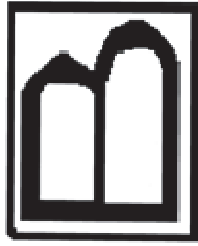


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی اردبیل

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترا در رشته پزشکی

عنوان پایان نامه:

مقایسه اثر دوز بالا و پایین آتورواستاتین بر روی سطح hs-CRP و پیامد سه ماهه آن در بیماران با سندرم کرونری حاد

استاد راهنما:

دکتر بیژن زمانی

استاد مشاور:

دکتر حسین دوستکامی

نگارش:

میر هاشم موسوی

پاییز 1390

کد پایان نامه: 0396

خدای من سپاسگزار توام ...

که به من آموختی ، دوست بدارم کسانی را که دوستم ندارند
کریه کنم برای کسانی که هیچگاه غم مرا نخوردند
لبخند بزنم به کسانی که هرگز تبسمی به صورتم ننواختند.....

تقدیم به محضر بقیت الله الاعظم (عج)

" سبز مردی از قبیله عشق "

که یاد دلتنگی هایش ، نسکین لحظه های دلتنگی من است

تقدیم به روح آسمانی همه آنانی که هر آنچه نصیب امروز ماست از عزت و شرف

یادگار گرانیهای مجاهدت آنهاست

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

مهربان فرشتگانی که لذت ناب باور بودن ، لذت و غرور دانستن ، جسارت خواستن ، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا
و زیبایی زندگیم مدیون حضور سبز آنهاست

.....به پاس رنج سالیان

تقدیم به برادرم دکتر سیدعباس موسوی

اسطوره زندگیم و راهنمای مهربان روزهای سخت تحصیل

تکیه گاههای من در

تقدیم به مهندس علی موسوی و مهندس یوسف جهانگیر
مواجهه با مشکلات که وجودشان مایه دلگرمی من است

تقدیم به خواهر نازنینم آرزو و فرشته آسمانیش ، خواهرزاده ام لیوزا

که بودندشان شادی بخش و صفایشان آرامش بخش است

تقدیم به دوستان عزیزم :

دکتر علیرضا صدیقی ،دکتر ایلشن لطفی، دکتر حمید خزدوز ، دکتر حسین عباس زاده

و دکتر جلال تقی زاده

و همه دوستانی که فراموش ناشدنی ترین لحظه های زندگیمان را با هم شریک شدیم

تقدیم به خانم پروانه نفتچی به خاطر همه صبوری

و

تقدیم به آقای کاظم آخربین به خاطر کمک های بی دریغ شان

تقدیم به محضر اساتید بزرگوارم:

آقای دکتر حسین دوستکامی

آقای دکتر داور الطافی

آقای دکتر ایرج فیضی

آقای دکتر شهرام حبیب زاده

که رنج بزرگ آموزش طب صبورانه متحمل شدند

و تقدیم به استاد ارجمند و راهنمای مهربانم ،به خاطر صمیمانه ترین لحن تعلیم و عاشقانه ترین نوع یاری....

آقای دکتر بیژن زمانی

و تقدیم به تمام بیمارانی که طب را بر بالین آنها آموختم...

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
1	فصل اول طرح تحقیق
2	1-1 بیان مسئله و ضرورت انجام تحقیق
3	1-2-1-1 تعریف واژه‌های کلیدی
3	1-3-1-1 اهداف
3	1-3-1-2 هدف کلی
4	1-3-2-1 اهداف اختصاصی
4	1-3-3-1 اهداف کاربردی
4	1-4-1-1 فرضیات یا سوالات تحقیق
6	فصل دوم : پیشینه تحقیق
7	2-1-1-1 آترواسکلروز عروق قلبی
8	2-1-2-1 شیوع
9	2-1-3-1 بیماری‌زایی
12	2-1-4-1 عوامل خطر برای بیماری های قلبی – عروقی
12	2-1-4-1-1 مصرف دخانیات
13	2-1-4-2-1 اختلال چربی های خون
13	2-1-4-3-1 پرفشاری خون
15	2-1-4-4-1 دیابت
15	2-1-4-5-1 افزایش وزن و چاقی
16	2-1-4-6-1 کم تحرکی

- 16 2-1-4-7 جنس
- 17 2-1-4-8 عوامل خطر ساز جدید آترواسکلروز
- 18 CRP 2-1-4-8-1
- 18 2-1-4-8-2 پروتئین واکنش دهند □ با حساسیت بالا (HS-CRP)
- 21 2-1-4-8-3 هموسیستئین
- 22 2-1-5 روش های پیشگیری
- 22 2-2-1 تعریف و اپیدمیولوژی سندروم حاد کرونری
- 25 2-2-2 پاتوفیزیولوژی
- 25 2-2-3 پاتوفیزیولوژی NSTEMI/UA
- 26 2-2-4 پاتوفیزیولوژی STEMI
- 27 2-2-7 تظاهرات بالینی
- 28 2-2-6 شرح حال و معاینه فیزیکی NSTEMI/UA
- 28 2-2-7 تظاهرات بالینی STEMI
- 30 2-2-8 الکتروکاردیوگرام
- 30 2-2-8-1 الکتروکاردیوگرام در NSTEMI/UA
- 30 2-2-8-2 الکتروکاردیوگرام در Q-wave
- 31 2-2-9 نشانگرهای سرمی قلب
- 31 2-2-9-1 نشانگرهای سرمی قلب در NSTEMI/UA
- 31 2-2-9-1 نشانگرهای سرمی قلب در NSTEMI/UA
- 32 2-2-10 روش های تشخیص
- 33 2-2-11 درمان های اولیه
- 34 2-2-12 درمان آنژین ناپایدار
- 35 2-2-13 انفارکتوس میوکارد همراه با بالارفتن قطعه ST

35	2-3 آترواستاتین
37	2-4 مطالعات خارجی
41	2-5 مطالعه داخلی
42	فصل سوم: مواد و روش ها.
43	3-1 نوع مطالعه
43	3-2 محیط پژوهش
43	3-3 جمعیت مورد مطالعه
43	3-4 حجم نمونه
44	3-5 روش نمونه گیری
44	3-6 ابزار گردآوری اطلاعات
44	3-7 روش جمع آوری اطلاعات
45	3-8 معیار ورود
45	3-9 معیار های خروج
46	فصل چهارم: نتایج
64	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری
65	5-1 بحث
69	5-2 محدودیت ها
69	5-3 پیشنهادات
70	منابع
77	پیوست

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول 1-2 ارزیابی HS-CRP 19

جدول 4-1: میانگین سنی بیماران به تفکیک سنی آنها 54

جدول 4-2: تغییرات میانگین سطح hs-CRP قبل و پس از مصرف آتورواستاتین 61

جدول 4-3: تغییرات میانگین سطح LDL قبل و پس از مصرف آتورواستاتین 62

جدول 4-4: تغییرات میانگین سطح HDL قبل و پس از مصرف آتورواستاتین 63

فهرست نمودار ها

صفحه	عنوان
52	نمودار 1-4: تشخیص نهایی بیماران دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان غلظت دریافتی
53	نمودار 2-4: جنسیت بیماران دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان غلظت دریافتی
55	نمودار 3-4: شغل بیماران دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان غلظت دریافتی
56	نمودار 4-4: وجود ریسک فاکتورها در بیماران دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان غلظت دریافتی
57	نمودار 5-4: وجود سابقه بیماری قلبی در اطرافیان بیمار دریافت کننده آتورواستاتین.
58	نمودار 6-4: وجود سوابق بررسی های قلبی در بیمار دریافت کننده آتورواستاتین
59	نمودار 7-4: سیر بیماری در بیمار دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان غلظت دریافتی
60	نمودار 8-4: یافته اکوکاردیوگرافی در بیماران دریافت کننده آتورواستاتین به تفکیک میزان دوز دریافتی

علائم اختصاری

ACS: Acute coronary syndrome

CABG:Coronary Artery Bypass Graft

CAD: Coronary Artery Disease

CAG:CoronaryAngio Gram

CHD: Coronary Heart Disease

ECG:Electro Cardio Gram

HDL:High Density Lipoprotein

HMG-COA:Hydroxy Methyl Glotaryl-Co Enzyme A

Hs-CRP: High sensitive C-Reactive protein

IHD:Ischemic Heart Disease

LDL: Low Density Lipoprotein

NSEMI:Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction

PCI:Percutaneous Coronary Intervention

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

UA:Unstable Angina

چکیده

مقدمه : یافته های حاصل از تحقیقات نشان می دهد که فرایند التهاب یکی از مهمترین سازوکارهای مولکولی دخیل در آترواسکلروز است. در این رابطه سطوح پلاسمایی شاخصهای التهابی از جمله hs-CRP جهت پیشگویی خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی مورد توجه قرار گرفته اند. استاتینها بر اساس مطالعات مختلف قطعا در پیشگیری از بروز آترواسکلروز موثر هستند. نقش ضد التهابی آتورواستاتین با اثر کاهش دهنده آن بر روی hs-CRP می تواند مورد توجه قرار گیرد.

مواد و روش ها : مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی می باشد که بر روی 180 بیمار با شکایت درد سینه قلبی که به بیمارستان امام خمینی شهرستان اردبیل مراجعه کرده اند و پس از انجام معاینه بالینی بر روی آنها سندروم حاد کرونری برای آنها مسجل شده است صورت گرفته است. در این مطالعه افراد را به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده آتورواستاتین با دوز بالا و دریافت کننده آتورواستاتین با دوز پایین تقسیم بندی کرده و سپس به گروه اول آتورواستاتین با دوز پایین (20mg) همراه با درمانهای روتین و به گروه دوم آتورواستاتین با دوز بالا (40mg) همراه با درمانهای روتین داده شد. سطح hs-CRP نیز در هنگام بستری و ماه سوم سنجیده شد. حین پایش، بیماران از جهت پروگنوز بیماری قلبی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج : در این مطالعه 40 بیمار (22/2 درصد) با STEMI، 8 بیمار (4/4 درصد) با N/Q WMI و 132 بیمار (73/3 درصد) نیز با تشخیص U/A مورد ارزیابی قرار گرفت. در این میان 125 نفر مرد و 64 نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران در این مطالعه $59/09 \pm 8/12$ سال بود. 74 نفر دارای فشار خون بالا، 21 نفر دارای دیابت شیرین، 20 نفر دارای هیپرلیپیدمی و 35 بیمار با مصرف سیگار 14 نفر با وجود بیماری قلبی در خانواده، 113 نفر با سابقه قلبی جراحی بر روی قلب (PCI، CABG و CAG) بودند.

پس از تجویز آتورواستاتین با دوز 20 میلی گرم و نیز با دوز 40 میلی گرم به این بیماران این افراد طی دوازده هفته تحت Follow up قرار گرفتند. در گروه دریافت کننده آتورواستاتین با دوز پایین 81 نفر بهبود بالینی پیدا کردند، 8 نفر (8/9 درصد) دچار سندروم کرونری حاد شده و 1 نفر نیز فوت کرد. در گروه دریافت کننده آتورواستاتین با دوز بالا 85 نفر سیر بهبودی پیدا کرده و 5 نفر نیز دچار سندروم کرونری مجدد شدند. آتورواستاتین با دوز بالا توانست میزان hs-CRP را 40 درصد و میزان LDL را 23 درصد کاهش دهد و میزان HDL را به میزان 9 درصد افزایش دهد و این درحالیست که آتورواستاتین با دوز پایین تنها 13/3 درصد در کاهش hs-CRP و 10 درصد در کاهش LDL و 6 درصد در افزایش HDL موثر بود. این اختلاف در میزان کاهش hs-CRP و LDL و افزایش HDL توسط دوز های مختلف این دارو از نظر آماری معنی دار بدست آمد.

نتیجه گیری: در این مطالعه دوز های بالای آتورواستاتین توانست نسبت به دوز های پایین آن میزان LDL و hs-CRP را به صورت معنی داری کاهش و میزان HDL را به صورت معنی داری افزایش دهد.

واژه های کلیدی: آتورواستاتین، سندرم کرونری حاد، hs-CRP

فصل اول

کلیات

1-1 بیان مسئله و ضرورت انجام تحقیق

سندرم کرونری حاد (ACS) شامل انفارکتوس میوکارد با قطعه بالا رفته ST و انفارکتوس میوکارد بدون قطعه بالا رفته ST و آنزین ناپایدار می باشد. (1و2). در سال 2001 در آمریکا حدود 1680000 بیمار با سندرم کرونری حاد مشخص شده اند. (3) درد سینه دومین شکایت اصلی در اورژانس بیمارستانهای امریکای شمالی بوده است. (4) 30-10٪ از بیمارانی که با درد سینه مراجعه می کنند سندرم کرونری حاد دارند. 4-1٪ از بیماران سندرم کرونری حاد و 3-2٪ از بیماران MI به اشتباه از اورژانس مرخص می شوند. (5و6) در کشور ایران نیز بیماریهای قلبی عروقی شایعترین علت مرگ و میر ناشی از بیماری بوده و حدود 46٪ مرگها به دلیل آن است. (7) فرایند آترواسکلروز عروق کرونر مهمترین عامل این بیماری مطرح است. (8,9) یافته های حاصل از تحقیقات نشان می دهد که فرایند التهاب یکی از مهمترین سازوکارهای مولکولی دخیل در آترواسکلروز است (10 و 11). در این رابطه سطوح پلاسمایی شاخصهای التهابی جهت پیشگویی خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی مورد توجه قرار گرفته اند. از جمله این شاخصها می توان به سیتوکینها و آنزیمهای پروآتروژنیک و CRP اشاره کرد که به طور مستقیم از سلولهای التهابی آزاد شده و در پلاکت و بافتی که در معرض ایسکمی هستند یافت می شود. (12) hs-CRP یکی از پروتئینهای فاز حاد هستند که تحت کنترل غلظت سرمی IL6 در پروسه های التهابی در کبد ساخته می شود. در مواردی که سطوح CRP به حدی کم است که نمی توان میزان آن را به صورت کیفی با + نشان داد می توان با اندازه گیری سطح hs-CRP به صورت کمی به میزان آن در خون پی برد (13). مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف نشان داده اند که سطوح پلاسمایی hs-CRP یک نشانگر مستقل و قوی خطر حملات قلبی و بیماریهای شریانیهای محیطی می باشد (14 و 15). با این حال