Qavam M.D.<sup>2</sup>  
Hamed Tavan M.Sc.<sup>3\*</sup>

1- Department of Nursing, Clinical Research Development Center of Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

2- Department of Cardiology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

3- Department of Nursing, Student Research Committee, Faculty of Nursing and Midwifery, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

\* Corresponding author: Faculty of Nursing and Midwifery, Ilam University of Medical Sciences, Pajhoresh Blvd., Ilam, Iran.  
Postal Code: 69391-77143  
Tel: +98 84 32227123  
E-mail: hamedtavan@gmail.com

### Abstract

Received: 04 Apr. 2019 Revised: 11 Apr. 2019 Accepted: 12 Oct. 2019 Available online: 22 Oct. 2019

**Background:** Coronary artery disease today is a major contributor to mortality and morbidity from cardiovascular disease. The drug, interventional and surgical methods are used to treat coronary artery stenosis. Statins are the most commonly used drugs for stenosis and coronary artery disease. Low-density lipoprotein (LDL) The purpose of this study was to evaluate the effect of atorvastatin on LDL and C-reactive protein (CRP) reduction in patients.

**Methods:** This study was a systematic review and meta-analysis. Articles were selected using the keywords of atorvastatin, LDL, C-reactive protein (CRP) and reduction, and searches in Scopus, Google Scholar and PubMed databases from March 2003 to February 2018. For this purpose, all analytical, clinical trials, cross-sectional, and case-control studies were searched and collected in association with the efficacy of atorvastatin on low density lipoprotein and CRP.

**Results:** In the initial search, 90 papers were found and evaluated. Finally, 20 papers were analyzed. The studies were published. The total sample size was 21609 persons with an average sample size of 1080 in each study. Twenty studies were entered into the final analysis. The LDL-lowering rate was 51 mg/dl with atorvastatin ( $I^2=98.48$ ,  $P<0.001$ ). Also, CRP reduction before and after administration of atorvastatin was 1.99 (0.96-3.03) and 0.76 (0.08-1.43), respectively. The results of meta-regression of age-related studies showed that LDL levels were low in studies with lower age, and LDL levels were low in studies with higher age. The results of a meta-regression study of atorvastatin in terms of body mass and the association of low-density lipoprotein with atorvastatin showed that in those with a higher body mass, low-density lipoprotein decreased.

**Conclusion:** According to the results, the use of atorvastatin reduces the amount of C-reactive protein (CRP). The rate of low density lipoprotein (LDL) reduction was better and faster in young and obese people. It is recommended that people have a proper diet and regular exercise in their daily schedule.

**Keywords:** atorvastatin, C-reactive protein, lipoproteins, meta-analysis, systematic review.