

بار درمان استاتین در جمعیت شهری ایران بر اساس راهنمای بالینی جدید ACC/AHA

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۲/۰۵

زمینه و هدف: دستورکار ۲۰۱۳ کالج کاردیولوژی آمریکا (American College of Cardiology, ACC) و انجمن قلب آمریکا (American Heart Association, AHA) در کنترل کلسترول بالا به تازگی منتشر شده است و نیازمند ارزیابی در جوامع مختلف می‌باشد. هدف از این مطالعه تخمین تعداد افراد کاندید درمان بر اساس دستورکار گفته شده بود.

روش بررسی: از مجموع ۶۲۷۵ فرد ۷۵-۴۰ ساله در ابتدای مطالعه قند و لیپید تهران (بهمن ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۸)، ۵۱۵۳ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه با میانگین بیش از ۱۰ سال پیگیری بودند. خطر ۱۰ ساله بیماری شدید قلبی-عروقی برای هر یک از شرکت‌کنندگان بر اساس راهنمای بالینی ۲۰۱۳ محاسبه شد و میزان این خطر در واجدین شرایط درمان با استاتین با میزان خطر در افراد با پیشینه بیماری‌های قلبی-عروقی مقایسه شد.

یافته‌ها: از حدود ۶/۵ میلیون مرد و زن ساکن در مناطق شهری ایران (بر اساس سرشماری سال ۱۳۷۵) حدود ۴ میلیون نفر (۲/۵۵ میلیون مرد و ۱/۴ میلیون زن) نیاز به درمان با استاتین دارند. با توجه به افزایش حدود ۲/۵ درصدی جمعیت شهری ایران تا سال ۱۳۹۰، مشاهده شد که تعداد واجدین دریافت استاتین به دو برابر (پنج میلیون مرد و سه میلیون زن) افزایش یافت. همچنین میزان خطر ابتلا به بیماری شدید قلبی-عروقی در مردان غیردیابتی با ریسک محاسبه شده بین ۷/۵-۵٪ و در زنان دیابتی با خطر کمتر از ۵٪، نسبت به افراد با سابقه بیماری قلبی-عروقی کمتر از ۰/۲ بود. با حذف این افراد از گروه واجدین شرایط، حدود ۸٪ کل جمعیت از بار مصرف استاتین کاسته شد.

نتیجه‌گیری: استفاده از دستورکار جدید کالج قلب و عروق آمریکا و انجمن قلب آمریکا در جامعه ما برای درمان با استاتین به نسبت معقول به نظر می‌رسد. البته مطالعات بیشتری برای محاسبه سود خاص حاصل از درمان در زیرگروه‌های مختلف درمانی نیازمند است.

کلمات کلیدی: دستورکار، کالج قلب و عروق آمریکا (ACC)، انجمن قلب آمریکا (AHA)، بیماری شدید قلبی-عروقی، استاتین.

سمانه عسگری^۱، داود خلیلی^{۱*}
فریدون عزیزی^۲، فاطمه اسکندری^۱
نرگس سربازی^۱، فرزاد حدائق^۱

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰ - ۰۲۱
E-mail: dkhalili@endocrine.ac.ir

مقدمه

از دهه‌های گذشته، کلسترول، به‌عنوان عامل خطر اصلی و تغییر پذیر در ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) شناخته شده است.^۱ امروزه در بسیاری از دستورکارها از داروهای کاهنده چربی به عنوان اساسی‌ترین توصیه برای پیشگیری از CVD یاد می‌شود. تا

همین اواخر، استفاده از راهنمای پنل سوم بزرگسالان (The 3rd Adult Treatment Panel (ATP III) از سری برنامه‌های آموزش ملی کلسترول آمریکا، برای کنترل کلسترول بالا توصیه می‌شد.^{۲,۳} بر اساس این راهنما، افراد با سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی و یا دیابت و همچنین افرادی که سطح لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی پایین (کلسترول-LDL) آنها بالاتر از ۱۰۰ mg/dl (۲/۵۹ mmol/l) باشد،

۵۱۵۳ نفر (۲۳۷۲ مرد و ۲۷۸۱ زن) با میانگین ۱۰/۱ سال پیگیری (۲۰ مارس ۲۰۱۰) برای شرکت در پژوهش حاضر در نظر گرفته شدند (شکل ۱). این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشی پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید و هر یک از افراد شرکت‌کننده رضایت‌نامه را آگاهانه امضا نمودند.

اندازه‌گیری‌های بالینی، تن‌سنجی و آزمایشگاهی. مصاحبه با افراد مورد مطالعه به‌طور خصوصی و چهره‌به‌چهره توسط پرسشگران مجرب با استفاده از یک پرسشنامه از پیش آزمون شده انجام شد. ابتدا اطلاعاتی راجع به سن، عادت سیگار کشیدن و داروهای مصرفی از افراد گرفته شد. فشارخون افراد پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالت نشسته و از بازوی راست افراد توسط فشارسنج جیوه‌ای برای بار اول اندازه‌گیری شد و پس از آن این اندازه‌گیری به فاصله حداقل ۳۰ ثانیه با همان شرایط تکرار شد.

میانگین دو بار اندازه‌گیری فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به‌عنوان اندازه فشارخون در نظر گرفته شد همچنین درمان پرفشاری خون، به‌عنوان پاسخ مثبت به این پرسش که "آیا در یک ماه گذشته (اخیر) از داروهای پایین آورنده فشارخون که توسط پزشک تجویز شده باشد استفاده کردید؟" تعریف شده است. نمونه‌های خونی افراد پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا برای کلسترول تام (Total Cholesterol)، قند خون ناشتا (Fasting Plasma Glucose)، سطح لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی بالا (High-density lipoprotein (HDL) cholesterol و قند دوساعته (2-hour post-challenge plasma glucose) اندازه‌گیری شد. سطح لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی پایین (Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol توسط Friedewald formula (FF) محاسبه گردید.^{۱۱} دیابت بر اساس قند خون ناشتای $\leq 126 \text{ mg/dl}$ یا قندخون دو ساعته $\leq 200 \text{ mg/dl}$ و یا مصرف داروی کنونی ضد دیابت در نظر گرفته شد. داده‌های مربوط به نحوه‌ی اندازه‌گیری‌ها در مطالعه Azizi چاپ شده است.^{۱۲}

تعریف پیامدها و متغیرها: بیماری‌های قلبی-عروقی شامل عروق کرونر قلب (Coronary heart disease, CHD) از جمله موارد انفارکتوس میوکارد قطعی (Myocardial infarction, MI) (تشخیص داده شده توسط Electrocardiogram (ECG) و بیومارکرها)، MI احتمالی (یافته‌های ECG مثبت به همراه علائم قلبی و یا علائم یا

کاندید درمان استاتین می‌باشند.^۴ در ۱۳ نوامبر ۲۰۱۳، کالج کاردیولوژی آمریکا (American College of Cardiology, ACC) و انجمن قلب آمریکا (AHA) راهنمای بالینی جدیدی را به منظور ارزیابی خطر قلبی-عروقی و کنترل کلسترول بالا منتشر نموده‌اند.^{۶،۵} که این راهنما توسط برخی از متخصصان با توجه به جوانب خوب و بد آن مورد نقد و بررسی قرار گرفته است.^{۷-۱۰}

از نگرانی‌های اصلی در این بررسی‌ها می‌توان به استفاده از آستانه خطر جدید ۵٪ برای درمان متوسط و ۷/۵٪ جهت درمان شدید با داروی استاتین اشاره نمود که این آستانه در راهنمای بالینی ATP III، ۲۰٪ بوده است. این تغییر باعث افزایش تعداد واجدین شرایط دریافت استاتین و بار هزینه‌های درمانی حاصل از آن می‌شود. بر اساس ACC/AHA بیش از یک میلیارد فرد سالم (بدون سابقه بیماری قلبی-عروقی و یا LDL بالا) در سراسر دنیا کاندید دریافت استاتین تخمین زده می‌شوند که با این شرایط مجموع فروش استاتین در جهان تا سال ۲۰۲۰ به حدود یک هزار میلیارد دلار می‌رسد.^{۱۰} بنابراین با توجه به حساسیت‌هایی که راهنمای جدید در حوزه سلامت از لحاظ بار درمان ایجاد می‌نماید، این مطالعه با هدف محاسبه تعداد افراد کاندید درمان را بر اساس راهنمای ACC/AHA در جمعیت قند و لیپید تهران و تخمین این بار برای جمعیت شهری تهران و ایران انجام گردید.

روش بررسی

این پژوهش آینده‌نگر از بهمن ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۸۸ در پژوهشگاه قند و لیپید ایران به منظور بررسی و تعیین عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر طراحی شد. روش طراحی و اهداف مطالعه قند و لیپید در مقالات پیشین بیان شده است.^{۱۳،۱۴} از مجموع ۱۸۵۵۶ فرد بالای سه سال یا بزرگتر که در قالب فازهای ورودی اول یا دوم شرکت نموده‌اند، بزرگسالان ۴۰ تا ۷۵ ساله (n=۶۲۷۵) وارد مطالعه شدند. افرادی که داروهای کاهنده لیپید (n=۳۱۳) مصرف می‌کردند، افرادی که تحت همودیالیز قرار داشتند (یک نفر=n) و یا افرادی که داده‌های لازم برای محاسبه ریسک در آنها وجود نداشت (n=۳۱۳) از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت با خارج کردن ۴۹۵ فرد که در هیچیک از پیگیری‌های سالانه حضور نیافتند،

تحلیل آماری مقدار $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از STATA software version 12, (College Station, Texas, TX, USA) انجام شد.

یافته‌ها

در میان تمام افراد مورد مطالعه در گروه سنی ۴۰-۷۵ سال، ۲۹۶۵ نفر (۵۷/۵٪) از مردان و ۱۷۳۳ نفر (۷۳/۱٪) از زنان (با توجه به دستورکار ACC/AHA نیاز به درمان متوسط و یا شدید استاتین دارند. شکل ۱ جزییات زیر گروه‌ها را با توجه به دسته‌بندی‌های راهنما نشان می‌دهد. جدول ۱ ویژگی‌های پایه جمعیت مورد مطالعه را نشان می‌دهد. میانگین (انحراف معیار) سنی مردان ۵۴/۶ سال و در زنان ۵۲/۶ سال بود ($P < 0.001$) بر اساس گروه‌های مختلف مورد استفاده در دستورکار، مردان مبتلا به دیابت با خطر $> 0.7/5$ و در زنان با کلسترول LDL کمتر از ۷۰ کمترین فراوانی را داشتند.

بروز تجمعی CVD و Hard CVD و نسبت میزان خطر در هر گروه بررسی شد (جدول ۲). در زیرگروه‌های کاندید درمان با استاتین میزان خطر Hard CVD حداقل یک چهارم میزان خطر در گروه با سابقه CVD بود به‌جز در مردان غیردیابتی با ریسک محاسبه شده بین ۷/۵-۵٪ و زنان دیابتی با ریسک کمتر از ۵٪، که این نسبت کمتر از ۰/۲ بود، خطر محاسبه شده در مردان غیردیابتی ۷/۵-۵٪ کمتر از میزان تخمینی توسط مدل آماری و برابر ۲/۷٪ بوده است. به دلیل تعداد پایین مردان دیابتی با ریسک کمتر از ۵٪، پیامدی در این گروه مشاهده نشد.

بر اساس راهنمای بالینی ACC/AHA 2013، بیش از ۵۷٪ از جمعیت ۴۰-۷۵ ساله مورد مطالعه کاندید دریافت استاتین هستند. تعمیم این نتایج به جمعیت شهری تهران و ایران نشان داده شد (جدول ۳). بر این اساس، از حدود ۳/۵ میلیون مرد ۴۰-۷۵ ساله ساکن در مناطق شهری ایران (بر اساس سرشماری سال ۱۳۷۵، نزدیک‌ترین سرشماری به شروع مطالعه) بیش از ۲/۵ میلیون نفر نیاز به درمان با استاتین دارند. از این تعداد تنها ۳۳۰,۰۰۰ نفر دارای سابقه CVD می‌باشند. برآورد متناظر در زنان نشان می‌دهد که ۱/۴ میلیون نفر از ۳/۳ میلیون، کاندید دریافت استاتین هستند (تنها ۲۱۰,۰۰۰ نفر

یافته‌های ECG مثبت به همراه بیومارکرها مبهم)، آنزین صدری ناپایدار Unstable angina (UA) علائم جدید قلبی و یا تغییر الگوهای علائم و یافته‌های ECG مثبت با بیومارکرها طبیعی)، آنژیوگرافی مثبت در افراد دارای علائم درد قلبی پایدار و مرگ CHD و حوادث عروق مغزی (سکته مغزی ایسکمیک و یا خونریزی و مرگ مغزی) می‌باشد. همچنین پیامد بیماری قلبی- عروقی شدید (Hard CVD) به MI غیرکشنده، مرگ CHD و سکته مغزی غیرکشنده یا کشنده اطلاق گردید.

ارزیابی ریسک: راهنمای بالینی 2013 AHA/ACC برای تعیین افراد در معرض خطر که نیاز به درمان با استاتین برای پیشگیری از حوادث قلبی- عروقی دارند، مورد استفاده قرار گرفت. بر اساس این راهنما، چهار گروه از افراد در گروه سنی ۴۰-۷۵ سال، ممکن است در معرض خطر بوده و بر این اساس درمان استاتین با دوزهای متفاوت (متوسط و شدید) برای آنها باید تجویز شود.

۱- افراد با سابقه CVD، درمان متوسط تا شدید. ۲- افراد دارای سطح LDL بالای ۱۹۰ mg/dl، درمان متوسط تا شدید. ۳- افراد دیابتی با سطح LDL بین ۷۰-۱۸۹ mg/dl، برای افرادی که ریسک ۱۰- ساله Hard CVD آنها زیر ۷/۵٪ است درمان متوسط و بالای آن درمان شدید. ۴- افراد غیردیابتی با سطح LDL بین ۷۰-۱۸۹ mg/dl، برای افرادی که ریسک ۱۰- ساله Hard CVD آنها بین ۵٪ تا ۷/۵٪ است درمان متوسط و بالای ۷/۵٪ درمان شدید.

ریسک ۱۰- ساله پیامد Hard CVD با توجه به معادلات خطر برای زنان و مردان سفیدپوست (Non-hispanic) در دستورکار ACC/AHA محاسبه شد. این معادلات شامل متغیرهای سن، فشارخون سیستولیک درمان شده یا نشده، کلسترول تام، کلسترول HDL، وضعیت مصرف دخانیات (بلی/خیر)، و سابقه دیابت (بلی/خیر) می‌باشد.

تحلیل آماری داده‌ها: ویژگی‌های پایه جمعیت مورد مطالعه با توجه به متغیرهای مورد استفاده در محاسبه ریسک ۱۰-ساله Hard CVD برای تمامی زیر گروه‌های پیشنهادی برای درمان با استاتین محاسبه گردید. همچنین بروز تجمعی CVD و Hard CVD را با پیگیری ۱۰ سال با استفاده از برآوردگر کاپلان مایر برای هر زیر محاسبه کردیم. همچنین نسبت میزان خطر (Rate ratio) در هر زیر گروه در مقایسه با گروه افراد با سابقه CVD حساب شد. در تمام موارد تجزیه و

شود، میزان خطر Hard CVD حداقل ۵:۱ میزان خطر در گروه با پیشینه CVD بود به جز در مردان غیردیابتی با ریسک محاسبه شده بین ۷/۵-۵٪ و زنان دیابتی با ریسک کمتر از ۵٪.

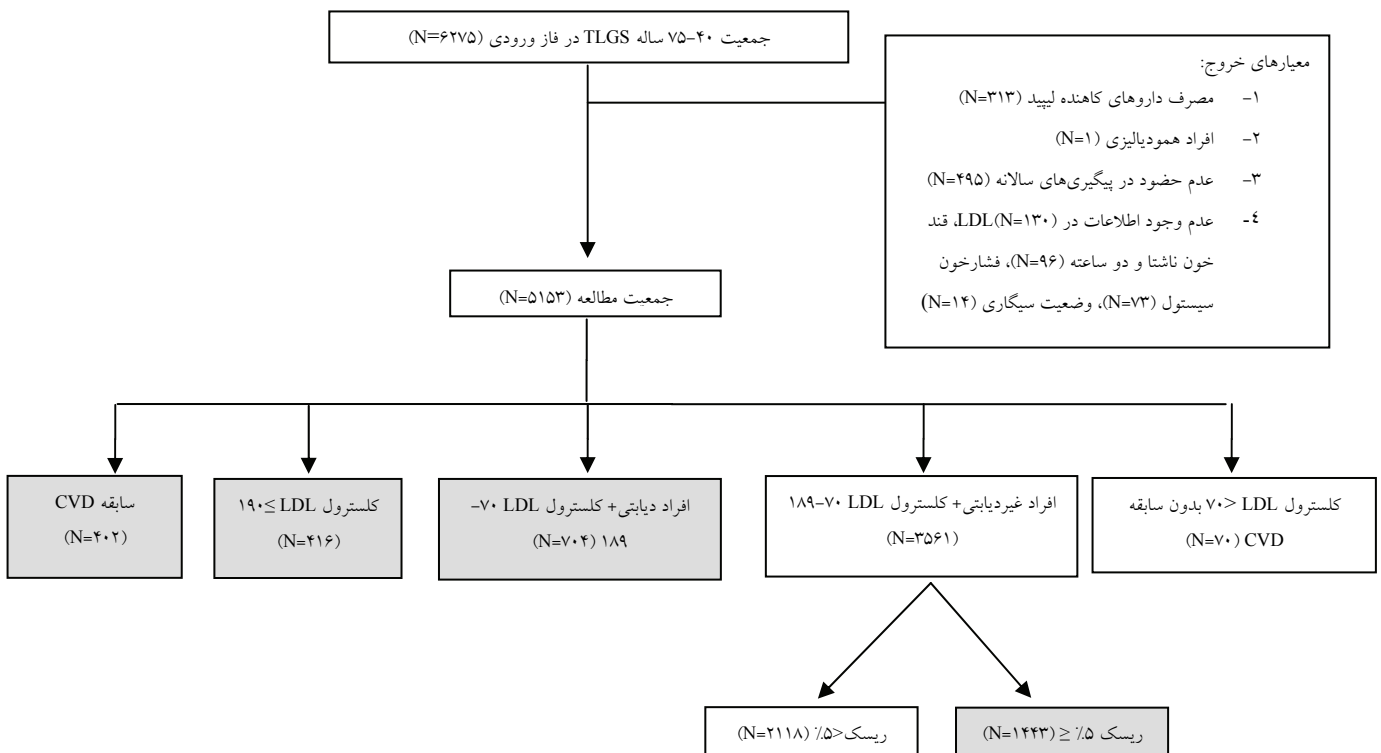
با توجه به راهنمای بالینی جدید حدود ۷۰٪ مردن و ۴۰٪ زنان شهری ۷۵-۴۰ ساله افراد تحت مطالعه باید استاتین دریافت کنند که این تفاوت میان زنان و مردان به دلیل تفاوت ریسک فاکتورهایی مانند وضعیت سیگاری بودن می باشد. همچنین، ریسک بیماری های قلبی-عروقی در مردان بیشتر از زنان است.

با در نظر گرفتن این واقعیت که جمعیت شهری ایران پس از سرشماری سال ۱۳۹۰ بیش از ۱۰٪ افزایش یافته ۵,۳۱۴,۰۴۰ مرد و ۳,۱۷۵,۴۷۷ زن شهری ایران باید تحت درمان با استاتین قرار بگیرند. این تغییر جمعیتی برای مردان شهر نشین تهرانی حدود ۲۷٪ و برای زنان ۵۷٪ بوده است. در مطالعات مشابه مشخص شده است که با توجه به دستورکار جدید ACC/AHA، ۴۸/۶٪ (۵۶ میلیون بزرگسالان

از افراد دارای سابقه CVD می باشند). با توجه به افزایش حدود ۲/۵ درصدی جمعیت شهری ایران در طول ۱۵ سال (بر اساس سرشماری سال ۱۳۹۰)، مشاهده می شود که این تعداد به پنج میلیون نفر در مردان و سه میلیون نفر در زنان افزایش می یابد.

بحث

بر اساس راهنمای بالینی ۲۰۱۳ ACC/AHA، حدود ۷۴/۴۹٪ جمعیت ۷۵-۴۰ ساله مورد مطالعه (بدون در نظر گرفتن افراد با سابقه بیماری های قلبی-عروقی) کاندید دریافت استاتین می باشند. البته باید در نظر داشت که حدود ۵٪ از جمعیت ۷۵-۴۰ ساله در طول انجام مطالعه از داروهای کاهنده لیپید استفاده می کردند که این تعداد خود بر بار مصرف استاتین می افزاید. همچنین در اکثر زیرگروه هایی که درمان استاتین بر اساس راهنمای بالینی جدید باید برای آنها تجویز



شکل ۱: جمعیت مورد مطالعه با توجه به گروه های در معرض خطر که کاندید حداقل دوز دریافتی استاتین بر اساس دستورکار AHA/ACC می باشند.

زیر گروه هایی که نیاز به درمان دارند با رنگ خاکستری مشخص شدند.

CVD= Cardiovascular Disease, LDL= Low Density Lipoprotein, TLGS= Tehran Lipid and Glucose Study

جدول ۱: ویژگی‌های پایه جمعیت مورد مطالعه TLGS با توجه به ریسک فاکتورهای مورد استفاده در دستورکار ACC/AHA برای محاسبه افراد تحت درمان با استاتین

| گروه خطر | تعداد | سن (سال) | کلسترول تام (mg/dl) | لیپوپروتئین با چگالی بالا (mg/dl) | فشارخون سیستولیک (mm Hg) | داروی فشارخون | وضعیت سیگاری بودن | دیابت |
|--------------------------------|-------|-------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------|------------|
| | (%) | (سال) | (mg/dl) | (mg/dl) | (mm Hg) | (%) | (%) | (%) |
| مرد | | | | | | | | |
| جمعیت کل | ۲۳۷۲ | ۵۴/۶۲(۹/۹۰) | ۲۰۹/۶۴(۴۲/۰۹) | ۳۸/۰۴(۴۲/۰۹) | ۱۲۵/۴(۲۰/۷۸) | ۱۷۲(۷/۳۰) | ۷۰۲(۲۹/۶۰) | ۴۱۰(۱۷/۳۰) |
| افراد با سابقه CVD | - | ۶۰/۹(۸/۸۰) | ۲۱۷/۰۸(۴۲/۴۰) | ۱۹,۳۸(۹/۵۶) | ۱۳۲/۰۴(۲۳/۸۴) | ۷۲(۳۲/۱۰) | ۵۵(۲۴/۶۰) | ۷۴(۳۳/۰۰) |
| کلسترول > LDL | - | ۵۳/۱(۱۰/۵۰) | ۱۲۸/۳۸(۳۰/۲۳) | ۴۱/۶۸(۱۷/۰۰) | ۱۲۰/۴(۱۸/۰۷) | ۱(۲/۱۰) | ۱۸(۳۸/۳۰) | ۱۰(۲۱/۳۰) |
| کلسترول LDL | - | ۵۲/۹(۹/۸۰) | ۲۹۸/۴(۳۳/۳۶) | ۳۹/۰(۸/۴۵) | ۱۲۴/۹۲(۱۸/۸۷) | ۸(۶/۶۰) | ۴۱(۳۳/۹۰) | ۲۱(۱۷/۴۰) |
| افراد دیابتی + کلسترول LDL | | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۹۰ ≤ | - | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ | | | | | | | | |
| % > | ۱۶ | ۴۴/۱(۲/۵۰) | ۱۷۸/۳۷(۲۵/۲۸) | ۳۹/۹۴(۱۱/۷۴) | ۱۱۴/۳۷(۱۱/۴۲) | - | - | ۱۶(۱۰۰/۰) |
| % ۷/۴-۵ | ۱۶ | ۴۶/۷(۳/۰۰) | ۲۱۴/۰(۲۳/۳۳) | ۳۸/۳۱(۶/۲۳) | ۱۱۷/۹۴(۱۴/۶) | - | - | ۱۶(۱۰۰/۰) |
| % ۷/۵ ≤ | ۲۷۳ | ۵۹/۴(۸/۰۰) | ۲۱۳/۸(۳۶/۸۳) | ۳۵/۹۲(۸/۶۲) | ۱۳۶/۲۱(۲۳/۴۵) | ۲۵(۹/۲۰) | ۷۶(۲۷/۸۰) | ۲۷۳(۱۰۰/۰) |
| افراد غیر دیابتی + کلسترول LDL | | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ | | | | | | | | |
| % > | ۵۹۲ | ۴۵/۱(۴/۲۰) | ۱۹۵/۷۲(۳۲/۸۸) | ۳۹/۹۵(۹/۲۶) | ۱۱۴/۲۰(۱۳/۷۲) | ۲(۰/۳۰) | ۹۹(۱۶/۷۰) | - |
| % ۷/۴-۵ | ۲۵۲ | ۵۰/۲(۵/۸۰) | ۲۰۴/۱۵(۳۱/۸۰) | ۳۶/۸۵(۹/۵۴) | ۱۱۷/۷(۱۴/۷۵) | ۹(۳/۶۰) | ۹۰(۳۵/۶۰) | - |
| % ۷/۵ ≤ | ۸۳۱ | ۶۰/۲(۸/۵۰) | ۲۱۰/۰(۳۳/۴۱۰) | ۳۷/۳۱(۹/۳۳) | ۱۳۱/۱۴(۲۰/۷۴) | ۵۵(۶/۶۰) | ۳۲۳(۳۹/۰۰) | - |
| زنان | | | | | | | | |
| جمعیت کل | ۲۷۸۱ | ۵۲/۵۸(۸/۹۶) | ۲۲۸/۱۹(۴۷/۳۶) | ۴۴/۷۲(۱۱/۱۹) | ۱۲۷/۰۲(۲۱/۴۶) | ۳۸۶(۱۳/۹۰) | (۴/۶۰) | ۵۳۸(۱۹/۳۰) |
| افراد با سابقه CVD | - | ۵۸/۸(۸/۳۰) | ۲۴۶/۵(۵۴/۱۰) | ۴۴/۰(۱۱/۹۷) | ۱۳۵/۶(۲۱/۶۰) | ۸۰(۴۴/۹۰) | ۹(۵/۱۰) | ۶۸(۳۲/۲۰) |
| کلسترول > LDL | - | ۵۰/۲(۱۰/۲۰) | ۱۲۸/۷۴(۲۷/۶۵) | ۴۱/۱۷(۱۵/۸۵) | ۱۱۸/۵۶(۱۶/۴۰) | ۱(۴/۳۰) | - | ۵(۲۱/۷۰) |
| کلسترول LDL | - | ۵۵/۹(۸/۰۰) | ۳۰۸/۵۴(۳۵/۴۰) | ۴۳/۶۸(۹/۶۴) | ۱۳۳/۳۴(۲۲/۶۶) | ۵۲(۱۷/۹۰) | ۹(۳/۱۰) | ۶۶(۲۲/۴۰) |
| افراد دیابتی + کلسترول LDL | | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۹۰ ≤ | - | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ | | | | | | | | |
| % > | ۱۴۴ | ۴۶/۹(۴/۳۰) | ۲۱۴/۰(۳۲/۷۸) | ۴۴/۳۲(۱۰/۰۶) | ۱۲۱/۲۲(۱۴/۶۰) | ۱۰(۶/۹۰) | ۱(۰/۷۰) | ۱۴۴(۱۰۰/۰) |
| % ۷/۴-۵ | ۷۰ | ۵۳/۳(۵/۱۰) | ۲۲۵/۷۱(۳۸/۴۴) | ۴۳/۵(۱۲/۶۳) | ۱۳۵/۲۱(۱۸/۸۰) | ۷(۱۰/۰۰) | ۵(۷/۱۰) | ۷۰(۱۰۰/۰) |
| % ۷/۵ ≤ | ۱۸۵ | ۶۱/۹(۷/۰۰) | ۲۳۵/۱(۳۴/۷۰) | ۴۴/۲۴(۱۱/۶۶) | ۱۴۶/۵۴(۲۳/۴۴) | ۶۱(۳۳/۰۰) | ۱۵(۸/۱۰) | ۱۸۵(۱۰۰/۰) |
| افراد غیر دیابتی + کلسترول LDL | | | | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ | | | | | | | | |
| % > | ۱۵۲۶ | ۴۸/۰(۶/۱۰) | ۲۱۱/۷۱(۳۴/۸۰) | ۴۵/۲۷(۱۱/۳۵) | ۱۱۸/۸۸(۱۶/۰۴) | ۶۱(۴/۰۰) | ۵۳(۳/۵۰) | - |
| % ۷/۴-۵ | ۱۵۷ | ۶۰/۲(۵/۷۰) | ۲۳۰/۹۱(۲۹/۶۵) | ۴۲/۲۸(۱۱/۲۳) | ۱۳۴/۳۲(۱۷/۶۴) | ۳۸(۲۴/۲۰) | ۱۷(۱۰/۸۰) | - |
| % ۷/۵ ≤ | ۲۰۳ | ۶۶/۰(۵/۹۰) | ۲۳۳/۱۲(۳۳/۲۱) | ۴۴/۸۲(۱۰/۳۱) | ۱۵۰/۳۸(۴۲/۲۶) | ۷۶(۳۷/۴۰) | ۲۰(۹/۹۰) | - |

داده‌ها به صورت میانگین (SD) و یا تعداد (%) نشان داده شده است.

جدول ۲: پیامدهای قلبی و عروقی در طول پیگیری با توجه به زیر گروه‌های مختلف برای درمان با استاتین بر اساس دستورالعمل ACC/AHA

| میزان خطر (%۹۵ فاصله اطمینان) | بیماری قلبی - عروقی شدید تعداد(%) | میزان خطر (%۹۵ فاصله اطمینان) | بیماری قلبی - عروقی تعداد(%) | تعداد | گروه خطر |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|-------------|
| مرد | | | | | |
| - | ۲۰۶(۹/۵۰) | - | ۴۵۰(۲۰/۸۰) | ۲۳۷۲ | جمعیت کل |
| مرجع | ۵۱(۲۵/۷۰) | مرجع | ۱۱۲(۵۳/۰۰) | ۲۲۴ | - |
| ۰/۳۱(۰/۰۶-۰/۹۵) | ۳(۹/۳۰)† | ۰/۱۶(۰/۰۴-۰/۴۲) | ۴(۹/۳۰) | ۴۷ | - |
| ۰/۵۲(۰/۲۷-۰/۹۵) | ۱۵(۱۳/۳۰) | ۰/۴۲(۰/۲۷-۰/۶۴) | ۳۰(۲۶/۳۰) | ۱۲۱ | - |
| - | ۰ | - | ۰ | ۱۶ | %۵> |
| ۰/۲۷(۰/۰۶-۰/۵۷) | ۱(۶/۲۰) | ۰/۲۱(۰/۰۲-۰/۷۷) | ۲(۶/۳۰) | ۱۶ | %۷/۴-۵ |
| ۰/۷۶(۰/۴۹-۰/۱۷) | ۴۶(۱۸/۰۰) | ۰/۵۳(۰/۴۰-۰/۷۲) | ۷۷(۳۲/۵۰) | ۲۷۳ | %۷/۵≤ |
| افراد غیر دیابتی + کلسترول | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ LDL | | | | | |
| ۰/۰۶(۰/۲۶-۰/۱۳) | ۹(۱/۹۰) | ۰/۰۸(۰/۰۵-۰/۱۲) | ۳۰(۶/۰۰) | ۵۹۲ | %۵> |
| ۰/۱۱(۰/۰۴-۰/۲۵) | ۷(۲/۷۰) | ۰/۱۳(۰/۰۸-۰/۲۱) | ۲۱(۹/۳۰) | ۲۵۲ | %۷/۴-۵ |
| ۰/۳۸(۰-۰/۵۶) | ۷۴(۹/۹۰) | ۰/۳۷(۰/۲۸-۰/۴۷) | ۱۷۴(۲۳/۳۰) | ۸۳۱ | %۷/۵≤ |
| زنان | | | | | |
| - | ۱۰۱(۴/۲۰) | - | ۲۸۹(۱۱/۹۰) | ۲۷۸۱ | جمعیت کل |
| مرجع | ۲۵(۱۶/۰۰) | مرجع | ۶۲(۳۹/۵۰) | ۱۷۸ | - |
| - | ۰ | - | ۰ | ۲۳ | - |
| ۰/۴۱(۰/۲۱-۰/۷۹) | ۱۸(۷/۱۰) | ۰/۳۷(۰/۲۵-۰/۵۶) | ۴۴(۱۶/۴۰) | ۲۹۵ | - |
| ۰/۱۴(۰/۰۳-۰/۴۷) | ۳(۲/۵۰) | ۰/۲۱(۰/۱۰-۰/۴۰) | ۱۳(۹/۹۰) | ۱۴۴ | %۵> |
| ۰/۵۰(۰/۱۵-۰/۳۲) | ۵(۸/۵۰) | ۰/۴۹(۰/۲۵-۰/۹۰) | ۱۴(۲۲/۳۰) | ۷۰ | %۷/۴-۵ |
| ۰/۷۲(۰/۳۷-۰/۳۶) | ۱۹(۱۱/۶۰) | ۰/۶۷(۰/۴۵-۰/۱۰۰) | ۴۷(۳۰/۱۰) | ۱۸۵ | %۷/۵≤ |
| افراد غیر دیابتی + کلسترول | | | | | |
| (mg/dl) ۱۸۹-۷۰ LDL | | | | | |
| ۰/۰۴(۰/۰۱۶-۰/۰۹) | ۹(۰/۷۰) | ۰/۰۹(۰/۰۶-۰/۱۳) | ۵۸(۴/۵۰) | ۱۵۲۶ | %۵> |
| ۰/۳۸(۰/۱۶-۰/۸۶) | ۹(۶/۰۰) | ۰/۲۸(۰/۱۵-۰/۴۸) | ۱۸(۱۲/۷۰) | ۱۵۷ | %۷/۴-۵ |
| ۰/۴۴(۰/۲۱-۰/۹۱) | ۱۳(۷/۶۰) | ۰/۴۱(۰/۲۶-۰/۶۴) | ۳۳(۱۸/۵۰) | ۲۰۳ | %۷/۵≤ |

تجمعی بر اساس برآورد کاپلان مایر برای ۱۰ سال پیگیری.
† دو نفر دیابتی بودند.

جدول ۳: جمعیت تخمین زده شده برای درمان با استاتین بر اساس راهنمای بالینی ACC/AHA در جمعیت شهری تهران و ایران

| جمعیت شهری ۷۵-۴۰ ساله | جمعیت شهری ۷۵-۴۰ ساله | جمعیت شهری ۷۵-۴۰ ساله | جمعیت شهری ۷۵-۴۰ ساله | جمعیت شهری ۷۵-۴۰ ساله |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|
| دریافت استاتین سرشماری ۹۰ | سرشماری ۹۰ | دریافت استاتین سرشماری ۷۵ | سرشماری ۷۵ | دریافت استاتین سرشماری ۷۵-۴۰ |
| مردان | | | | |
| - تهران | ۱,۰۵۸,۰۵۲ | ۷۷۳,۴۳۶ | ۱,۳۴۷,۳۵۵ | ۹۸۴,۹۱۷ |
| - ایران | ۳,۴۹۴,۵۸۶ | ۲,۵۵۴,۵۴۲ | ۷,۲۷۰,۳۶۹ | ۵,۳۱۴,۰۴۰ |
| زنان | | | | |
| - تهران | ۹۴۶,۸۴۹ | ۴۱۹,۴۵۴ | ۱,۴۸۹,۲۶۷ | ۶۵۹,۷۴۵ |
| - ایران | ۳,۲۶۴,۸۱۷ | ۱,۴۴۶,۳۱۴ | ۷,۱۶۸,۱۲۰ | ۳,۱۷۵,۴۷۷ |

محاسبه نمودیم (جدول ۲) و متوجه شدیم که زنان دیابتی با ریسک محاسبه شده $< 5\%$ و مردان غیردیابتی با خطر محاسبه شده از $5\%-7\%$ دارای نسبت خطر کمتر از $2/0$ می باشند که ممکن است نیاز به درمان با استاتین نداشته باشند. در همه زیرگروه های نام برده شده در دستورکار که در خطر ابتلا قرار دارند^۵ بر اساس معادلات ارزیابی ریسک خطر مشاهده شده با خطر محاسبه شده سازگار بوده است به جز در مردان غیردیابتی با ریسک $5\%-7\%$ (ریسک تخمین زده $2/7$) و در زنان دیابتی با ریسک $5\%-7\%$ (ریسک تخمین زده $8/5$) (جدول ۲) که این خود بیانگر این امر است که محاسبه گر ریسک جدید میزان ریسکی بالاتر در مردان غیردیابتی و پایین تر در زنان دیابتی را در جمعیت مورد مطالعه ما محاسبه می نماید. به طور کلی نتایج نشان دهنده این است که معادله خطر جدید تقریباً در TLGS کالیبره بوده ولی برای اعتبار سنجی دقیق تر معادله خطر آن باید همانند اعتبار سنجی معادله خطر فرامینگهام که پیش از این انجام شده است اقدام شود.^{۱۴}

از نقاط قوت این مطالعه می توان به ارزیابی این مطالعه در کوهورت مبتنی بر جامعه در هر دو جنس به همراه طول پیگیری مورد نیاز برای سنجش اعتبار دستورکار جدید ACC/AHA اشاره نمود (حدود 75% افراد بیش از ۱۰ سال پیگیری شدند). علاوه بر این، تمام نمونه های خون در یک مرکز واحد اندازه گیری شد. مطالعه حاضر از معدود مطالعات در دنیا است که دستورکار جدید در آن مورد بررسی قرار گرفته است.

از محدودیت های مطالعه می توان به عدم گستراندن آن به کل

آمریکایی واجد شرایط دریافت استاتین هستند که نتایج مشابه یافته های TLGS می باشد^۴ و تعمیم نتایج آن به جمعیت جهان نشان می دهد که حدود یک میلیارد نفر کاندید دریافت استاتین می باشند.^{۱۰} در مطالعه دیگری که Kavousi و همکاران در افراد بالای ۵۵ سال انجام دادند، تقریباً تمامی مردان ($4/96\%$) و دو سوم زنان ($8/65\%$) واجد شرایط دریافت استاتین تخمین زده شدند.^{۱۳} ممکن است دلیل این تفاوت، ورود افراد مسن تر (افراد بالای ۵۵ سال) نسبت به مطالعه ما (افراد بالای ۴۰ سال) باشد. همچنین مطالعات متعددی به بررسی بار درمانی که در قالب اعداد بر جمعیت تحمیل می شود پرداخته اند.^{۱۰،۴}

تفاوت بین دستورکار جدید ACC/AHA و ATPIII با جزییات توسط Pencina و همکاران مورد بحث قرار گرفته است.^۴ یکی از تفاوت های اصلی از دستورکار ACC/AHA در مقایسه با ATPIII کاهش آستانه خطر شروع درمان از 20% تا 5% می باشد. Murphy، Khalili و همکارانشان در مطالعات هم گروهی مبتنی بر جمعیت نشان داده اند که در آستانه خطر 20% برای شروع استاتین درمانی در افراد غیردیابتی بدون سابقه CVD مناسب نبوده و استدلال کردند که آستانه این خطر باید کاهش یابد.^{۱۵،۱۴}

در مطالعه حاضر، خطر ابتلا به Hard CVD در مردان با سابقه CVD، حدود 26% و در زنان 16% بوده است. از این رو، 5% (پایین ترین درصد خطر برای شروع استاتین درمانی)، حداقل $2/0$ از خطر عود مجدد در افراد با سابقه CVD می باشد. ما نسبت خطر Hard CVD را برای هر زیرگروه در مقایسه با افراد با سابقه CVD

البته این امر نیازمند مطالعات بیشتری برای محاسبه سود خاص حاصل از درمان در زیرگروه‌های مختلف درمانی می‌باشد. *سیاسگذاری*: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "تعیین کارایی راهنمای بالینی ACC/AHA برای درمان استاتین در جمعیت ایرانی" مصوب شورای پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی تهران در سال ۹۳ به کد ۰۴۰۹/۱۴۲۷ می‌باشد که با حمایت پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی تهران اجرا شده است.

جمعیت ایران (شهری و روستایی) اشاره نمود. این امر نیز به دلیل ساختار شهری مطالعه قند و لیپید می‌باشد. از طرفی دیگر تغییرات عوامل خطر در جمعیت نظیر افزایش قندخون در مردان و یا کاهش چربی خون می‌تواند تعمیم نتایج به جمعیت اخیر را دچار مشکل نماید.^{۱۶}

به‌عنوان نتیجه‌گیری، استفاده از دستورکار جدید ACC/AHA در جامعه ما برای درمان با استاتین کمابیش خردمندانه و به نظر می‌رسد اما از درمان در برخی از زیرگروه‌ها می‌توان چشم‌پوشی نمود تا از بار هزینه‌های درمانی به دلیل افراد کاندید دریافت استاتین کاسته شود.

References

1. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis* 1978;31(4):201-306.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
4. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370(15):1422-31.
5. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
7. Downs J, Good C. New cholesterol guidelines: has Godot finally arrived? *Ann Intern Med* 2014;160(5):354-5.
8. Martin SS, Blumenthal RS. Concepts and controversies: the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk assessment and cholesterol treatment guidelines. *Ann Intern Med* 2014;160(5):356-8.
9. Seth B, Williams JS. Recent AHA/ACC cholesterol guidelines: vice or virtue? *Metabolism* 2014;63(5):605-6.
10. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014;311(5):463-4.
11. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis* 2010;9:52.
12. Azizi F1, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009;10:5.
13. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014;311(14):1416-23.
14. Khalili DI, Hadaegh F, Soori H, Steyerberg EW, Bozorgmanesh M, Azizi F. Clinical usefulness of the Framingham cardiovascular risk profile beyond its statistical performance: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Am J Epidemiol* 2012;176(3):177-86.
15. Murphy TP1, Dhangana R, Pencina MJ, Zafar AM, D'Agostino RB. Performance of current guidelines for coronary heart disease prevention: optimal use of the Framingham-based risk assessment. *Atherosclerosis* 2011;216(2):452-7.
16. Kheirandish M, Asgari S, Lotfaliany M, Bozorgmanesh M, Saadat N, Tohidi M, et al. Secular trends in serum lipid levels of a Middle Eastern adult population; 10 years follow up in Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis* 2014 23;13:20.

The burden of statin therapy in urban population of Iran based on new ACC/AHA guideline

Samaneh Asgari M.Sc.¹
Davood Khalili M.D., M.P.H.,
Ph.D.^{1*}
Fereidoun Azizi M.D.²
Fatemeh Eskandari M.D.¹
Narges Sarbazi M.D.¹
Farzad Hadaegh M.D.¹

1- Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences (RIES) Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Velenjank Ave., Yaman St., Parvaneh St., No 24, Tehran, Islamic Republic of Iran.
Tel: +98- 21- 22432500
E-mail: dkhalili@endocrine.ac.ir

Abstract

Received: 09 Nov. 2014 Accepted: 19 Jan. 2015 Available online: 24 Feb. 2015

Background: In Nov 2013, the instruction for controlling high cholesterol has been released by the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) which need to be assessed in the different communities.

Methods: Of total 6275 individual aged 40-75 years who entered at the Tehran Lipids and Glucose Study from March 1999 to 20 March 2010 in first examination cycle, 5153 with the median follow-up of more than ten years were eligible to enter in this study. The 10-year risk of hard cardiovascular disease (Hard CVD) for Statin therapy based on ACC/AHA clinical guideline was calculated and this risk was calculated for each subgroup of the guideline who recommended for statin therapy comparing to the risk in individuals with prevalent CVD.

Results: Of nearly 6.5 million urban population of Iran (according to the 1996 census) about 4 million individuals (2.55 million men and 1.4 million women) were eligible for statin therapy. With respect to the urban population growth from the 1996 to the 2011 census (about 2.5 percent increases) the number of individuals for receiving statin increased by 50% (5 million men and 3 million women). Also, the risk in non-diabetic men with calculated risk of 5-7.5% and diabetic women with calculated risk of <5% for hard CVD was lower than 0.2. By removing these people from total eligible population, the burden of statin therapy will reduced about 8% which is about 540.752 persons, according to the Census 1996 and 1.155.079 individuals based on the census 2011.

Conclusion: The new guideline of ACC/AHA for statin therapy is relatively reasonable except for some subgroups. To reduce the burden of medical expenses, statin prescription can be ignored by physicians in these subgroups. Of course further research is required to calculate the net benefit for estimating the clinical usefulness of statin therapy in recommended guideline subgroups.

Keywords: guideline, hard cardiovascular diseases, statin, the American college of cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA).