

## مقاله اصلی

# تأثیر ترکیب دیگوکسین، هیدروکورتیزون و آمیودارون در پیشگیری فیبریلاسیون دهلیزی بدنال جراحی عروق کرونر بدون استفاده از پمپ قلبی ریوی

\* قاسم سلطانی<sup>۱</sup> MD، علیرضا مولوی پور<sup>۲</sup> MD، سعید جهانبخش<sup>۳</sup> MD، علیرضا بامشکی<sup>۴</sup> MD

<sup>۱،۳،۴</sup> استادیار گروه بیهوشی،<sup>۲</sup> استار یار گروه جراحی قلب - بیمارستان امام رضا (ع)

تاریخ دریافت: ۸۵/۱/۳۰ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۱۱

## خلاصه

**مقدمه:** مطالعات فراوان انجام شده نشان می دهد که فیبریلاسیون دهلیزی (AF) پس از عمل در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد رخ و منجر به عوارض مهمی نظیر افت فشار خون، نارسایی قلبی، حوادث ترومبو آمبولی، طولانی شدن زمان بستری و افزایش هزینه های بیمارستانی می گردد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر و کم خطر بودن کاربرد پیشگیرانه دوز واحد و بارگیری یکجای آمیودارون، دیگوکسین و هیدروکورتیزون قبل از عمل و نیز اثر جلوگیری کننده آن در بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل در بیماران تحت عمل جراحی عروق کرونر بدون استفاده از پمپ قلبی - ریوی می باشد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در بیماران جراحی عروق کرونر در سال ۸۴ - ۱۳۸۳ در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شده است، ۱۰۰ بیمار منتخب جراحی عروق کرونر بدون استفاده از پمپ قلبی - ریوی که به صورت تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه مورد مطالعه بیماران از سه داروی آمیودارون به میزان ۳۰۰ میلی گرم، دیگوکسین به میزان ۰/۵ میلی گرم و هیدروکورتیزون به میزان ۲۰۰ میلی گرم استفاده و در گروه کنترل به صورت روتین و بدون استفاده از داروهای فوق بود. مشخصات فردی، نتایج درمان در برگه مشاهده و پرسشنامه ثبت گردید و اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

**نتایج:** خصوصیات بیماران و نیز متغیرهای جراحی آنها قبل از عمل در هر دو گروه مشابه بود ( $p < 0/05$ ). فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل در گروه مورد مطالعه در ۴ بیمار (۸٪) و در گروه کنترل در ۱۲ بیمار (۲۴٪) مشاهده گردید ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد کاربرد قبل از عمل سه داروی آمیودارون، دیگوکسین و هیدروکورتیزون به صورت وریدی و با دوز یکجا در جلوگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی جدید پس از عمل در بیماران تحت عمل جراحی عروق کرونر بدون استفاده از پمپ قلبی - ریوی مؤثر و کم خطر باشد.

**کلمات کلیدی:** فیبریلاسیون دهلیزی، جراحی عروق کرونر، داروهای ضد آریتمی

\* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - بخش جراحی قلب باز - نویسنده رابط

پست الکترونیک: G-Soltani@mums.ac.ir

تلفن: (اتاق عمل جراحی قلب باز): ۸۵۲۵۳۰۷

فکس: (اتاق عمل جراحی قلب باز): ۸۵۲۱۱۱۸

مقدمه

فیبریلاسیون دهلیزی (AF) بدنال جراحی عروق کرونر بین ۱۰ تا ۴۰ درصد موارد رخ می دهد (۱،۲). از دست رفتن انقباض طبیعی دهلیزی باعث افت بازده قلبی و از طرف دیگر افزایش پاسخ بطنی باعث افزایش مصرف اکسیژن و تشدید ایسکمی قلبی در بیماران می گردد. فیبریلاسیون دهلیزی همچنین همراه با افزایش وقوع سکته مغزی، آمبولی محیطی و آریتمی های بطنی است (۳،۴).

تجویز بلوک کننده های بتا قبل و پس از عمل به صورت پیشگیرانه وقوع فیبریلاسیون دهلیزی را کاهش می دهد (۵،۶،۷). درمانهای دارویی پیشگیرانه دیگر با بلوک کننده های کانال کلسیم، دیگوکسین، منیزیم، آمیودارون، پروکائین آمید، استروئیدها و<sup>۱</sup> G.I.K با میزان موفقیت مختلفی به کار رفته است (۸ - ۱۵).

با این وجود فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی عروق کرونر هنوز یکی از علل مهم افزایش زمان بستری بیماران در بیمارستان و هزینه های مربوطه می باشد (۱۶،۱۷).

آمیودارون یک داروی ضد آریتمی کلاس III می باشد. از این دارو برای جلوگیری و درمان فیبریلاسیون دهلیزی استفاده می شود (۱۸). از این دارو نیز به صورت خوراکی و به صورت پیشگیرانه به مدت ۷ روز قبل از عمل استفاده و مفید بوده است (۱۳).

در یک مطالعه انجام شده توسط چیاپینی<sup>۲</sup> و همکاران یافته های هیستولوژیک میوکاردیت در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی مزمن مشاهده گردید (۱۴).

در مطالعه ای دیگر با کاربرد داروهای استروئیدی نظیر متیل پردنیزولون و دگزامتازون به صورت وریدی و کوتاه مدت از میزان وقوع فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی عروق کرونر به طور با اهمیتی کاسته است (۱۴،۱۵). دیگوکسین از گلیکوزیدهای قلبی است که با افزایش تونیستی واگ باعث کاهش هدایت گره دهلیزی - بطنی می گردد.

کاربرد آن به صورت انفرادی نتایج متفاوتی داشته است. اما کاربرد دیگوکسین همراه با بتابلوکرها در بعضی از مطالعات نتایج در خور توجهی در کاهش فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی عروق کرونر داشته است (۲۱ - ۱۹).

هدف از این مطالعه بررسی اثر پیشگیرانه سه داروی وریدی دیگوکسین، هیدروکورتیزون و آمیودارون با دوز بارگیری یکجا<sup>۳</sup> در بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی عروق کرونر می باشد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰ بیمار منتخب عمل جراحی عروق کرونر و بدون استفاده از پمپ قلبی - رویی در بخش جراحی قلب باز بیمارستان امام رضا (ع) مشهد از اسفند ماه سال ۸۳ لغایت شهریور سال ۸۴ انجام شده است. ۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه ۵۰ تایی گروه مورد و گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند.

در گروه مورد از هیدروکورتیزون به میزان ۲۰۰ میلی گرم، دیگوکسین به میزان ۰/۵ میلی گرم و آمیودارون به میزان ۳۰۰ میلی گرم ۱۵ دقیقه قبل از القاء بیهوشی استفاده شد. در گروه کنترل از این داروها استفاده نگردید. در هر دو گروه از پیش داروی یکسان شامل لورازپام، مرفین، پرومتازین و رانتیدین استفاده شد. در بخش مراقبتهای ویژه تمام بیماران توسط مانیتورینگهای ۵ لیدی از نظر وقوع فیبریلاسیون کنترل و در صورت وقوع ثبت گردید. در بخش جراحی قلب نیز بیماران توسط پرستار هر چهار ساعت از نظر علائم کلینیکی نظیر طپش قلب، درد قفسه سینه، تنگی نفس و سنکوپ کنترل و ضریان قلب و فشار خون آنها ثبت گردید. یک الکتروکاردیوگرام ۱۲ لیدی نیز هر ۱۲ ساعت از کلیه بیماران گرفته می شد. فیبریلاسیون دهلیزی جدید با وقوع حمله فیبریلاسیون دهلیزی بیش از ۵ دقیقه بر روی مانیتور و یا وقوع علائم کلینیکی فوق و گرفتن بلافاصله الکتروکاردیوگرام در بخش تعریف و ثبت

<sup>1</sup> Atrial Fibrillation

<sup>1</sup> Glucose Insulin Potassium

<sup>2</sup> Chiappini

<sup>3</sup> Loading dose

با اتمام جراحی و به مدت ۴۸ ساعت در بخش مراقبتهای ویژه و نیز در بخش تا زمان ترخیص کلیه بیماران از نظر وقوع فیبریلاسیون دهلیزی بررسی گردیدند.

تمام پرسنل مراقبت کننده از نظر وقوع آریتمی در این مطالعه نسبت به روش فوق بی اطلاع بودند. کلیه اطلاعات برگه پرسشنامه و مشاهده جمع آوری گردید. این اطلاعات توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمونهای کای دو و تی تجزیه و تحلیل شد.

### نتایج

خصوصیات بیماران در جدول شماره ۱ به طور خلاصه برای هر گروه نشان داده شده است. هر دو گروه از نظر خصوصیات پایه نظیر سن، جنس، وزن، کسر خروجی، مصرف بلوک کننده های کانال کلسیم و گیرنده های بتا، بزرگی دهلیزی راست، بیماری دریچه میترال و سابقه بیماریهای دیابت و فشار خون و سکنه قلبی اخیر مشابه بودند ( $p < 0.05$ ).

گردید. معیارهای خروج بیماران از مطالعه داشتن سابقه آریتمی فوق بطنی (فیبریلاسیون یا فلوتر دهلیزی)، ضریان قلب زیر ۵۰، بلوک دهلیزی - بطنی درجه ۲ یا ۳، داشتن پیس میکر، داشتن تاریخچه حساسیت به دیگهکسین، آمیودارون و هیدروکورتیزون، درمان با آنتی آریتمی های کلاس I یا III و بیماریهای کبدی و تیروئیدی و سابقه زخم فعال و خونریزی دستگاه گوارش بود.

داروهای معمول بیماران تا صبح روز عمل دامه یافت. تکنیک استاندارد بیهوشی و نیز مانیترینگهای تهاجمی و غیرتهاجمی در تمام اعمال جراحی توسط یک تیم جراحی واحد مورد عمل قرار گرفتند. تمام بیماران بدون استفاده از پمپ قلبی - ریوی تحت عمل جراحی قرار گرفته و آنها که به صورت اورژانس نیاز به پمپ قلبی - ریوی پیدا نمودند از مطالعه حذف گردیدند. در کلیه بیماران از شریان پستانی چپ استفاده و در خاتمه عمل سیم پیس موقت اپی کاردیال بطنی به آنها متصل گردید.

جدول ۱ - توزیع فراوانی مشخصات بیماران مورد مطالعه

مشخصات بیماران	گروه مورد	گروه کنترل	P-value
تعداد بیماران	۵۰	۵۰	-
سن بیماران (میانگین به سال)	$60.75 \pm 2.32$	$55.95 \pm 2.49$	-
جنس (مرد/زن)	۳۸	۳۷	-
	۱۲	۱۳	-
ضریان قلب (در دقیقه)	$75.08 \pm 10.79$	$75.40 \pm 10.78$	۰/۸۲۰
وزن بیماران (مرد)(کیلوگرم)	$73.50 \pm 10.01$	$70.14 \pm 10.40$	۰/۱۱۲
وزن بیماران (زن)(کیلوگرم)	$57.12 \pm 9.23$	$58.98 \pm 10.27$	۰/۳۴۶
بزرگی دهلیز چپ (>5cm)	۴ نفر	۴ نفر	۰/۶۹۹
بیماری دریچه ای میترال	۱۳ نفر	۱۳ نفر	۰/۸۲۰
کسر تخلیه ای (EF) (درصد)	$53.45 \pm 11.25$	$54.80 \pm 8.75$	۰/۵۰۵
بلوک کننده کانال کلسیم	۱۱ نفر	۱۶ نفر	۰/۲۶۵
بلوک کننده گیرنده بتا	۳۵ نفر	۳۵ نفر	۰/۱
دیابت	۱۱ نفر	۱۴ نفر	۰/۴۹۳
سکنه قلبی اخیر	۲۳ نفر	۱۸ نفر	۰/۳۱۴
فشار خون	۲۳ نفر	۱۲ نفر	۰/۲۱
چربی خون	۱۲ نفر	۱۴ نفر	۰/۶۵۲
تعداد عروق درگیر	$2.52 \pm 1.01$	$2.99 \pm 0.71$	۰/۵۱۸

بیماران با آسم و نارسایی کلیه استفاده از آن محدود گردیده است (۲۷-۱۷).

درمانهای دارویی به صورت خوراکی و به منظور پیشگیری به علت مشکلات مربوط به فارماکوکینیک و رسیدن به حداکثر زمان اثر و نیز تداوم مصرف و وجود محدودیت زمانی در این بیماران چندان مورد قبول نمی باشد. هدف از این مطالعه کاربرد روش پیشگیرانه ای است که به صورت یک دوز واحد و در زمان قبل از شروع بیهوشی می باشد که سریعتر به حداکثر زمان اثر رسیده و نیازمند مصرف خوراکی نبوده و بتواند اثر برجسته ای داشته باشد. اثرات سه داروی دیگوکسین، آمیودارون و استروئیدها به تنهایی در مطالعات گوناگون نشان داده شده است. اضافه کردن استروئید به صورت یک دوز واحد به نظر نمی رسد عوارض پس از عمل نظیر خونریزی دستگاه گوارش، عفونت و نیز تأخیر در بهبود زخم را بیشتر نماید (۲۷). در این مطالعه با توجه به اثرات برجسته بتابلوکرها در جلوگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل سعی گردید در هیچ یک از بیماران بتابلوکرها قبل از عمل قطع نگردیده و به مجرد خارج کردن لوله تراشه و برقراری حرکات دستگاه گوارش داروهای خوراکی بیماران از جمله بتابلوکرها آغاز گردد. عدم قطع بتابلوکرها و نیز استفاده از این ترکیب سه دارویی و بصورت دوز واحد وریدی و دوز بارگیری باعث گردید میزان بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بطور قابل ملاحظه ای کاهش یابد. به طوری که در گروه مورد مطالعه میزان فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل به حدود ۸٪ رسید (گروه کنترل ۲۴٪).

در این مطالعه عوارض دارویی مرتبط به دیگوکسین، آمیودارون و هیدروکورتیزون نظیر حملات بلوک قلبی، کارکرد بد قلبی<sup>۱</sup>، برادیکاردی نیاز به کارگذاری پیس میکر، خونریزی دستگاه گوارش، عفونت و یا جوش نخوردن محل زخم طی بستری بیماران در بخش مشاهده نگردید.

بروز موارد جدید فیبریلاسیون دهلیزی طی بستری در بیمارستان در گروه مورد ۴ مورد (۸٪) و در گروه کنترل ۱۲ بیمار (۲۴٪) مشاهده گردید (p=۰/۰۳) که نشان دهنده ارتباط آماری مهم و معنی داری بین دو گروه فوق بوده است.

## بحث

فیبریلاسیون به دنبال جراحی عروق کرونر شایعترین عارضه ای است که در بیماران دیده میشود. این عارضه منجر به افزایش با اهمیتی در ایجاد عوارض و نیز تأخیر در ترخیص بیماران و بدنبال آن افزایش هزینه ها می گردد (۳-۱).

مکانیزم وقوع فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل چندان روشن نیست (۶-۴). در مطالعات محدودی یافته های التهابی نظیر میکاردیت مشاهده و نقشی برای آن قائل شده اند (۱۵-۶).

ماتیو<sup>۱</sup> و همکاران فاکتورهای پیش بینی کننده فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل را شامل سن بالا (۱/۲۴ درصد به ازای هر ۵ سال افزایش سن)، جنس مذکر، تاریخچه فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، ضربان قلب بالای ۱۰۰ قبل از عمل جراحی و استفاده از پمپ قلبی - ریوی می دانند (۱۷،۱۸). بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل به طور متوسط ۱۳ ساعت بیشتر در ICU و دو روز بیشتر در بخش بستری می گردند (۱).

مطالعات گوناگون و با طیف وسیعی از داروها برای کاهش فیبریلاسیون پس از عمل انجام و نتایج مختلفی بدست آمده است. بتابلوکرها اولین بار در سال ۱۹۹۰ مورد مطالعه قرار گرفتند و در این میان بیشترین اثر را در جلوگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل داشته اند. این دسته دارویی اخیراً بعنوان درمان پیشگیرانه استاندارد پذیرفته شده است. با کاربرد آنها میزان وقوع فیبریلاسیون دهلیزی تا میزان ۵۰ درصد کاهش یافته است. در مطالعات اخیر نقش برجسته سوتالول نشان داده شده است. اما به علت وقوع تاکی کاردی بطنی که از عوارض بالقوه سوتالول بوده و نیز اثرات جانبی دیگر در

<sup>1</sup> Dysfunction

<sup>1</sup> Mathew

## نتیجه گیری

رسیدن به نتایج بهتر تمام بیماران با عوامل پر خطر نظیر سن بالا، کارکرد بد بطن چپ، یا سابقه آریتمی های فوق بطنی در مطالعه گنجانده و علاوه بر آن مطالعه در مقیاس وسیعتری انجام گیرد.

نتیجه مطالعه آن بود که کاربرد پیشگیری این ترکیب دارویی به روش فوق قبل از بیهوشی و با هدف جلوگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بسیار مؤثر و کم خطر می باشد. در این مطالعه بیماران با خطر بالای بروز فیبریلاسیون دهلیزی از بررسی کنار گذشته شده اند. به نظر می رسد برای

\*\*\*\*\*

## References:

- 1- Cundiff DK. Coronary artery bypasses grafting: reassessing efficacy, safety, and cost. **Med Gen Med** 2002; 4:6.
- 2- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. **Ann Intern Med** 2001; 135:1061-77.
- 3- Chung MK, Asher CR, Dykstra D, et al. Atrial fibrillation increases length of stay and cost after cardiac surgery in low risk patients targeted for early discharge. **J Am coll cardiol** 1996; 27: 309.
- 4- Tamis JE, steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. **Clin cardiol** 2000; 23: 155-9.
- 5- Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery. **Am heart J** 2003; 145: 226-32.
- 6- Merritt JC, Niebauer M, Tarakji K, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting. **Am J cardiol** 2003; 92: 735-6.
- 7- Ferguson TB, Coombs LP, Peterson ED. Preoperative B-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. **JAMA** 2002; 287:2221-7.
- 8- Kowey PR, Dalessandro DA, Herbertson R, et al. Effectiveness of digitalis with or without acebutolol in preventing atrial arrhythmia after CABG surgery. **Am J cardiol** 1997;79:1114-7
- 9- Yazicioglu L, Eryilmaz S, Sirlak M, et al. The effect of preoperative digitalis and atenolol combination on postoperative atrial fibrillation incidence. **Eur J cardiothorac surg** 2002;22:397-40.
- 10- Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, et al. Effects of diltiazem on preoperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing CABG surgery. **J Thorac cardiovasc surg** 1994;107:811-21.
- 11- Kaplan M, Kut MS, Icer UA, et al. Intravenous magesium sulfate prophylaxis for atrial fibrillation after CABG surgery. **J Thorac cardiovasc surg** 2003;125:344-52.
- 12- Gold MR, Ogara PT, Buckley MJ, et al. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmia after CABG surgery. **Am J cardiol** 1996;78:975-9.
- 13- White CM, Giri S, Tsikouris JP, et al. A comparison of two individual amiodarone regimens to placebo in open heart surgery patients. **Ann thorac surg** 2002; 74:69-74.
- 14- Chiappini B, Deone O, Bracchetti G, et al. The role of corticosteroid therapy following surgery for atrial fibrillation. **J card surg** 2004; 19:232-4.
- 15- Prasongsukarn K, Able JG, Jamieson WR, et al. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after CABG surgery. **J Thorac cardiovasc surg** 2005;130:93-98.
- 16- Aranki SF, shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: Current trends and impacts on hospital resources. **Circulation** 1996; 94: 390-97.

- 17- Perkerson KA, Gillespie EL, White CM, et al. Impact of prophylactic amiodarone on length of hospital stay, stroke, and atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. **Pharmacotherapy** 2005; 25:320-4.
- 18- Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb So, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. **A Am coll cardiol** 1999; 34: 343-347.
- 19- Johnson LW, Dickstein RA, Fruehan CT, et al. Prophylactic digitalization for CABG surgery. **Circulation** 1976; 53: 814-22
- 20- Tyras DH, Stothert JC, kaiser GC, et al. Supraventricular tachyarrhythmia after myocardial revascularization: a randomized trial of prophylactic digitalization. **J Thorac cardiovasc surg** 1979; 77: 310-4.
- 21- Roffman JA, Fieldman A. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of supra ventricular tachydysrhythmias after CABG surgery. **Ann Thorac surg** 1981; 31: 496-501.
- 22- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following CABG surgery: Predictors, outcomes and resource utilization. **JAMA** 1996; 276: 300-306.
- 23- Cagli K, Gol MK, Keles T, et al. Risk factors associated with development of atrial fibrillation early after coronary bypass grafting. **Am J cardiol** 2000; 85: 1259-1261.
- 24- Boos CJ, Anderson RA, Lip Gy. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? **Eur heart J** 2006; 27: 136-49.
- 25- Arch bold RA, Curzen NP. Off-pump CABG surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation.
- 26- Matsuura K, Takahara Y, Su do Y. effect of sotalol in the prevention of atrial fibrillation following CABG surgery. **J Thorac cardiovasc surg** 2001;49:614-7.
- 27- Betapace AF. (sotalol Hcl) prescribing information. Wayne, NJ:Berlex laboratories, 2001.

Archive of SID