

بررسی تأثیر تجویز زودرس استاتین در مرگ و میر بیمارستانی بیماران دچار انفارکتوس حاد میوکارد

مهدی حسن زاده دلویی^۱ - هما فال سلیمان^۲

چکیده

زمینه و هدف: استاتین اثر مهمی در پیشگیری ثانویه از بیماریهای قلب و عروق دارد ولی هنوز در خصوص زمان شروع آن بعد از حوادث حاد کرونری اختلاف نظرهایی وجود دارد. ما در این مطالعه به بررسی تأثیر بیشتر این داروها در شروع زودرس می پردازیم.

روش تحقیق: در این مطالعه مداخله ای دو گروه ۱۵۰ نفره از بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با قطعه ST بالا رفته در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۸۵-۱۳۸۶ انتخاب شدند. در یک گروه بلافاصله بعد از تشخیص انفارکتوس، استاتین تجویز شده و در گروه دوم به هر دلیلی یا استاتین تجویز نشده و یا با تأخیر شروع شده است. سپس مرگ و میر بیمارستانی این دو گروه در ۷ روز اول با استفاده از آزمون های آماری Student t-test و کای دو مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است.

یافته ها: مرگ و میر بیمارستانی بیمارانی که به طور زودرس تحت درمان با استاتین قرار گرفته اند کمتر از گروه کنترل بوده و پیش آگهی بهتری در این گروه مشاهده شد. حوادث قلبی عروقی ناگهانی نیز در گروه مورد مطالعه کاهش داشته است.

نتیجه گیری: به نظر می رسد تجویز هر چه سریعتر استاتین در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد می تواند منجر به کاهش مرگ و میر بیمارستانی و بهبود و پیش آگهی بیماران گردد.
کلید واژه ها: استاتین؛ انفارکتوس حاد میوکارد؛ مرگ و میر

افق دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ۱۵؛ شماره ۲؛ تابستان سال ۱۳۸۸)

پذیرش: ۱۳۸۸/۳/۱۳

اصلاح نهایی: ۱۳۸۸/۲/۱۴

دریافت: ۱۳۸۷/۷/۲۲

۱- نویسنده مسؤل؛ دانشیار، گروه آموزشی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات قلب و عروق
آدرس: مشهد- بیمارستان قائم- گروه آموزشی قلب و عروق

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۱۰۰۰۱ شماره: ۰۵۱۱-۸۴۳۰۴۸۹ پست الکترونیکی: Hasanzadedaloeem@mums.ac.ir

۲- استادیار، گروه آموزشی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات قلب و عروق

مقدمه

مهارکننده های HMG-COA ردوکتاز یا استاتین ها قویترین دسته ی داروهای پایین آورنده چربی خون هستند و به طور گسترده ای در مصارف کلینیکی کاربرد دارند، طی چند سال گذشته اثرات تازه ای از استاتین ها که ارتباطی با کاهش کلسترول ندارند، شناسایی شده اند که شامل اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی می باشند (۱).

استاتینها طبق بررسی های انجام شده یکی از ترکیبات مؤثر در درمان و پیشگیری ثانویه از بیماری های عروق کرونری است (۱) و تجویز آنها در همه بیماران دچار حوادث حاد کرونری حتی بدون بالا بودن سطح لیپیدهای سرم می تواند تأثیر مثبتی در بهبود بیماران داشته باشد (۲).

به نظر می رسد علاوه بر ایجاد تعادل در سطح لیپیدهای سرم استاتین ها می توانند باعث ایجاد ثبات نسبی در پلاک های آترواسکلروتیک شوند (۳).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ انجام شد مشاهده گردید بیمارانی که قبل از ترخیص از بیمارستان تحت درمان با استاتین قرار گرفته اند مرگ و میر کمتری نسبت به سایر بیماران داشته اند (۴). بر عکس در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ انجام شد مشخص گردید شروع استاتین از روز سوم بعد از انفارکتوس حاد میوکارد با بهبود پیش آگهی زودرس بیماران همراه نبوده است (۵). همچنین بررسی های متعددی مؤید نقش استاتینها در کاهش مرگ و میر ناشی از حوادث عروق مغزی است (۶).

ما در این مطالعه به بررسی مقایسه ای مرگ و میر بیمارستانی بیماران دچار انفارکتوس حاد میوکارد در گروه با تجویز زودرس استاتین بعد از سکته قلبی و گروهی که به طور زودرس این دارو را نگرفته اند، پرداخته ایم.

روش تحقیق

در این مطالعه مداخله ای دو گروه ۱۵۰ نفره از بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با قطعه ST بالارفته انتخاب شدند (بیمارانی که برای اولین یا دومین بار با تشخیص انفارکتوس بستری شده اند).

معیار ورود به مطالعه ابتدا به یکی از اشکال انفارکتوس میوکارد تحتانی یا آنتروستپال با قطعه ST بالا رفته بود که با علائم بالینی، یافته های الکتروکاردیوگرافی و افزایش آنزیمی به تأیید رسیده باشد.

در هر دو گروه ریسک فاکتورهای اصلی شامل دیابت، هایپرتانسیون، هایپرکلسترولمی، سیگار و سابقه خانوادگی مثبت و هم چنین سابقه ابتلا به بیماری ایسکمیک قلبی مورد بررسی قرار گرفت.

در یکی از این دو گروه بلافاصله بعد از تشخیص، استاتین خوراکی (قرص سیمواستاتین ۲۰ میلی گرمی دو عدد روزانه) شروع شد و تا روز ترخیص ادامه یافت. گروه دوم از بین بیمارانی انتخاب شدند، که به هر دلیلی در سه روز اول بعد از بستری تحت درمان با استاتین قرار نگرفته بودند. بخش عمده ای از بیماران گروه دوم مربوط به چند سال گذشته بود که هنوز به طور روتین به اکثر بیماران، استاتین با این دوز تجویز نمی شد. هر دو گروه از نظر سن و جنس و نوع انفارکتوس و تجویز یا عدم تجویز استروپتوکیناز همانند سازی شدند و بیمارانی که از قبل بستری تحت درمان با استاتین بودند از مطالعه حذف شدند. سپس همه بیماران از روز بستری حداقل به مدت هفت روز به طور کامل تحت نظر قرار گرفتند و بیماران از نظر بروز حوادث حاد قلبی شامل: انفارکتوس مجدد، پارگی سپتوم بین دو بطن، اختلال عملکرد یا پارگی عضله پاپیلری و پارگی قلب و آریتمی های خطرناک شامل تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناشی از حادثه قلبی مورد نظر قرار گرفتند و نتایج حاصله از بررسی این دو گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته های حاصله به صورت میانگین با انحراف معیار و عدد و درصد بیان شدند. از Student t-test و آزمون کای دو در بخش های مقایسه ای استفاده شد.

یافته ها

در هر گروه ۱۵۰ نفر بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه اول (درمان شده زودرس با استاتین) ۷۸ نفر مرد و ۷۲ نفر زن و در گروه دوم (که درمان زودرس با استاتین

بعضی از ایندکس ها، در مجموع تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه در این زمینه ها وجود ندارد.

پی گیری هفت روزه بیماران دو گروه نشان دهنده میزان مرگ و میر حدود ۱/۶۶ درصد (۵ نفر از ۳۰۰ نفر) در مجموع مورد مطالعه است. در بیماران گروه اول که تحت درمان زودرس با استاتین قرار گرفتند مرگ بیمارستانی در ۲ نفر (۱/۳۳٪) و در گروه دوم با درمان بدون استاتین مرگ بیمارستانی در ۳ نفر (۰/۲٪) اتفاق افتاده است. این تفاوت با $p\text{-value}=1$ از نظر آماری معنی دار نیست.

میزان بروز انفارکتوس مجدد در گروه اول ۱/۳۳٪ و در گروه دوم ۰/۴٪ بود که یک اختلاف معنی دار قابل توجه را نشان می دهد. پارگی سپتوم در هیچ یک از دو گروه گزارش نشد. اختلال عملکرد پاپیلری ماسل تأیید شده با معاینه فیزیکی و اکو در یک مورد (۰/۶٪) از گروه دوم گزارش گردید و در گروه اول موردی ذکر نگردید.

جدول ۲: نتایج معاینه فیزیکی و Killip کلاس و درمانهای انجام شده در دو گروه نفر

گروه دوم (بیماران درمان نشده زودرس با استاتین)	گروه اول (بیماران درمان زودرس با استاتین)	گروهها یافته های فیزیکی
۸۱±۱۹	۷۸±۱۸	تعداد ضربان قلب
۱۴۲±۲۰	۱۴۳±۲۲	فشار خون سیستولیک
۱۳۱ ۱۵ ۳ ۱	۱۳۰ ۱۷ ۲ ۱	۱ ۲ ۳ ۴ Killip Class
۶۶ ۱۴۶ ۱۳۹ ۱۰۱ ۹۸ ۲۱	۶۸ ۱۴۴ ۱۴۱ ۹۶ ۱۰۱ ۲۱	رپر فیوژن اسپرین هپارین بتا بلوکر ACEI GPIIb/IIIa I

آریتمی های خطرناک بطنی در دو مرحله زمانی سه روز اول و چهار روز دوم به تفکیک بررسی شد. در گروه اول دو مورد (۱/۳۳٪) تاقیکاردی بطنی در سه روز اول

نشدند) ۸۱ نفر مرد و ۶۹ نفر زن بودند. میانگین سنی در گروه اول 63 ± 11 و در گروه دوم 65 ± 12 بود.

در کلیه بیماران وقوع انفارکتوس میوکارد با قطعه ST بالا رفته اثبات شده بود. در گروه اول ۵۹ نفر مبتلا به انفارکتوس ناحیه تحتانی و ۹۱ نفر مبتلا به انفارکتوس در ناحیه قدامی قلب بودند و در گروه دوم ۶۳ نفر مبتلا به انفارکتوس تحتانی و ۸۷ نفر مبتلا به انفارکتوس ناحیه قدامی بودند. بنابراین از نظر سن و جنس و منطقه درگیری بین دو گروه تفاوت قابل توجهی وجود نداشت و تقریباً همانند بودند و ریسک فاکتورهای عمده شامل دیابت، هایپر تانسین، هایپر کلسترولمی، سابقه خانوادگی مثبت، استفاده از سیگار و سابقه قبلی ابتلا به بیماری ایسکمیک قلبی در هر دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج حاصل از این بررسی ها در جدول ۱ نشان داده شده است. بر مبنای این اطلاعات به استثنای هایپر کلسترولمی که در گروه دوم شیوع نسبی کمتری داشت، سایر فاکتورها در دو گروه مورد مطالعه تفاوت محسوسی ندارند.

جدول ۱: اطلاعات عمومی و تشخیصی بیماران مورد مطالعه

گروه دوم (بیماران درمان نشده زودرس با استاتین)	گروه اول (بیماران درمان زودرس با استاتین)	گروهها اطلاعات
۶۵±۱۲	۶۳ ± ۱۱	سن
۸۱ نفر	۷۸ نفر	مرد
۸۷ نفر	۹۱ نفر	انفارکتوس قبلی
۱۸ نفر	۱۷ نفر	دیابت ملیتوس
۳۰ نفر	۳۴ نفر	هیپر تانسین
۲۷ نفر	۴۱ نفر	هیپر کلسترولمی
۱۳ نفر	۱۴ نفر	سابقه خانوادگی CAD
۲۱ نفر	۱۹ نفر	استفاده از سیگار

نتایج حاصل از معاینه فیزیکی و Killip کلاس بیماران و همچنین درمان های اساسی انجام شده در بیماران در جدول ۲ آورده شده است. علیرغم تفاوت های مختصر در

به نظر می رسد یکی از مکانیسم های اصلی کاهش احتمال حوادث کرونری به دنبال تجویز این داروها اثرات ضد التهابی آنها باشد و با این فرض باید داروهای کاهش دهنده چربی مثل استاتین ها باعث کاهش فاکتورهای التهابی نظیر hs-CRP شوند، که این موضوع نیز در تعدادی مطالعات سال های گذشته مورد بررسی قرار گرفته و غالب مطالعات آن را تأیید می کنند (۳). مطالعات متعددی اثرات مفید طولانی مدت با استاتین ها را در بیماری های عروق کرونری نشان داده اند (۳,۴).

استاتین درمانی با حدود ۴۲-۲۰٪ کاهش در مرگ و میر دراز مدت این بیماران همراه است (۵,۶). مطالعات اخیر درمان برای تمام عمر با استاتین ها را برای بیماران مبتلا به بیماریهای عروق کرونر توصیه می نماید (۷). مطالعه کلینیکی جدیدی که به مقایسه تجویز استاتین ها قبل از ترخیص بیمار از بیمارستان با پلاسبو پرداخته است کاهش مرگ و میر واضحی را در ۶ ماهه اول بعد از حادثه حاد نشان می دهد (۸,۹).

مطالعه ما نشان دهنده این واقعیت است که شروع زودرس استاتین ها می تواند نقش مؤثری در کاهش میزان مرگ و میر و حوادث حاد ناشی از انفارکتوس میوکارد در روزهای بستری بیمار ایجاد کند.

سود دراز مدت تجویز استاتین ها بیشتر به اثر این داروها در کاهش میزان چربی های خون (به ویژه کاهش LDL) و ایجاد تأخیر در روند آترواسکلروز مربوط می شود (۵,۱۰). در حالی که سود کوتاه مدت این داروها به نظر نمی رسد که خیلی به کاهش کلسترول خون مربوط باشد، بلکه بیشتر به نقش این داروها در تثبیت پلاک آترواسکلروتیک و بهبود عملکرد آندوتلیال و مهار منوسیتها در گیر انداختن چربیها و کاهش اثرات پروترومبوتیک بر می گردد (۴,۱۱).

مطالعه ما نشان دهنده تأثیر شروع زودرس استاتینها در کاهش میزان مرگ و میر بیمارستانی بیمارستانی بیماران با انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه ST است و به نظر می رسد بیماران عملاً از نظر سایر فاکتورهای تشدید کننده مرگ و میر و هم چنین نوع درمانهای انجام شده عملاً تفاوت قابل ملاحظه ای با هم ندارد.

گزارش شده و موردی از تاکیکاردی بطنی در روزهای بعد گزارش نگردید. در گروه دوم دو مورد تاکیکاردی بطنی (۱/۳۳٪) در سه روز اول و یک مورد (۰/۶۶٪) در ادامه روزهای بستری گزارش گردید.

در گروه اول موردی از فیبریلاسیون بطنی که با درمان برگشت داده شده باشد ذکر نگردید ولی در گروه دوم یک مورد بیمار با فیبریلاسیون بطنی با شوک برگشت داده شد. در مجموع حوادث حاد قلبی در ۶ نفر از بیماران گروه اول (۰/۴٪) و در ۱۴ نفر از بیماران گروه دوم (۹/۳۳٪) گزارش شده است که نشان دهنده اختلاف معنی دار آماری بین این دو گروه است. نتایج مذکور در جدول ۳ نشان داده است.

جدول ۳: حوادث حاد قلبی ایجاد شده در دو گروه

گروه دوم (درمان نشده زودرس با استاتین)	گروه اول (درمان شده زودرس با استاتین)	گروهها / نوع حادثه حاد
۳ نفر (۲٪)	۲ نفر (۱/۳۳٪)	مرگ بیمارستانی
۴ نفر (۲/۶۶٪)	۲ نفر (۱/۳۳٪)	انفارکتوس مجدد
۰	۰	پارگی سپتوم
۱ نفر (۰/۶۶٪)	۰	اختلال عملکرد عضله پاپیلری
۲ نفر (۱/۳۳٪)	۲ نفر (۱/۳۳٪)	VT در سه روز اول
۱ نفر (۰/۶۶٪)	۰	VT در چهار روز دوم
۱ نفر (۰/۶۶٪)	۰	VF برگشت داده شده با درمان در سه روز اول
۰	۰	VF برگشت داده با درمان در چهار روز دوم
۱۴ نفر (۹/۳۳٪)	۶ نفر (۰/۴٪)	مجموع عوارض در بیماران

بحث

درمان زودرس با استاتینها در بیماران بستری شده با حوادث حاد کرونری با کاهش مرگ و میر کوتاه مدت بیمارستانی در این بیماران همراه است این اثرات مفید به ویژه در بیماران مبتلا به انفارکتوس با بالا رفتن قطعه ST اثبات شده است (۱,۲).

شروع زودرس استاتین ها در بیماران مبتلا به حوادث حاد کرونری حتی بدون بالا بودن میزان کلسترول خون می تواند اثرات مفیدی در کاهش مرگ و میر این بیماران داشته باشد و به استناد مطالعات بالینی انجام شده و همچنین این مطالعه، ما شروع زودرس این ترکیبات را در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد توصیه می کنیم حتی در صورتی که چربی های خون بالا نباشند.

تشکر و قدردانی

در پایان از مساعدت پرسنل محترم بخش قلب و CCU بیمارستان قائم و بخش مدارک پزشکی بیمارستان و همچنین دکتر شاکری به عنوان مشاور آمار این پژوهش سپاسگزاری می کنیم.

البته از محدودیت های مطالعه، می توان به این موارد اشاره کرد؛ تعداد بیماران مورد مطالعه محدود هستند و عملاً افزایش تعداد به لحاظ اخلاقی امکان پذیر نبود چرا که عملاً در اکثریت بیماران که جدیداً در بخش ها بستری می شوند شروع زودرس استاتین ها یک شیوه رایج شده است و محروم کردن بیمار از آن منطقی نخواهد بود.

دوم این که مطالعه ما یک مطالعه تصادفی محسوب نمی شود که تجویز استاتین ها را با پلاسبو مقایسه کنیم. به دلیل اینکه برخی از اطلاعات از پرونده ها استخراج شدند این کار امکان پذیر نبود و از طرفی ما برای این سؤال که چرا در بعضی از بیماران استاتین زودرس شروع شده و در بعضی دیگر از بیماران این اقدام انجام نشده است، پاسخ مناسبی نداریم.

نتیجه گیری

References:

- 1- Galziano JM, et al. Primary and secondary prevention of coronary heart disease, in braunwald,s heart disease: A text book of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders 2008.
- 2- Scandinavian Simvastatin survival study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with heart disease: the Scandinavian Simvastatin study (45). *Lancet* 1994; 344: 1344-1389.
- 3- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA , Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, warnica JW, Aronld JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
- 4- Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in predication of coronary heart disease. *Lancet* 2001; 358: 946.
- 5- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant? *Euro Heart J* 2003; 24: 225-248.
- 6- Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM, ohman EM, Kleiman NS, Keltai M, Wilcox RG, Vahanian A, Armstrong PW, Lauer MS. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357:1063-1068.
- 7- Efrati S, et al. The effect of imvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur j clin pharmacol* 2007; 63(2): 113-21.

- 8- Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, Mcguire DK, Molterno DJ, Verheugt FW, Weaver WD, Califf RM, SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2002; 287:3087-3095.
- 9- The Long-Term Inter venison with Pravastatin in Ischemic Disease. Prevention of cardiovascular events bad death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of ignition cholesterol levels. LIPID Study Group. N Engl J Med 1998; 339:1349-1357.
- 10- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julin D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Neumann FJ, Ruzylo W. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
- 11- Schwart GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent Ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:1711-1718.
- 12- De lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, et al. Early intensive versus a delayed conservative simvastatin strategy in Patients with acute coronary syndromes, phase 2 Z TRIAL. JAMA 2004; 292: 1307-1316.
- 13- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N ENGL J Med 2005; 352: 29-38.
- 14- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in human. Circulation 2005; 111: 2356-2363.

The study of early statin therapy on hospital mortality of patients with acute myocardial infarction

M. Hasanzadeh Daloe¹, H. Falsoleiman²

Abstract

Background and Aim: Statins provide effective secondary prevention in cardiovascular disease. However, it remains controversial that how soon statin should be started after an Acute Coronary Syndrome (ACS). We hypothesize that statins should be initiated without delay.

Materials and Methods: In this interventional study we had two groups of patients in cardiovascular research center of Mashhad University of medical sciences in 2007 with acute ST elevation Myocardial Infarction (MI), which in one group (150 cases) statin was started early after Myocardial Infarction (MI) and in the second group (150 cases) not receiving statin or it started after at least 48 hours. The data were analyzed with student t-test and x2 test.

Results: The first time Statin receivers had lower (all cases) 7 day mortality and better outcomes. Our study showed that major cardiac events are also lower in the study group.

Conclusion: These data suggest that very early Statin therapy is associated with reduced mortality rate in patients with myocardial infarction.

Key Words: Statin; Acute Myocardial Infarction; Mortality

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2009; Vol. 15, No. 3

¹- **Corresponding Author;** Associate Professor, Department of Cardiology, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Cardiovascular Research Center, Mashhad, Iran.

Tel: +98-511-84100001 **Fax:** +98-511-8430489 **Email:** Hasanzadedaloeem@mums.ac.ir

²- Assistant Professor, Department of cardiology, Mashhad University of Medical Sciences, Cardiovascular Research Center, Mashhad, Iran.