

Association between Atorvastatin therapy and reduction in pacemaker peak threshold in patient with permanent pacemaker

Khadir Sharbiani V¹

1- Department of heart- Arak University of medical sciences, Arak, Iran

Received: 10 Feb 2014, Accepted: 1 Oct 2014

Abstract

Background: statins are the most effective drugs for treatment of elevated level of cholesterol. In addition, they exhibit other effects unrelated to their lipid lowering effects (pleiotropic actions). In recent years, experimental and clinical evidences demonstrate that statins exert anti-inflammatory properties. The aim of this study is evaluation of association Atorvastatin in reduction of peak threshold in patients with permanent pacemaker.

Materials and Methods: In these Clinical trial 64 eligible patients that candidate for permanent pacemaker enrolled. After informed Consent patients randomly divided to two equal groups. In first group atorvastatin 20 mg/daily administered orally for six weeks and second group Considered as Control. Peak atrial and ventricular threshold were measured in beginning of study and in sixth week. The data collected and analyzed and $p < 0.05$ considered statistically meaning full.

Results: from 32 subjects in Atorvastatin group 17 (53.12 %) were male and 15(46.87%) were female. Average mean age in Atorvastatin and Control group was 72.43 ± 17.27 and 68.59 ± 10.98 years respectively. No difference showed in atrial and ventricular threshold in two groups at beginning of study. At end of study atrial threshold in atorvastatin and control group were 0.55 ± 0.23 and 0.45 ± 0.19 respectively ($p=0.4$) and ventricular threshold in atorvastatin and control group were 0.73 ± 0.23 ($p=0.4$).

Conclusion: There is no association between atorvastatin therapy and reduction in pacemaker peak arterial and ventricular threshold.

Keywords: Atorvastatin, HmG-CoA Inhibitors, Pacemaker, Statins

*Corresponding Author:

Address: Department of heart- Arak University of medical sciences, Arak, Iran

Email: khadir@iranep.org

تأثیر داروی آتورواستاتین در کاهش آستانه تحریک دهلیزی و بطنی در بیماران با پیس میکر دائمی قلبی

ولی الله خدیو شریانی*

۱- استادیار، گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۹

چکیده

زمینه و هدف: آستاتین‌ها موثرترین داروها در کاهش کلسترول خون می‌باشند علاوه بر آن این داروها دارای اثرات مستقل از ضدچربی می‌باشند. در مطالعات اخیر ثابت شده است که آستاتین‌ها دارای خاصیت ضدالتهابی می‌باشند و باعث کاهش التهاب می‌شوند. هدف از مطالعه فوق بررسی تأثیر آتورواستاتین بر روی کاهش آستانه تحریک دهلیزی و بطنی در بیماران با پیس میکر دائم قلبی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: طی این مطالعه مداخله بالینی تعداد ۶۴ بیمار که تحت تعبیه پیس میکر قلبی قرار گرفته بودند را انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با آتورواستاتین ۲۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۶ هفته قرار گرفتند و گروه دوم به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. میزان آستانه تحریک پذیری دهلیزی و بطنی در ابتدا و انتهای مطالعه در هر دو گروه اندازه‌گیری ثبت و با همدیگر مقایسه شد و پس از تجزیه و تحلیل آماری نتایج بیان گردید.

یافته‌ها: از ۳۲ نفر در گروه آتورواستاتین تعداد ۱۷ نفر (۵۳/۱۲ درصد) مرد و ۱۵ نفر (۴۶/۸۷ درصد) زن و در گروه کنترل ۱۸ نفر (۵۶/۲۵ درصد) مرد و ۱۴ نفر (۴۳/۷۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی در گروه دارو و کنترل به ترتیب ۷۲/۴۳±۱۷/۲۷ و ۶۸/۵۹±۱۰/۹۸ سال بود. تفاوت معنی‌داری در آستانه تحریک دهلیزی و بطنی در گروه دارو و گروه کنترل در ابتدای مطالعه وجود نداشت ($p > 0/05$) و در انتهای مطالعه میزان آستانه تحریک دهلیزی در گروه دارو و کنترل به ترتیب $0/55 \pm 0/23$ و $0/45 \pm 0/19$ بود ($p = 0/04$) و میزان آستانه تحریک بطنی در گروه دارو و کنترل به ترتیب $0/73 \pm 0/23$ و $0/66 \pm 0/23$ بود ($p = 0/04$).

نتیجه‌گیری: ارتباطی بین درمان با آتورواستاتین و کاهش آستانه تحریک دهلیزی و بطنی در بیماران تحت تعبیه پیس میکر قلبی وجود ندارد.

واژگان کلیدی: آستانه تحریک، آتورواستاتین، پیس میکر

*نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، بیمارستان امیرکبیر، گروه قلب

Email: khadir@iranep.org

مقدمه

دستگاه‌های پیس میکرو (ضربان ساز قلبی) که به وسیله باتری عمل می‌کنند اولین بار در سال ۱۹۵۸ معرفی شدند. سیستم پیس میکرو از یک تولیدکننده جریان و لیدهایی تشکیل شده است که این لیدها ایمپالس‌های الکتریکی را به قلب بیمار منتقل می‌کنند (۱).

لیدها می‌توانند تک قطبی (unipolar) و دو قطبی (bipolar) باشند. اندیکاسیون‌های کارگذاری پیس میکرو عبارتند از انواع برادی کاردی‌ها مانند برادیکاردی‌های به علت اختلال گره سینوسی و یا برادیکاردی‌های علامت‌دار، بلوک‌های دهلیزی قلبی اکتسابی در بالغین، بلوک پیشرفته درجه ۳ دهلیزی بطنی (Complete AV block) انواعی از بلوک‌های دهلیزی بطنی (۱).

هنگامی که این الکترودها در اندو کارد دهلیزی راست و یا بطن راست کار گذاشته می‌شود یک پروسه التهابی اتفاق می‌افتد که در اصطلاح الکتریکی این به صورت افزایش آستانه تحریک (Stimulation threshold) بیان می‌گردد و به صورت کمتر شایع‌تر به صورت کاهش مقادیر موج R یا P می‌باشند (۲).

عملکرد لیدها مهم‌ترین عامل برای تعیین سالم بودن و طول عمر سیستم پیس میکرو دائمی می‌باشد. دو نوع از لیدها (transvenous) به صورت معمول و رایج استفاده می‌گردد: نوع اول با مکانسیم کارگذاری غیرفعال (passive-fixation mechanism) و نوع دوم با مکانسیم کارگذاری فعال (active-fixation mechanism). به صورت عموم این مطلب مورد قبول قرار گرفته است که لیدهای با کارگذاری فعال نسبت به لیدهای با کارگذاری غیر فعال دارای آستانه تحریکی بالاتری می‌باشند که این به علت ترومای ناشی از کارگذاری این لیدهای با مکانسیم فعال می‌باشد (۳). به هر حال در طول چندین سال گذشته به دلایل زیر تمایل بر این بوده است که بیشتر از لیدهای با مکانسیم فعال استفاده گردد: دلایل آن عبارتند از این که لیدهای passive-fixation نیاز است که در گوشک دهلیزی (atrial appendage) کار گذاشته شود که این روش در

بیماران با سابقه قلبی جراحی و یا بیماری‌های مادر زادی قلبی از نظر تکنیکی مشکل می‌باشد. استفاده از لیدهای active-fixation این اجازه را می‌دهد که جستجوی دهلیزی (atrial mapping) و کارگذاری لیدها در مناطقی صورت گیرد که برای نوع passive-fixation مناسب نمی‌باشد. استفاده از دیواره طرفی دهلیز برای کارگذاری لید در بسیاری از مراکز به صورت روتین در آمده است و در بسیاری از مراکز منحصراً کارگذاری لید به صورت active-fixation انجام می‌گیرد و تعدادی دیگر نیز بیان کرده‌اند که لیدهای Active fixation کمتر نیاز به خارج کردن دارد. متخصصین قلب اطفال و متخصصینی که بر روی بیماری‌های مادر زادی قلبی کار می‌کنند بیان می‌کنند که اصلاً در این موارد کارگذاری به صورت مکانسیم active-fixation ضروری و لازم می‌باشد (۴). دلایل و فاکتورهای ذکر شده و هم‌چنین یک سری از عوامل دیگر، استفاده از مکانسیم کارگذاری فعال را علی‌رغم ضعیف‌تر بودن آستانه تحریک آنها نسبت به کارگذاری در غیر فعال حمایت می‌کند (۵).

از زمان پیشرفت و توسعه الکترودهای داخل رگی پیشرفتهایی در این زمینه ایجاد شده است. مکانسیم‌های متعدد fixation باعث شد که پیس میکروها کمتر نیاز به خارج کردن داشته باشند و الکترودهای جدید و مواد به کار رفته در آنها باعث شده است که عملکرد و طول عمر آنها بهبود یابد (۶).

هنگامی که الکترودهای پیس میکرو در اندو کارد دهلیزی و یا بطن راست کار گذاشته می‌شود یک واکنش التهابی اتفاق می‌افتد که در اصطلاح الکتریکی به صورت افزایش آستانه تحریک‌پذیری بیان می‌گردد که به صورت تیپیک ۲۰۰ تا ۳۰۰ درصد افزایش پیدا می‌کند و به صورت کمتر شایع‌تر باعث کاهش مقادیر موج R یا P می‌گردد (۷) که در این افزایش آستانه تحریک‌پذیری می‌تواند باعث افزایش کار پیس میکرو و کاهش طول عمر آن و باتری و افزایش میزان نیاز به تعویض پیس میکرو گردد. جهت کاهش این التهاب از داروهای ضد التهابی مانند استروئیدها استفاده

مطالعه و پس از ۶ هفته بررسی گردید و نتایج به صورت آماری بیان شد.

نتایج حاصل از بررسی نمونه‌های پاتولوژی با استفاده از نرم افزار نسخه SPSS نسخه ۱۶ و محاسبه شاخص‌های مرکزی و آزمون مقایسه‌ها میانگین‌ها (تی تست) برای مقایسه میانگین متغیرها در چند گروه استفاده شد.

یافته‌ها

از تعداد ۶۴ نفر تعداد ۳۵ نفر (۵۴/۷ درصد) مرد و ۲۹ نفر (۴۵/۳ درصد) زن بود که در گروهی که تحت درمان با آتورواستاتین بودند از ۳۲ نفر تحت درمان ۱۷ نفر (۵۳/۱۲ درصد) مرد و ۱۵ نفر (۴۶/۸۷ درصد) زن بودند و در گروه کنترل ۱۸ نفر (۵۶/۲۵ درصد) مرد و ۱۴ نفر (۴۳/۷۵ درصد) زن بودند که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر جنسیت وجود نداشت.

جدول توزیع فراوانی بر جنسیت برحسب تعداد و درصد

گروه جنسیت	منفی		مثبت		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مرد	۱۸	۵۶/۲۵	۱۷	۵۳/۱۲	۳۵
زن	۱۴	۴۳/۷۵	۱۵	۴۶/۸۷	۲۹
جمع	۳۲	۱۰۰	۳۲	۱۰۰	۶۴

از نظر میانگین سنی: میانگین سنی افراد مورد مطالعه $70/51 \pm 14/48$ سال و به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه در گروه تحت درمان با آتورواستاتین $68/59 \pm 10/98$ سال و در گروه کنترل $72/43 \pm 17/27$ سال بود که این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد و گروه‌ها از نظر سنی با یکدیگر همسان سازی شده‌اند ($p > 0/05$).

از نظر آستانه تحریک دهلیزی در ابتدای مطالعه و پس از تعیبه پیس میکر در گروه تحت درمان با آتورواستاتین $0/63 \pm 0/21$ و در گروه کنترل $0/59 \pm 0/2$ می‌باشد که این اختلاف معنی‌دار نبوده ($p > 0/05$) و از نظر آستانه تحریک دهلیزی نیز گروه‌ها همسان سازی شده‌اند. از نظر آستانه تحریک بطنی در ابتدای مطالعه در گروه تحت

شده است. ارزشمندی لیدهای آغشته به استروئید (Steroid eluting) در کاهش این افزایش آستانه ناشی از کارگذاری لید در سگ‌ها و در انسان مشاهده است (۸، ۹).

از زمان کشف مهارکننده‌های $3-HMGCOA$ ردوکتازها (استاتین‌ها) این داروها به صورت معمول جهت کاهش لیپوپروتئین با چگالی پایین (Low density lipoprotein-LDL) و کلسترول تام مورد استفاده قرار گرفته است. مزایا و منافع دیگر استاتین‌ها بر روی سیستم قلبی عروقی نیز مورد بررسی قرار گرفته است که به آن، اثرات Pleiotropic گفته می‌شود. این اثرات عمدتاً به علت اثرات ضدالتهابی می‌باشد و دارای اثراتی هستند که باعث جلوگیری از پیشرفت پلاک آترواسکلروزی و یا حتی باعث پسرفت پلاک نیز می‌شوند (۱۰).

با توجه به این که کارگذاری پیس میکر باعث ایجاد التهاب در قلب می‌گردد که این خود باعث افزایش کار پیس میکر و افزایش مصرف باتری و کاهش طول عمر باتری می‌گردد، استفاده از داروهای ضد التهابی منطقی به نظر می‌رسد که در این مطالعه، هدف بررسی اثرات ضد التهابی استاتین‌ها در این مورد می‌باشد.

هدف از مطالعه فوق بررسی خواص ضدالتهابی استاتین در بیماران است که تحت عمل تعیبه پیس میکر قرار می‌گیرند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مداخله بالینی پس از اخذ رضایت کتبی آگاهانه تعداد ۶۴ بیمار که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند و کاندید پیس میکر گذاری بودند انتخاب شده و پس از پیس میکر گذاری به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه اول تحت درمان با داروی اتورواستاتین ۲۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۶ هفته قرار گرفتند و در گروه دوم به عنوان گروه کنترل قرار گرفتند. مقدار آستانه تحریک‌پذیری دهلیزی (atrial threshold) و آستانه تحریک بطنی (Ventricular threshold) در ابتدای

AT1: Atrial threshold at implantation
 IMP A2: Atrial impedance six week later
 AT2: Atrial threshold six week later
 IMP V1: Ventricular impedance at implantation
 VT1: Ventricular threshold at implantation
 IMP V2: Ventricular impedance six week later
 VT2: Ventricular threshold six week later
 1.before 2.after

بحث

هدف از مطالعه فوق بررسی اثرات ضد التهابی اتورواستاتین بر روی کاهش آستانه تحریک پذیری دهلیزی و بطنی در بیمارانی بود که تحت پیس میکر گذاری شده بودند که با توجه نتایج مطالعه داروی آتورواستاتین در ارتباط با کاهش آستانه تحریک پذیری دهلیزی و بطنی در این بیماران نمی باشد و نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود نداشت. علاوه بر آن خاصیت ضد التهابی و ضد تکثیری استاتین ها نیز شناخته شده است و با تنظیم عملکرد اندوتلیال که به وسیله اکسید نیتریک انجام می شود تون عروق کرونر را نیز تنظیم می کنند و از طریق افزایش ساخت اکسید نیتریک اندوتلیال باعث تنظیم تون عروقی می گردند و باعث محکم شدن و تثبیت پلاک آترواسکروزی از طریق تنظیم مقدار لیپید پلاک می گردند که این اثرات مجموعاً باعث بهبود پرفیوژن میوکاردا و کاهش ایسکمی میوکاردا می شود که باعث کاهش خطر پاره شدن پلاک آترواسکروزی می گردد (۱۱). هم چنین ثابت شده است که استاتین ها ممکن است باعث کاهش اکسیداتیو استرس ناشی از ایسکمی نیز بشوند. استاتین ها در حال حاضر به عنوان درمان خط اول هیپرلیپیدمی پذیرفته شده و اثرات اولیه آنها کاهش LDL کلسترول و کلسترول توتال می باشند اما به هر حال اثرات دیگری نیز دارند که شامل کاهش آپولیپوپروتئین های B، C II و C III می باشند و هم چنین باعث افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا (High density lipoprotein-HDL) و هم چنین دارای اثراتی است که می تواند در ارتباط با توانایی فعال کردن گیرنده PPAR- α (Prolifator-activated receptor α -Proxisome) نیز هستند. با توجه به افزایش شواهد و مدارک دال بر این که استاتین ها باعث کاهش حوادث عروقی می شود که این اثر

درمان با آتورواستاتین 0.77 ± 0.2 و در گروه پلاسبو 0.72 ± 0.2 بود که اختلاف معنی داری با همدیگر نداشتند ($p > 0.05$) و از نظر آستانه تحریک بطنی نیز هر دو گروه همسان سازی شده اند. پس از ۶ هفته از تعیبه پیس میکر و مصرف داروی آتورواستاتین نیز نتایج مطالعه به صورت زیر می باشد.

در گروه تحت درمان با آتورواستاتین میزان آستانه تحریک دهلیزی در هفته اول و هفته ششم به ترتیب 0.65 ± 0.2 و 0.55 ± 0.23 بود که این اختلاف معنی دار می باشد ($p = 0.039$) و در گروه کنترل میزان آستانه تحریک دهلیزی در هفته اول و ششم به ترتیب 0.59 ± 0.2 و 0.45 ± 0.19 بود که این اختلاف نیز معنی دار بود یعنی در هر دو گروه دارو و کنترل کاهش معنی دار آستانه تحریک دهلیزی نسبت به قبل از درمان وجود دارد و در گروه کنترل با توجه به $p = 0.4$ اختلاف معنی داری وجود ندارد یعنی آتورواستاتین در کاهش آستانه تحریک دهلیزی به صورت معنی دار موثر نبوده است. از نظر میزان آستانه تحریک بطنی در گروه تحت درمان با آتورواستاتین آستانه تحریک بطنی در هفته اول و ششم به ترتیب 0.78 ± 0.2 و 0.73 ± 0.23 بود که این اختلاف معنی دار نمی باشد ($p = 0.309$) یعنی در گروه دارو آستانه تحریک کاهش معنی داری پیدا نکرده است و هم چنین در گروه کنترل نیز آستانه تحریک بطنی در هفته اول و ششم به ترتیب 0.73 ± 0.2 و 0.66 ± 0.23 بود که این اختلافات نیز معنی دار نمی باشد و در مقایسه آستانه تحریک بطنی در هفته ششم بین گروه دارو و کنترل معنی دار نبوده است ($p = 0.3$).

جدول توصیف آماری از سن، AT1، VT1 در گروه های درمانی

تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	
۶۱	۴۲۰/۰	۹۲۵/۰	۶۴۴/۸۷	۹۷/۸۳	IMP A1
۶۱	۰/۲۵	۱/۰۰	۰/۶۱	۰/۲۱	AT1
۶۴	۴۴۰/۰	۱۱۵۸/۰	۷۵۴/۶۴	۱۶۴/۷۲	IMP V1
۶۴	۰/۵۰	۱/۰۰	۰/۷۵	۰/۲۰	VT1
۶۰	۳۲۰/۰	۶۸۰/۰	۵۱۹/۷۳	۸۹/۱۲	IMP A2
۶۰	۰/۲۰	۱/۰۰	۰/۰۵	۰/۲۱	AT2
۶۳	۳۶۰/۰	۹۱۰/۰	۵۶۰/۹	۱۰۶/۵۱	IMP V2
۶۲	۰/۲۵	۱/۵۰	۰/۷۰	۰/۲۳	VT2

IMP A1: Atrial impedance at implantation

در یک مطالعه ثابت شده است که استاتین باعث مهار تکثیر ویروس HIV می‌گردد که البته مکانیسم آن مشخص نشده است (۱۹).

نتایج مطالعه حاضر با برخی مطالعات دیگر (۲۲-۲۰) مطابقت ندارد که شاید علت این امر استفاده از داروهای استاتین مختلف در مطالعات با مدت مورد مطالعه و هم‌چنین دوز دارو می‌باشد که در این مطالعات از این نظر با همدیگر متفاوت می‌باشد و شاید دوز استاتین استفاده شده در این مطالعه جهت ایجاد اثرات ضد التهابی کافی نبوده، هم‌چنین مطالعه ما نیز دو سوکور نبوده است. در واقع این اولین مطالعه‌ای می‌باشد که از اثرات ضد التهابی استاتین‌ها در بهبود عملکرد پیس میکرو انجام می‌گیرد و با جستجو در منابع مختلف مطالعه مشابه یافت نگردید تا بتوان نتایج این مطالعه را با مطالعات مشابه مقایسه کرد.

نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه بین استفاده از داروی اتورواستاتین با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت شش هفته پس از کارگذاری پیس میکرو و کاهش آستانه تحریک دهلیزی و بطنی در بیماران با پیس میکرو دائمی ارتباط معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت.

از محدودیت‌های این مطالعه این بود که اولاً این مطالعه به صورت دو سوکور نبود و دیگر این که در این مطالعه از یک دوز دارو استفاده گردید و هم‌چنین از یک نوع داروی استاتین استفاده گردید.

توصیه می‌شود این مطالعه با حجم بیشتر و با دوزهای متفاوت و در مطالعات دوسوکور انجام شود و هم‌چنین بیماران نیز از نظر بیماری‌های قلبی تفکیک شده و در بیماری‌های قلبی مختلف مطالعات جداگانه صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در ادامه طرح نامه مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

مستقل از اثرات کاهش دهنده کلسترول می‌باشد مطالعات مختلف اثرات چندگانه و pleiotropic استاتین‌ها را مورد بررسی قرار داده‌اند. بسیاری از شواهد حاکی از این مسئله است که التهاب نقش مهمی در ایجاد آترواسکلروز دارد. در مطالعات مداخله‌ای بالینی نشان داده شده که مارکرهای التهابی در سرم به ویژه CRP (C Reactive Protein) توسط درمان با استاتین‌ها کاهش می‌یابد. مارکرهای التهابی می‌توانند به عنوان نشانگرهای حوادث قلبی عروقی مورد استفاده قرار گیرند که درمان با استاتین‌ها باعث کاهش مارکرهای التهابی در این بیماران می‌گردد (۱۲). استاتین‌ها علاوه بر کاهش کلسترول دارای خاصیت تنظیم‌کننده ایمنی و ضد التهابی هستند و باعث کاهش التهاب حاد و مزمن در مدل‌های حیوانی می‌گردند که اثرات ضد التهابی آنها به علت تداخل در چسبیدن و مهاجرت ترانس اندوتلیال لکوسیت‌ها به محل التهاب می‌باشد که این اثر ضد التهابی در بیماری‌هایی مانند مولتیپل اسکلروزیس (۱۳)، آترواسکلروزیس (۱۴) ارتریت روماتوئید (۱۵) و بیماری‌های قلبی عروقی (۱۶) و سپسیس (۱۷) مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعات مختلف استاتین‌ها باعث کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد که قسمتی از این اثرات به علت اثرات کاهش دهنده چربی خون در این بیماران می‌باشد که عامل مهمی در بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد و اثرات دیگر این کاهش به علت کاهش سطح سرمی مارکرهای پیش التهابی و کاهش CRP می‌باشد (۱۸). استاتین‌ها هم‌چنین دارای اثرات بر روی سیستم ایمنی سلولی نیز می‌باشند که باعث کاهش بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردند. مهار پرولیفراسیون سلول‌های T و اینترفرون γ از طریق مسیر وابسته HMG که باعث مهار سلول‌های T و مهار بیان MHC کلاس دو و مهار در ترشح CRP می‌گردد و باعث افزایش فعالیت تنظیمی سلول‌های T و القاء آپوپتوز سلول‌های T انسانی و لنفوسیت‌های B می‌گردد و هم‌چنین باعث کاهش بیان سلول‌های CD40 می‌شود (۱۲).

A Controlled Study. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1990;13(12):1887-90.

10. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001; 21(11):1712-9.

11. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. Trends in pharmacological sciences. 2002;23(10):482-7.

12. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Investigators P. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. Jama. 2001; 286(1):64-70.

13. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Lancet. 2004; 363(9421): 1607-8.

14. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. Autoimmunity reviews. 2003;2(6):332-8.

15. Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis—two birds with one stone? The Lancet. 2004;363(9426):2011-2.

16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. Jama. 2001;285(13):1711-8.

17. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. Circulation. 2004;110(7):880-5.

18. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? Circulation. 2004;109(21):II-18-II-26.

19. Carr A. Statins as Anti-inflammatory Therapy in HIV disease? Journal of Infectious Diseases. 2011:120-1.

20. Grip O, Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. PloS one. 2009;4(5):e5263.

(کد: ۹۷۵) می‌باشد که بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و کلیه همکاران که در اهداف تحقیقاتی ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Rozner MA. Implantable cardiac pulse generators: pacemakers and cardioverter-defibrillators. In: Miller RD. Miller's anesthesia. 7th ed. USA: Churchill Livingstone. 2009. p.1388-402.

2. Kay G, Anderson K, Epstein AE, Plumb VJ. Active fixation atrial leads: randomized comparison of two lead designs. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1989;12(8):1355-61.

3. Masterson MM, Maloney JD, Tuzcu EM, Wilkoff BL, Emre A, Vanerio G, et al. Atrial pacemaker leads compared. Cleveland Clinic journal of medicine. 1990;57(5):433-6.

4. Jamidar H, Goli V, Reynolds DW. The right atrial free wall: an alternative pacing site. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1993; 16(5):959-63.

5. Friedman RA, Moak JP, Garson A. Active fixation of endocardial pacing leads: the preferred method of pediatric pacing. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1991; 14(8): 1213-6.

6. Ward D, Clarke B, Schofield P, Jones S, Dawkins K, Bennett D. Long term transvenous ventricular pacing in adults with congenital abnormalities of the heart and great arteries. British heart journal. 1983;50(4):325-9.

7. Roberts D, Bellamy C, Ramsdale D. Implantation of a dual chamber pacemaker in a patient with persistent left superior vena cava. International journal of cardiology. 1992; 36(2):242-3.

8. Gillis AM, Rothschild JM, Hillier K, Fudge W, Kieser TM, Maitland A. A Randomized Comparison of a Bipolar Steroid-Eluting Electrode and a Bipolar Microporous Platinum Electrode: Implications for Long-Term Programming. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1993;16(5):964-70.

9. Wish M, Swartz J, Cohen A, Cohen R, Fletcher R. Steroid-Tipped Leads Versus Porous Platinum Permanent Pacemaker Leads:

21. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clinical Chemistry*. 2002;48(6):877-83.
22. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Fasullo S, Ganci F, Marenghini G, Scalzo S, et al.

Combination of indomethacin and statin compared with indomethacin and placebo in patients with a first episode of acute pericarditis: preliminary findings. *Clinical Science*. 2007;113:443-8.