الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

شعبة الأمراض القلبية

دور المعالجة ما قبل الجراحية بالأتورفاستاتين في الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب

The role of preoperative Atorvastatin therapy in protection against postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في أمراض القلب و الأوعية

إشراف

م.د. أمين الخطيب

رئاسة

أ.د. حسام الدين شبلي

إعداد

د. محمد شكري خطيب

دمشق 2013م

الفهرس

- **المقدمة النظرية:**

أولاً: الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

- التعريف
- الحدوث و الوبائيات
- آليات الحدوث
- عوامل الخطورة
- عواقب الحدوث
- العلاج
- طرق الوقاية

ثانياً: الستاتينات:

- التركيب وآلية العمل
- التأثيرات المتعددة الأخرى غير الخافضة للكولسترول
- دور الستاتينات في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب
- التأثيرات الجانبية

- **الدراسة العملية:**

- خلفية البحث و أهميته
- هدف البحث
- طرق و تصميم الدراسة
- نتائج الدراسة
- المناقشة
- المقارنة مع الدراسات العالمية
- الخلاصة
- التوصيات

- **المراجع**

المقدمة النظرية:

أولاً: الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

التعريف:

يُعرَّف الرجفان الأذيني بأنه اضطراب نظم فوق بطيني يتميز بتفعيل أذيني غير منتظم ينجم عنه سوء في الوظيفة القلبية، حيث تؤدي الفعالية الميكانيكية العشوائية للأذينات إلى فقدان الانقباض الأذيني والتزامن الأذيني البطيني إضافة إلى أن التنبيه الأذيني غير المنتظم يؤدي إلى خسارة النظم الجيبي وانقباض بطيني غير منتظم غالباً بنمط تسرع قلب غير منتظم.

يتظاهر الرجفان الأذيني تخطيطياً بذبذبات منخفضة السعة في خط السواء (الموجات F أو موجات الرجفان) مع نظم بطيني غير منتظم و بشكل غير منتظم(irregularly irregular)، وتبلغ سرعة الموجات F حوالي 300– 600 ضربة بالدقيقة وتختلف هذه الضربات فيما بينها بالتوقيت والشكل والسعة (الشكل1).

الشكل1: تخطيط قلب كهربائي يبدي رجفاناً أذينياً، نلاحظ وجود الموجات F إضافة إلى الاستجابة البطينية غير المنتظمة.

تكون الاستجابة البطينية خلال الرجفان الأذيني بين 100–160 ضربة في الدقيقة وذلك بغياب الأدوية المعدلة للسرعة، وقد تتجاوز الاستجابة البطينية ذلك لتصل أحياناً أكثر من 250/ دقيقة عند مرضى متلازمة وولف باركنسون وايت بسبب النقل عبر السبل الشاذة، كما يجب الانتباه بأنه في حالة الرجفان الأذيني مع استجابة بطينية أسرع من 170 ضربة بالدقيقة قد يبدو النظم منتظماً (الشكل 2).

الشكل 2: تخطيط قلب كهربائي يبدي رجفاناً أذينياً مع استجابة بطينية 160 ضربة/دقيقة. بنظرة أولية يعطي التخطيط انطباعاً بتسرع قلب منتظم، لكن بالتحري الدقيق نجده غير منتظم.

الحدوث و الوبائيات:

يحدث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بشكل شائع فهو من أكثر الاختلاطات حدوثاً، ويُقدَّر حدوثه بعد المجازات الإكليلية (CABG) بـ 5–40% في الفترة الباكرة بعد جراحة القلب (1–3)، بينما يحدث في 37–50% من الحالات بعد الجراحة الصمامية (4)، وفي 64% من الحالات بعد مشاركة جراحة استبدال الصمام التاجي والمجازات الإكليلية، كما يحدث بنسبة 49% بعد مشاركة جراحة استبدال الصمام الأبهري والمجازات الإكليلية، وفي 12% من حالات زراعة القلب (6،5).

تشير الأدلة مؤخَّراً إلى زيادة نسبة حدوثه ويُعزى ذلك إلى زيادة إجراء جراحة القلب عند الأشخاص الأكبر سناً وذوي الخطورة لتطور هذا الاختلاط بعد الجراحة (7،5).

يميل الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب للحدوث خلال 2–4 أيام بعد الإجراء، وتكون نسبة الحدوث الأعلى في اليوم الثاني بعد الجراحة (1)، ففي دراسة Aranki على مرضى المجازات الإكليلية تطوَّر الرجفان الأذيني عند 70% من المرضى قبل اليوم الرابع وعند 94% قبل اليوم السادس (7).

آليَّات الحدوث:

لا تزال الآلية الدقيقة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب غير محدَّدة بدقة، لكن هناك العديد من العوامل التي تلعب دوراً هاماً في حدوثه كالتهاب التامور (8) وزيادة إفراز الكاتيكول أمينات وخلل التوازن الذاتي في الفترة بعد الجراحة والتبدلات في حجم السوائل الخلاليَّة (9–12) وإعادة القولبة الكهربائية electrical remodeling (تقاصر فترة العصيان الفعال) (13–15)، و زيادة الوسائط الالتهابية بسبب الدوران خارج الجسم extracorporeal circulation(16،17)، ونقص التروية حول الجراحة (18)، إضافة إلى عوامل مرتبطة بالأذينات (كالتبدلات التي تحدث مع التقدم بالعمر من توسع وضخامة وتبدلات ليفية).

تؤدي العوامل سابقة الذكر إلى تبدل في فترة عصيان الأذينات وإبطاء النقل الأذيني مما يؤدي إلى تشكل دارات عود دخول متعددة يبدو أنها المساهم الأهم في آلية حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (19،20)، ويُعتقد أن المصدر الرئيسي لاضطراب النظم هذا هو خوارج انقباض تنشأ في المنطقة حول الأوردة بسبب التباين الكبير في فترات العصيان ضمن هذه الأوردة إضافة إلى بطء النقل فيها مما يجعلها منطقة مُطلقة لاضطرابات النظم بعدة آليات أهمها دارات عود الدخول إضافة إلى آليات أخرى كزيادة التلقائية Automaticity والفعالية المُحرَّضة Triggered activity (21).

يُمكن حصر الآليات المحرضة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بما يلي:

1 – الإقفار الأذيني:

يُعتَقد أن الإقفار الأذيني خلال جراحة القلب يلعب دوراً هاماً في تطور الرجفان الأذيني بعد الجراحة، فخلال الدارة القلبية الرئوية تكون وسائل الحماية القلبية أقل فعالية في الأذينات منها في البطينات حيث يكون النسيج الأذيني أكثر دفئاً من النسيج البطيني وبالتالي تكون الفعالية الكهربائية الأذينية أعلى مما يزيد من احتمال حدوث اضطرابات النظم (22–24).

بينت أحد الدراسات وجود ترافق هام بين إقفار العقدة الأذينية البطينية أو العقدة الجيبية الأذينية وبين نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مما يُعزز دور الإقفار الأذيني في تطور اضطراب النظم هذا (25). لكن من ناحية أخرى أظهرت دراسة أجريت على الكلاب أن إضافة وسائل التبريد الأذيني أثناء الشل القلبي cardioplegia لم يكن له دوراً مؤثراً في فترة العصيان الأذيني الفعال أو قابلية تحريض الرجفان الأذيني (26)، لذا لا يمكن أن يكون الإقفار الأذيني هو العامل الوحيد المحرض للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

2 – المقوية العصبية الذاتية:

من المعلوم أن زيادة التفعيل العصبي الهرموني تزيد الأُهبة لحدوث الرجفان الأذيني (27،28)، فزيادة الفعالية الودية ونظير الودية تُغيِّر من فترة العصيان الأذيني (29)، بالتالي فإن التداخلات التي تُعدل من فعالية الجهاز الودي ونظير الودي قد تكون مفيدة في كبح حدوث اضطراب النظم هذا بعد الجراحة.

هناك العديد من الدراسات التي اقترحت أن زيادة الاستجابة الودية هي سبب مؤهب لتطور الرجفان الأذيني حيث تكون هذه الاستجابة في أعلى مستوياتها بعد 24 ساعة من الجراحة وهو نفس التوقيت الذي تحدث فيه غالبية نوب الرجفان الأذيني (اليوم الثاني أو الثالث بعد جراحة القلب)، إضافة إلى أن زيادة الفعالية المبهمية تترافق أيضاً مع تطور الرجفان الأذيني عند المرضى غير الجراحيين، بالتالي فزيادة التنبيه الودي أو المبهمي يزيد من احتمال حدوث الرجفان الأذيني (2،21،30).

3 – الحدثية الالتهابية:

هناك دليل قوي جداً حالياً على دور الحدثية الالتهابية في إمراضية الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، حيث أظهرت دراستان دور الآلية الالتهابية في تغيير النقل الأذيني وتسهيل حدوث دارات عود الدخول مما يؤهب بالتالي للرجفان الأذيني (31، 32)، ومن المعلوم جيداً أن الجراحة ذاتها إضافة إلى الدوران خارج الجسم extracorporeal circulation يؤديان إلى استجابة التهابية جهازية قد تلعب دوراً في حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

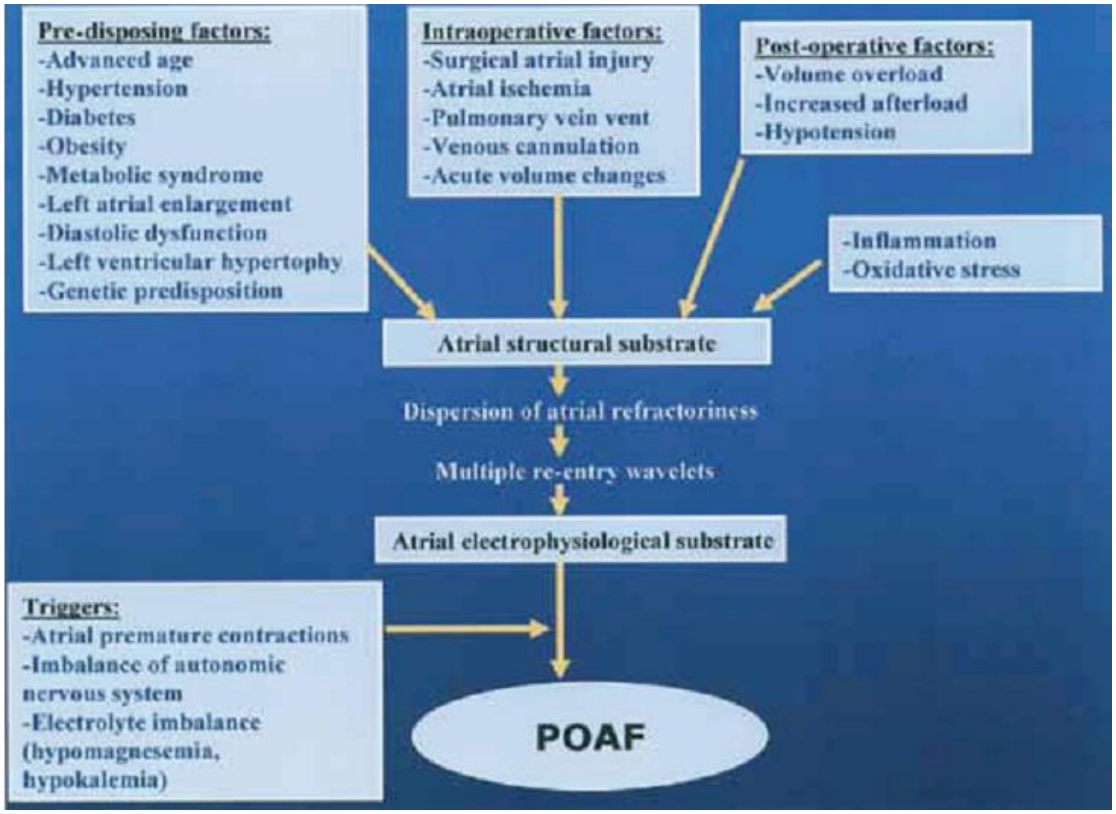
كما أظهرت بعض الدراسات أن زيادة تعداد الكريات البيض الذي يحدث خلال أيام بعد جراحة المجازات الإكليلية يعتبر عاملاً مستقلاً لتوقع حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (16،17).

يُعتبر ارتفاع البروتين الارتكاسي (CRP) مؤشراً قوياً لتوقع حدوث الرجفان الأذيني في المرضى الجراحيين وغير الجراحيين، ويبلغ هذا البروتين أعلى قيمة له في اليوم الثاني إلى الثالث بعد الجراحة متوافقاً بذلك مع توقيت ذروة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (33–35).

4 – الأذية التأكسدية:

تم إثبات وجود هذه الأذية في العضلة الأذينية عند مرضى الرجفان الأذيني المزمن، وتحدث هذه الأذية عن طريق جذور الهيدروكسيل والبيروكسي نتريت مما يؤدي إلى تشكل بروتينات الكاربونيل و النتروتيروزين، وتؤثر الأذية التأكسدية على عمل الكرياتين كيناز الذي يلعب دوراً هاماً في انقباض الخلايا العضلية مما قد يساهم بدوره في إحداث خلل الوظيفة التقلصية وتبدلات هيكلية وفيزيولوجية كهربائية (34).

مما سبق نستنتج أن الآلية الإمراضية للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب هي غالباً متعددة العوامل، حيث لابد من وجود أرضية مؤهبة لحدوث الرجفان الأذيني إضافة إلى عامل قادح يُحدث اضطراب النظم هذا (الرض الجراحي، الاستجابة الالتهابية، الإقفار الأذيني، خلل الجملة الذاتية)(الشكل3).



الشكل 3: الآلية الإمراضية للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

عوامل الخطورة:

1 – قبل الجراحة:

*العمر:

يعتبر التقدم بالعمر عامل الخطورة الأهم في حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (36، 37)، حيث يحدث الرجفان الأذيني عند مرضى جراحة القلب الذين تقل أعمارهم عن 40 سنة بنسبة أقل من 5% تقريباً وترتفع هذه النسبة الأكثر من الثلث عند المرضى أكبر من 70 سنة وتصبح تقريباً 50% عند المرضى لأكبر من 80 سنة، وتُقدر زيادة احتمالية حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بـ 24% لكل 5 سنوات زيادةً في العمر (38)، ويُعزى ذلك إلى التبدلات التنكسية المتعلقة بالعمر التي تحدث في الأذينات كالتوسع والتليف والضمور العضلي وترسب الشحوم مما يؤدي إلى تبدلات في الخواص الفيزيوكهربائية ضمن الأذينات (بطء النقل وتشتت دارات النقل مع اختلاف واسع في فترات العصيان ضمن النسيج الأذيني) (39-41).

*قصة رجفان أذيني سابق:

إن وجود قصة رجفان أذيني قبل جراحة القلب يزيد من احتمال تطور الرجفان الأذيني بعد الجراحة بنسبة قد تصل إلى 53% (43،42).

*الداء القلبي الصمامي:

يترافق بنسبة رجفان أذيني أعلى بعد الجراحة (5)، ويُعتقد أن ذلك نتيجة للتبدلات البنيوية و الهيموديناميكية كتوسع الأذينات وزيادة الضغط ضمنها والداء القلبي الرئوي إضافة إلى الرض الجراحي نفسه.

*توسع الأذينات:

ترتبط بزيادة حدوث الرجفان الأذيني بشكل عام خاصة بوجود داء صمامي تاجي أو سوء وظيفة انقباضية، ففي دراسة Osranek تبين أن حجم الأذينة اليسرى هو عامل مستقل وقوي لتطور الرجفان الأذيني بعد الجراحة القلبية حيث أن حجم الأذينة أكبر من 32مل/م² زاد نسبة الخطورة حوالي خمسة أضعاف (44).

*إيقاف حاصرات بيتا قبل الجراحة القلبية:

إن الإيقاف المفاجئ لحاصرات بيتا قبل الجراحة عن المرضى المعالجين لفترة طويلة بهذه الأدوية يؤدي إلى زيادة الكاتيكول أمين في البلازما مما يؤدي إلى زيادة احتمال حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (45).

*هناك متغيرات أخرى لكن لم يتم تحديدها بشكل موثوق على أنها عوامل خطورة مستقلة وتشمل: فرط التوتر الشرياني، الذكور، سوء الوظيفة الانقباضية، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، الداء السكري، القصور الكلوي، الداء القلبي الرئوي، إصابة الشريان الإكليلي الأيمن في القسم القريب، المتلازمة الاستقلابية، والبدانة (52-46،42،5،2).

2 – خلال الجراحة:

. الدارة القلبية الرئوية:

تؤدي الدارة القلبية الرئوية إلى حرمان القلب من الجريان الدموي مما يؤدي إلى أذية الأذينات التي قد تحرض اضطرابات النظم بعد الجراحة، لكن يبقى السؤال المهم هو هل يؤدي إجراء الجراحة القلبية على قلب نابض (off-pump) إلى إنقاص نسبة الرجفان الأذيني مقارنة بالجراحة المُجراة على الدارة (on-pump)؟ العديد من الدراسات التي قارنت بين هذين الإجرائين هي دراسات راجعة وشملت عدداً قليلاً من المرضى، بعض هذه الدراسات وجد انخفاضاً في نسبة حدوث الرجفان الأذيني في جراحة المجازات على القلب النابض

مقارنة بالجراحات التي استُخدمت فيها الدارة (55،54،53)، في حين بينت تقارير أخرى عدم وجود فرق بين الإجرائين.

في تحليل راجع لـ 30 دراسة عشوائية شملت 3634 مريضاً، أوضح انخفاض نسبة حدوث الرجفان الأذيني عند إجراء المجازات الإكليلية بدون دارة مقارنة مع إجرائها على الدارة (الخطر النسبي 0.69، فاصل الثقة 95%: 0.57 – 0.83) (56).

- مدة العمل الجراحي:

على الرغم من أن بعض البيانات اقترحت أن الجراحات الطويلة تُزيد من احتمال حدوث الرجفان الأذيني إلا أنه لم يثبت لحد الآن أن مدة الدارة القلبية الرئوية أو مدة إغلاق الأبهر بالملقط cross-clamp ترتبط بشكل قوي بتطور اضطرابات النظم بعد الجراحة (7).

- وسائل الحماية القلبية:

تهدف هذه الوسائل لإنقاص المتطلبات الاستقلابية للبطينات خلال الجراحة، وإن الشل القلبي cardioplegia بالتبريد الذي يُجرى تقليدياً لا يؤدي إلى تبريد الأذينات بشكل كافٍ ولا يضمن توقف كهربائي كامل فيها (57)، وعلى كل حال لم تُظهر الدراسات فائدة وسائل الحماية القلبية المتعددة في إنقاص نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (58–60).

- وقد يؤدي إقناء Canulation الوريدين الأجوفين أو الأوردة الرئوية إلى زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (61)، إضافة إلى أن ارتفاع الضغوط ضمن الأذينات قد يؤدي إلى زيادة معدل الموجات القادمة من بؤر هاجرة ضمن الأوردة الرئوية بآلية التمطط مما قد يزيد خطر حدوث الرجفان الأذيني(62).

3 – بعد الجراحة:

- إن فرط حمل السوائل الذي قد يحدث بعد الجراحة قد يؤدي إلى زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني، فقد أظهرت دراسة AFIST ii أن المرضى الذين تطور لديهم الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب تلقوا كمية سوائل أكثر بمقدار 1.3 لتر عن المرضى الذين لم يحدث لديهم هذا الاختلاط وذلك خلال الخمسة أيام الأولى بعد الجراحة (63).

- الحالة الالتهابية الجهازية وتطور التهاب التامور والانصباب التاموري، فقد وجدت بعض الأبحاث ترافق الحالات السابقة مع زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (64).

- عوامل أخرى: كاضطرابات في الشوارد (نقص البوتاسيوم والمغنيزيوم) وزيادة فترة استخدام جهاز التنفس الاصطناعي تترافق مع زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني (65،66).

عواقب الحدوث:

يُعتبر الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب اختلاطاً سليماً ومحدداً لذاته عادة، لكن الأدلة اللاحقة توضح عكس ذلك، حيث تبين أنه يترافق مع العديد من الاختلاطات الهامة إضافة إلى زيادة مدة البقاء في المشفى وزيادة التكلفة المادية، كما أنه قد يتحول إلى رجفان أذيني مستمر أو ناكس في المستقبل وفيما يلي توضيح لأهم المشاكل المرافقة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

1- النشبة الدماغية:

تحدث النشبة الدماغية بعد المجازات الإكليلية بنسبة 1-6% ويعتبر الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب من عوامل الخطورة لحدوثها (الخطر النسبي = 3) أما عوامل الخطورة الأخرى فتشمل قصور القلب الاحتقاني (الخطر النسبي3.5) و قصور الصمام التاجي (الخطر النسبي 4.3) ووجود نفخة سباتية (الخطر النسبي 3.9) وسوابق نشبة دماغية (الخطر النسبي 6) (5 ،67).

بينت دراسة Villareal وزملائه والتي شملت 6500 مريضاً خضعوا لجراحة قلب أنَّ مرضى الرجفان الأذيني كان لديهم نسبة حدوث أعلى للنشبة الدماغية من المرضى ذوي النظم الحبيبي (5.2% مقابل 1.7%، P = 0.001) (68).

في تحليل راجع قام به Stamou وزملاؤه على 19500 مريضاً خضعوا لجراحة مجازات إكليلية، تطور عند 333 مريضاً نشبة دماغية وبالتحليل متعدد المتغيرات multivariant analysis تبين أن الرجفان الأذيني كان عاملاً تنبؤياً مستقلاً لحدوث النشبة الدماغية حيث أنه زاد احتمالية حدوث النشبة بمقدار 1.7 (69).

تزداد خطورة حدوث الحوادث الخثارية الصمية بشكل باكر بعد بدء الرجفان الأذيني ففي دراسة شملت 317 مريضاً تطور لديهم الرجفان الأذيني بشكل حاد (أقل من ثلاثة أيام) أُجرى لهم إيكو قلب عبر المري فتبين أن 14% منهم تطور لديهم خثرة بالأذينة اليسرى و 39% منهم كان لديهم تباين صدوي عفوي (spontaneous echo contrast) (70).

2- زيادة مدة البقاء في العناية المشددة و المشفى وزيادة التكلفة المادية:

يؤدي تطور الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إلى زيادة مدة البقاء في العناية المشددة بحوالي يومين، كما أن مدة البقاء في المشفى تزيد بحوالي 3-4 أيام مما يؤدي إلى زيادة الأعباء الاقتصادية. التكلفة الاقتصادية لهؤلاء المرضى مقارنة بمن لم يُطوروا هذا الاختلاط (5،7،71،72).

3- عود الدخول للمشفى:

يُعتبر الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب السبب الأشيع لعود الدخول إلى المشفى وتُقدر بنسبة 23% حسب دراسة Lahey (73).

4- الاستقرار الهيموديناميكي:

عادة ما يكون الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مُتحمَّلاً بشكل جيد من قبل المريض، لكن قد يؤدي في بعض الأحيان إلى عدم استقرار هيموديناميكي وتطور قصور قلب احتقاني (5) مما يزيد من الإمراضية ويُقلِّل من تماثل المريض للشفاء.

5- الاختلاطات الأخرى:

تم ملاحظة ترافق حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مع اختلاطات أخرى كاحتشاء العضلة القلبية حول الجراحة واضطرابات النظم البطينية وقصور القلب والحاجة إلى ناظم خطا دائم والقصور الكلوي والإنتان وذات الرئة وزيادة الحاجة لاستخدام الدواعم القلبية والبالون الأبهري وزيادة نسبة عود التداخل من أجل النزف وزيادة الحاجة لخزع الرغامى (5،36،38).

ومن الأهمية بمكان الإشارة إلى أن ترافق الاختلاطات السابقة مع حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب لا يعني بالضرورة وجود علاقة سببية بين الرجفان الأذيني والاختلاطات آنفة الذكر.

علاج الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

كقاعدة عامة، يُعتبر تدبير الحالات المرضية المُرافقة كنقص الأكسجة والألم وفقر الدم وتصحيح الخلل الشاردي (خاصة البوتاسيوم والمغنزيوم) إضافة إلى فطام المريض عن الدواعم القلبية أو تخفيفها جزءاً رئيسياً من استراتيجية معالجة الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (74).

يُعتبر الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بشكل عام مُحدداً لذاته وعابراً، وتستطب المعالجة عند المرضى العرضيين أو تطور نقص تروية قلبية أو قصور قلب أو عدم استقرار هيموديناميكي.

تشمل المعالجة التقليدية كلاً من الوقاية من الحوادث الخثارية الصمية وضبط الاستجابة البطينية إضافة إلى إعادة النظم الجيبي والمحافظة عليه.

هذا وتشير الدلائل حالياً إلى أفضلية المعالجة القالبة للنظم على المعالجة الضابطة للاستجابة، فمن محاسن العلاج القالب للنظم إنقاص المدة اللازمة لعود النظم الحبيبي والمحافظة عليه إضافة إلى إنقاص مدة الإقامة بالمشفى (75).

1- ضبط الاستجابة Rate control:

تتميز الفترة ما بعد الجراحة بزيادة الاستجابة الأدرنيرجية مما قد يجعل من الصعب ضبط الاستجابة البطينية عند مرضى الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

تعتبر حاصرات بيتا قصيرة الأمد هي الخيار الأمثل(76) وخاصة عند مرضى الداء القلبي الإكليلي لكن قد يكون تحمل هذه الأدوية سيئاً أو قد يكون استخدامها مضاد استطباب كمرضى الربو أو الداء التشنجي القصبي أو الحصار الأذيني البطيني.

يُمكن استخدام الأدوية الأخرى الحاصرة للعقدة الأذينية البطينية كحاصرات مستقبلات الكالسيوم، هذا و يُعتبر الديليتازيم أفضل تحملاً من الفيراباميل وخاصة فيما يتعلق بالتأثير السلبي المُنقِص للقلوصية لهذه الأدوية (77).

يمكن إعطاء الديجوكسين لضبط الاستجابة عندما يكون استخدام كلاً من حاصرات بيتا وحاصرات مستقبلات الكالسيوم مضاد استطباب، وعلاوة على ذلك يُعتبر الديجوكسين هو الخيار المفضل لضبط استجابة الرجفان الأذيني عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر بسبب تأثيراته الإيجابية المقوّية للقلوصية (78)، لكن استخدامه بعد الجراحة القلبية يعتبر قليل الفائدة حيث أن الديجوكسين يكون أقل فعالية في الحالات التي تكون فيها المقوية الأدرنيرجية عالية كما في الحالات بعد الجراحة، فبالعودة إلى آلية عمل الديجوكسين في ضبط الاستجابة البطينية نجد أنهم له تأثيران على العقدة الأذينية البطينية: بالتراكيز المنخفضة يقوم الديجوكسين بإبطاء النقل عبر هذه العقدة عن طريق تعزيز التأثير المبهمي وهذا ما تتم معاكسته في حالات زيادة المقوية الودية بعد الجراحة، أما بالتراكيز الأعلى يقوم الديجوكسين بإبطاء النقل عبر العقدة الأذينية البطينية بشكل مباشر (80،79).

كما يمكن استخدام الأميوداورون وريدياً بغرض ضبط الاستجابة حيث ترافق استخدامه مع تحسن الحالة الهيموديناميكية (81).

يكمن الهدف الأساسي من ضبط الاستجابة في الحصول على معدل ضربات قلب بين 80-90 ضربة/ دقيقة، وعلى كل حال، في الحالات بعد جراحة القلب يجب أن نُوازِن هذا الهدف بحيث نحافظ على الاستقرار الهيموديناميكي وتروية العضلة القلبية بشكل مناسب.

يُظهر الجدول (1) الأدوية المستخدمة في ضبط استجابة الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب وجرعاتها و محاسنها إضافة إلى تأثيراتها الجانبية.

الجدول (1): الأدوية المُستخدمة في ضبط استجابة الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

الدواء	الجرعة	المحاسن	التأثيرات الجانبية
الديجوكسين	0.25–1 ملغ تحميل وريدي ثم 0.125–0.5 ملغ باليوم وريدياً أو فموياً.	يمكن استخدامه في قصور القلب	غثيان، حصار قلب، نقص التأثير في الحالات بعد الجراحة
حاصرات بيتا *إزمولول	500 مكغ/كغ خلال دقيقة ثم 0.05–0.2 ملغ/كغ/د.	قصير الأمد	قد تُسيء لقصور القلب الاحتقاني، تشنج قصبي، هبوط ضغط، حصار قلب.
*أتينولول	1–5 ملغ وريدياً خلال 5 دقائق وتُكرر بعد 10 دقائق ثم50–100ملغ فموياً مرتان يومياً.	تأثير سريع	
*ميتوبرولول	1–5 ملغ وريدياً خلال دقيقتين ثم 50–100 ملغ فمويا مرتان يومياً.	تأثير سريع	
حاصرات قنوات الكلس *فيراباميل	2.5–10 ملغ وريدياً خلال دقيقتين ثم 80–120 ملغ	قصير الأمد	قد تُسيء لقصور القلب الاحتقاني، حصار قلب.

*الديلتازيم	فموياً مرتان يومياً. 2.5 ملغ/كغ وريدياً خلال دقيقتين ثم 5–15ملغ/ساعة وريدياً		

2 –قلب النظم Rhythm control:

يُفضَّل قلب النظم عند المرضى العرضيين أو عند صعوبة السيطرة على الاستجابة البطينية، لكن مع أخذ نفس الاحتياطات بالنسبة للتمييع عند المرضى غير الجراحيين.

يهدف قلب النظم من الرجفان الأذيني إلى الحبيبي لإزالة الأعراض وتحسين الحالة الهيموديناميكية وإنقاص خطورة الحوادث الخثارية الصمية إضافة إلى منع حدوث اعتلال القلب المُحرَّض بالتسرعات على المدى البعيد، وعلى كل حال فليس واضحاً تماماً ما إذا كان قلب النظم والحفاظ عليه يُحقق الأهداف سابقة الذكر أو يُنقص خطورة الوفاة مقارنة بالعلاج المعتمِد على ضبط الاستجابة فقط، وقد أوضحت دراستان كبيرتان أُجريتا حول هذا الموضوع هما AFFIRM وRACE أن قلب النظم لم يكن أفضل من ضبط الاستجابة من ناحية معدل الوفيات و المراضة ونوعية الحياة (83،82)، حيث أن العلاج المُعتمِد على قلب النظم لم يمنع حدوث النشبات الدماغية، وعلاوة على ذلك فقد بَيَّن تحليل Subhoc الذي أُجري على دراسة RACE عدم وجود فروق هامة من ناحية الوفيات القلبية الوعائية و المراضة ونوعية الحياة بين معدلات ضبط الاستجابة المختلفة (84).

هناك العديد من الأدوية المُستخدمة في قلب الرجفان الأذيني إلى النظم الحبيبي نذكر منها:

- البروكائين أميد:

استخدم بشكل ناجح في قلب الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إلى النظم الجبيبي، لكن من تأثيراته الجانبية الهامة هبوط الضغط الشرياني والتأثيرات الهضمية إضافة إلى متلازمة الذئبة الدوائية، كما أنه قد يؤدي إلى استجابة بطينية سريعة بحال لم تُعط الأدوية المبطئة للنقل الأذيني البطيني قبل إعطائه.

- إيبيوتيليد:

هو مضاد اضطراب نظم من الصنف الثالث، وفي دراسة مستقبلية غير عشوائية أُجريت على 45 مريضاً لديهم رجفان أذيني (سريري أو بعد جراحة القلب) تبين أن استخدام إيبيوتيليد ترافق مع معدل قلب النظم بحوالي 56.8% بزمن وسطي يُقدَّر بـ 177 ± 12.5 دقيقة، وقد كان معدل قلب النظم أعلى في المرضى السريريين منه في مرضى جراحة القلب (85)، وقد حدثت اضطرابات بطينية مُحدَثة بالإيبيوتيليد عند حوالي 8.1% من المرضى المعالَجين، وفي دراسة أخرى على 312 مريضاً لديهم رجفان أذيني أو رفرفة أذينية بعد جراحة القلب كان معدل قلب النظم الكُلي بالإيبيوتيليد حوالي 48% وقد كانت الفعالية أكثر عند مرضى الرفرفة الأذينية، لكن التأثير الجانبي الهام الذي حصل نتيجة استخدام هذا الدواء، هو تسرع القلب البطيني عديد الأشكال (86).

- البروبافينون Propafenone:

ينتمي إلى مضادات اضطراب النظم من النمط (IC) والتي تُخفض سرعة النقل عبر العقدة الأذينية البطينية وتُنقِص من كمون العمل. قارنت دراستان بين البروبافينون و الأميوداورون حيث كانت فعالية كلا الدوائين متساوية في قلب الرجفان الأذيني إلى النظم الحبيبي إلا أن البروبافينون كان يُحقق ذلك بوقت أبكر من الأميوداورون (87،88).

- الأميوداورون Amiodaron:

يبقى مضاد اضطراب النظم الأكثر استخداماً في قلب الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، وإن إعطاءه وريدياً يؤدي إلى قلب الرجفان الأذيني إلى النظم الحبيبي خلال 12–24 ساعة عند 40–90% من المرضى إضافة إلى أنه يساهم أيضاً في ضبط الاستجابة (89،90).

- الدرونادیرون: Dronaderone

من سلالة الأميوداورون إلا أنه لا يحتوي على اليود، ويُستخدم بشكل رئيسي للمحافظة على النظم الجيبي، إلا أنه يعتبر أقل فعالية مقارنة بالأميوداورون (91).

- السوتالول:

يُعتبر بشكل عام أقل فعالية من الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم، إلا أن فعاليته الحاصرة لمستقبلات بيتا تفيد في ضبط الاستجابة البطينية، كما أن تأثيراته المولدة لاضطراب النظم غير شائعة، وقد أظهرت دراسة Campell فعالية السوتالول في قلب الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إلى النظم الحبيبي عند 85% من المرضى خلال 12 ساعة (92).

- الفليكانيد :flecainide

مضاد اضطراب نظم من الصنف IC، وقد أظهرت دراسة Wafa فعاليته في قلب الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إلى النظم الحبيبي (93)، إلا أنه يترافق مع زيادة الوفيات عند مرضى احتشاء العضلة القلبية لذا لا يجب استخدامه كخيار أول في المعالجة طويلة الأمد لمرضى الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (94).

يُبدي الجدول (2) بعض الأدوية المستخدمة في قلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مع محاسنها وتأثيراتها الجانبية.

الجدول (2) الأدوية المستخدمة في قلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

الدواء	الجرعة	المحاسن	التأثيرات الجانبية
الأميوداورون	2.5 – 5 ملغ/كغ خلال 20 دقيقة ثم 15 ملغ/كغ خلال 24 ساعة.	يمكن استخدامه عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر الشديد.	اضطراب وظائف الكبد والدرق، تسرع قلب بطيني متعدد الأشكال، تليف رئة، حساسية ضوئية، بطء قلب.
البروكائين أميد	10–15 ملغ/كغ وريدياً بمعدل تسريب لا يتجاوز 50 ملغ/دقيقة	يتم الوصول إلى المستويات العلاجية بسرعة	هبوط ضغط، حمى، قد يُسيء لقصور القلب، يتراكم في القصور الكلوي، يحتاج لمراقبة المستوى المصلي.
الإيبوتيليد	1 ملغ وريدياً خلال10 دقائق ويمكن إعادة نفس الجرعة بعد 10 دقائق بحال عدم الحصول على الاستجابة	سهل الاستخدام	تسرع قلب بطيني متعدد الأشكال (أكثر حدوثاً من الأميوداورون).

يُستطب قلب النظم في الرجفان الأذيني كهربائياً بشكل إسعافي عندما يؤدي حدوث الرجفان الأذيني إلى عدم استقرار هيموديناميكي أو قصور قلب حاد أو إقفار العضلة القلبية، كما يُستطب قلب النظم الكهربائي انتخابياً بحال فشل العلاجات الدوائية في إعادة النظم الحبيبي، ويُفضل استخدام الصدم ثنائي الطور Biphasic حيث أنه يستخدم طاقة أقل مع معدل أعلى لقلب النظم وأذية جلدية أقل (95).
يُمكن استخدام الإنظام الأذيني عالي السرعة overdrive atrial pacing في قلب النظم بشكل ناجح عند مرضى الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب وذلك بحال كانت سرعة الأذينات أقل من 300/ دقيقة.

تكمن الخطورة الأساسية في قلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني سواء كهربائياً أو دوائياً في احتمال حدوث حوادث خثارية صمية وخاصة إذا مضى على تطور الرجفان الأذيني أكثر من 48 ساعة، وليس من المعلوم ما إذا كانت التوصيات بالتمييع قبل قلب النظم المتبعة في الحالات غير الجراحية يمكن تطبيقها على الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حيث يتم تمييع المرضى مدة 3–4 أسابيع قبل قلب النظام للرجفان الأذيني المستمر لمدة أكثر من 48 ساعة، وكمقاربة منطقة ومقبولة في حالات الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب يمكن إجراء إيكو قلب عبر المري لنفي وجود خثارات خاصة في لسينة الأذينة اليسرى قبل قلب النظم ويستطب التمييع مدة 3–4 أسابيع بعد قلب النظم في الرجفان الأذيني إلى النظم الحبيبي وذلك بسبب ظاهرة الأذينة المصدومة atrial stunning التي تستمر بعد قلب النظم.

3 – الوقاية من الحوادث الخثارية الصمية:

يترافق الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مع زيادة خطورة النشبات الدماغية حول الجراحة (96،97)، يمكن إنقاص نسبة حدوث هذه النشبات بالتمييع العلاجي لكن ذلك يحمل خطورة زيادة النزف والسطام التاموري (98)، هذا وتُعتبر زيادة خطورة النزف أكثر أهمية من فائدة التمييع العلاجي في إنقاص نسبة النشبات الدماغية خاصة عند وجود عوامل الخطر التالية: العمر المتقدم – فرط التوتر الشرياني غير المضبوط – سوابق نزوف.

لا يوجد دراسات سريرية حول تقييم فعالية وأمان التمييع العلاجي لمرضى الرجفان الأذيني الحديث بعد جراحة القلب والذي عادة ما يتراجع بعد 4–6 أسابيع، وكقاعدة عامة يُستطب التمييع بحال استمرار الرجفان الأذيني أكثر من 48 ساعة أو بحال تكرار النوب، هذا وتوصي الجمعية الأميركية لأطباء الصدر بالتمييع العلاجي خاصة للمرضى عالي الخطورة كسوابق النشبات الدماغية الذين يتطور لديهم الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حيث ينصح بالاستمرار بالتمييع عند هؤلاء المرضى مدة 30يوم بعد عودة النظم الحبيبي (99).

طرق الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

هناك العديد من الدراسات التي قيَّمت فعالية المعالجات الدوائية والتداخلات غير الدوائية في الوقاية أو إنقاص نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

1 – العلاجات الدوائية:

- **حاصرات بيتا:**

يزيد التحريض الودي من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب عند المرضى المؤهَّبين، وبما أن الفعالية الودية بعد جراحة القلب تكون مرتفعة لذا فإن حاصرات بيتا التي تعاكس تأثير الكاتيوكول أمين على العضلة القلبية هي من أكثر الأدوية التي تم دراستها للوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، وقد أظهرت معظم الدراسات التي أُجريت حول هذا الموضوع فعالية حاصرات بيتا في إنقاص حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب على الرغم من الاختلاف الواسع بين هذه الدراسات من حيث تصميم الدراسة والمجتمع المدروس والمداخلات الجراحية (100–102).

في تحليل راجع أجراه Crystal شمل 28 دراسة سريرية عشوائية ضمت 4074 مريضاً لتقييم فائدة حاصرات بيتا في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، أظهرت هذه الأدوية فعالية في تخفيض نسبة حدوث الرجفان الأذيني من 33% في مجموعة الشاهد إلى 19% في مجموعة حاصرات بيتا (نسبة الأرجحية = 0.35، فاصل الثقة 95%: 0.26 – 0.49) (103).

في تحليل راجع آخر لـ 24 دراسة على مرضى سيخضعون لمجازات إكليلية مع جزء مقذوف > 30% تبين فائدة حاصرات بيتا في الوقاية من تسرعات القلب فوق البطينية بنسبة أرجحية 0.28 مع فاصل ثقة 95% بين 0.21 – 0.36 (27) حيث انخفضت نسبة حدوث الرجفان الأذيني من 34% إلى 8.7% (قيمة P أقل من 0.0001).

تحليل راجع آخر أجراه Burgress شمل 31 دراسة سريرية عشوائية ضمت 4452 مريضاً أظهر فائدة مشابهة لما ذكر أعلاه بالنسبة لحاصرات بيتا، كما تبين بمقارنة الدراسات التي شملها هذا التحليل الراجع أن الفائدة كانت أكبر في الدراسات التي تم البدء فيها بحاصرات بيتا قبل الجراحة (نسبة أرجحية 0.30 مع فاصل ثقة 95% بين 0.22–0.40) منها في الدراسات التي اعتمدت استمرار المعالجة بحاصرات بيتا التي كان يُعالج بها المرضى ما قبل الدراسة(نسبة الأرجحية 0.69 مع فاصل ثقة 95% بين 0.54–0.87)(104).

يؤدي إيقاف حاصرات بيتا بعد الجراحة إلى زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة بحوالي 2–5 أضعاف (105،106)، ويُعتقد أن ذلك ناجم عن زيادة التنظيم الإيجابي upregulation لمستقبلات بيتا الأدرنيرجية في العضلة القلبية وبالتالي زيادة التنبيه الودي، وفي دراسة لِـ Lertsburapa زادت خطورة تطور

الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حوالي الضعفين بإيقاف حاصرات بيتا (نسبة الأرجحية 2.17 مع فاصل ثقة 95% بين 1.11 – 4.25 و قيمة P = 0.04) (107).

كما أظهرت دراسة Ali و زملاؤه انخفاض نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب عند المرضى الذين تم الاستمرار بحاصرات بيتا عندهم بعد الجراحة مقاربة بالمرضى الذين أوقفت حاصرات بيتا لديهم بعد الجراحة (17% مقابل 38%، مع قيمة P أقل من 0.02) (108).

وهناك بعض الدراسات التي قيَّمت طرق إعطاء حاصرات بيتا للوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، ففي دراسة Halonen تبين وجود خفض هام لحدوث الرجفان الأذيني بعض جراحة القلب بنسبة 11.3% (مع قيمة P = 0.036) عند إعطاء الميتوبرولول وريدياً مقارنة بالإعطاء الفموي وقد يُعزى ذلك إلى نقص الامتصاص المعوي في الفترة الباكرة بعد الجراحة (109).

تُوصي جمعية أطباء القلب الأميركية والجمعية الأوروبية لأطباء القلب بإعطاء حاصرات بيتا قبل جراحة القلب وذلك للوقاية من الرجفان الأذيني بحال عدم وجود مضاد استطباب لذلك (الصنف: 1، مستوى الدليل: A) (110).

- **السوتالول:**

هو عبارة عن مضاد واضطراب نظم من الصنف الثالث إضافة لامتلاكه خواصاً حاصرة للمستقبلات بيتا الأدرينرجية.

قيمتْ العديد من الدراسات فعالية السوتالول في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، ففي التحليل الراجع الذي أجراه Burgess وزملاؤه قارنت 14 دراسة سريرية شملت 2583 مريضاً بين فعالية السوتالول والدواء الغُفل أو حاصرات بيتا الأخرى في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، وقد تبين في هذا التحليل أن السوتالول بشكل عام أنقص نسبة حدوث الرجفان الأذيني من 33.7% إلى 16.9% (نسبة الأرجحية 0.37)، وبمقارنته مع حاصرات بيتا الأخرى فقد أنقص نسبة حدوث الرجفان الأذيني من 25.7% إلى 13.7% (نسبة الأرجحية 0.42) (104)، كما أن التحليل الراجع لِـ Crystal شمل أربع دراسات سريرية قارنت بين السوتالول مع حاصرات بيتا الأخرى وقد أظهرت انخفاض نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب من 22% في مجوعة حاصرات بيتا الأخرى إلى 12% في مجموعة السوتالول(103)،وبذلك نجد أن السوتالول يمتلك تأثيرات وقائية إضافية وهامة مقارنة بحاصرات بيتا الأخرى إلا أن العديد من المرضى في مجموعة السوتالول سُحبوا من الدراسة بسبب التأثيرات الجانبية للسوتالول وخاصة بطء القلب وهبوط الضغط، ففي أحد الدراسات التي قارنت بين السوتالول و الميتوبرولول بيَّنتْ زيادة حدوث بطء القلب وهبوط الضغط في مجموعة السوتالول (6% مقابل 1.9%، مع القيمة P = 0.004) (111)، كما أن استخدام السوتالول يترافق مع نسبة حدوث هامة لتسرعات القلب البطينية عديدة الأشكال (1–5%) (112).

تم تصنيف إعطاء السوتالول للوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بحسب جمعية أطباء القلب الأميركية والجمعية الأوروبية لأطباء القلب ضمن الصنف IIb مع مستوى الدليل B (110).

- **الأميوداورون:**

يُعتبر الأميوداورون دواءً مضاداً لاضطراب النظم بخواص فريدة، فهو يقوم بتثبيط عدة قنوات شاردية (كقنوات البوتاسيوم وقنوات الكالسيوم) إضافة إلى امتلاكه خواصاً حاصرة للمستقبلات الأدرنيرجية ألفا وبيتا مما يجعله مفيداً في كبح فرط الفعالية الودية المُشاهَد لدى مرضى جراحة القلب (113).

في دراسة سريرية عشوائية أُجريت على 124 مريضاً سيخضعون لجراحة قلبية حيث أُعطي الأميوداورون فموياً قبل الجراحة بأسبوع تبين نقص نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب من 53% في مجموعة الشاهد إلى 25% في المجموعة المُعالَجة (قيمة P = 0.003) (114)، وفي دراسة أخرى ARCH شملت 300 مريض ترافق إعطاء الأميوداورون وريدياً بعد الجراحة القلبية مع خفض نسبة حدوث الرجفان الأذيني (35% مقابل 47% مع قيمة P=0.01) (115).

كما أظهرت دراسة PAPABEAR التي شملت 601 مريضاً أن إعطاء الأميوداورون فموياً مدة 13 يوم حول الجراحة (10 ملغ/كغ يومياً عن طريق الفم مدة 6 أيام قبل الجراحة و 6 أيام بعد الجراحة) ترافق مع خفض نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة حيث كانت 16% في مجموعة الأميوداورون مقابل 29.5% في مجموعة الدواء الغُفل (القيمة p أقل من 0.001) (116) لكن مجموعة الأميوداورون ترافقت مع بعض التأثيرات التي أدت أحياناً إلى إيقاف المعالجة (11.4% مقابل 5.3% قيمة p = 0.02).

في تحليل راجع لـ 14 دراسة سريرية عشوائية وشملت 2864 مريضاً تم دراسة جرعة وطريقة وتوقيت إعطاء الأميوداورون للوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، وقد أظهر هذا التحليل أن الجرعة الكلية > 3 غ كانت أكثر فعالية من الجرعات الأقل، كما بيَّنَ هذا التحليل عدم وجود فرق في الإعطاء قبل الجراحة أو بعدها (القيمة p = 0.862) (117).

تم تقييم أمان إعطاء الأميوداورون عند مرضى جراحة القلب بتحليل راجع لـ 18 دراسة سريرية عشوائية أجراه Patel وقد أظهرت النتائج أن استخدام الأميوداورون ترافق مع زيادة في هبوط الضغط (نسبة الأرجحية = 1.79 مع فاصل ثقة 95% بين 1.04 – 3.09) وكذلك زيادة في نسبة حدوث بطء القلب (نسبة الأرجحية 2.33 مع فاصل ثقة 95% بين 1.41 – 3.61)، و قد حدثت هذه الاختلاطات بشكل خاص عند إعطاء الأميوداورون وريدياً أو بمعدل أكثر من 1غ يومياً، وكذلك عند مشاركته مع حاصرات بيتا (118).

لقد وضعت جمعية أطباء القلب الأميركية والجمعية الأوروبية لأطباء القلب إعطاء الأميوداورون كعلاج وقائي من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب ضمن الصنف IIa مع مستوى الدليل A (110).

- **حاصرات قنوات الكالسيوم:**

هناك العديد من الدراسات التي قيمت فعالية حاصرات قنوات الكالسيوم في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، ففي تحليل راجع شمل 41 دراسة ضمت 3327 مريضاً تبين أن حاصرات قنوات الكالسيوم أدت إلى إنقاص حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بشكل هام (نسبة الأرجحية 0.62 مع فاصل ثقة 95% بين 0.4 – 0.93) (119).

بالمقابل أظهر تحليل راجع آخر أن حاصرات قنوات الكلس لا تؤدي إلى خفض هام في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (27).

وعلى كل حال، إن استخدام حاصرات قنوات الكلس حول الجراحة يؤدي إلى زيادة نسبة الحصارات الأذينية البطينية وإنقاص الحصيل القلبي لذا فإن استخدامها في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد الجراحة القلبية يجب أن يكون حذراً حتى تتم دراسات أوسع حول أمان استخدامها.

- **المغنيزيوم:**

يعتبر انخفاض مستوى المغنيزيوم المصلي شائعاً بعد جراحة القلب (120)، ويترافق هذا الانخفاض مع زيادة معدل حدوث تسرعات القلب الأذينية (121).

هناك العديد من الدراسات التي قيمت فعالية إعطاء المغنزيوم في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، ففي تحليل راجع لـ Miller وزملاؤه تبين وجود فائدة لإعطاء المغنزيوم في إنقاص نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بحوالي 23–36% (122)، إلا أن عدد المرضى في الدراسات التي شملها هذا التحليل صغيراً إضافة إلى الاختلاف الواسع بين هذه الدراسات من حيث التصميم مما يَحدّ من نتائج هذا التحليل.

- **الديجوكسين:**

هناك العديد من الدراسات السريرية العشوائية التي أُجريت لتقييم فعالية الديجوكسين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، بينت دراسة واحدة فائدة استخدام الديجوكسين (123)، بينما أظهرت بقية الدراسات عدم وجود فرق بين مجموعتي الديجوكسين والشاهد (124،125،126).

- **الحموض الدسمة المتعددة غير المشبعة: N-3 Polyunsaturated Fatty acids**

أظهرت عدة دراسات اختبارية على الكلاب و الجرذان أن الحموض الدسمة المتعددة غير المشبعة (أوميغا–3) تمتلك خواصاً مضادة لاضطراب النظم على الألياف العضلية الأذينية (127،128)، علاوة على ذلك فقد تبين أن التراكيز المرتفعة للحموض الدسمة المتعددة غير المشبعة في الدم والناتجة عن زيادة تناول السمك ترافقت مع نسب أقل لحدوث الرجفان الأذيني وذلك خلال فترة متابعة بلغت 12 سنة (129).

في دراسة سريرية عشوائية على 160 مريض خضعوا لمجازات إكليلية انتخابية تم إعطاء أوميغا–3 فموياً قبل الجراحة وقد أظهرت النتائج انخفاضاً في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (33% في مجموعة الشاهد مقابل 15% في مجموعة أوميغا–3 مع القيمة P = 0.013) حيث كان لهذه الحموض نفس التأثير الوقائي المشاهد بحاصرات بيتا والسوتالول والأميوداورون (نسبة الأرجحية 0.35 مع فاصل ثقة 95% بين 0.16 – 0.76) (130) وعلى كل حال فهذه الدراسة لم تكن ثنائية التعمية كما أننا مازلنا بحاجة إلى دراسات أوسع.

- **مضادات الالتهاب:**

لقد تحدثنا سابقاً عن دور الحدثية الالتهابية في إمراضية الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، لذلك فقد اقتُرح دور الأدوية التي تمتلك خواصاً مضادة للالتهاب في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب كالكورتيزونات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

في دراسة سريرية عشوائية شملت 100 مريض خضعوا لجراحة مجازات إكليلية تم إعطاء الكيتورولاك 30 ملغ كل 6 ساعات في أول يوم بعد الجراحة ثم إيبوبروفين فموياً 600 ملغ ثلاث مرات يومياً، لوحظ انخفاض نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات في مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حيث حدث عند 5 مرضى (9.8%) مقابل 14 مريضاً (28.6%) في مجموعة الشاهد (القيمة P <0.017) (131)، لكن من جهة أخرى فقد أظهرت دراسة NAFARM عدم فعالية النابروكسين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الإكليلية إضافة إلى زيادة نسبة حدوث القصور الكلوي الحاد عند المرضى الذين أعطوا 275 ملغ نابروكسين مرتان يومياً (132).

أما بالنسبة لدور الكورتيزونات في الوقاية فقد أُجريت دراسة متعددة المراكز شملت 241 مريضاً خضعوا لجراحة القلب حيث تم إعطاء الهيدروكورتيزون100 ملغ أو الدواء الغُفل، كانت نسبة حدوث الرجفان الأذيني في الـ 84 ساعة الأولى بعد الجراحة منخفضة بشكل ملحوظ في مجموعة الهيدروكورتيزون (36 من 120 مريض ← النسبة 30%) مقارنة بالدواء الغُفل (58 من 121 مريض ← النسبة 48%) مع القيمة p = 0.004 (133).

كما أظهر تحليل راجع للمعالجة بالكورتيزونات فائدة هذه الأدوية في إنقاص الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 26–45% وإنقاص فترة البقاء في المشفى (134)، وعلى كل حال فإن التأثيرات السيئة لهذه الأدوية على استقلاب السكر والتئام الجروح والإنتانات يجعلنا نحتاج إلى دراسات أوسع قبل البت بفائدتها في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إضافة إلى أمان استخدامها.

- **مضادات الأكسدة:**

لقد ذكرنا سابقاً أن الشدة التأكسدية oxidative stress تلعب دوراً في إمراضية الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، لذا فقد تمت دراسة بعض الأدوية التي تمتلك خواصاً مضادة للأكسدة في الوقاية من هذا الاختلاط، فقد أظهرت دراسة سريرية ثنائية التعمية أُجريت على 115 مريضاً فعالية ن–أستيل سيستين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حيث كانت نسبته 5% في مجموعة الأستيل سيستين مقابل 21% في مجموعة الشاهد (القيمة p = 0.01) (135)، إلا أنه فشلت دراسة سريرية أخرى في إثبات فعالية الأستيل سيستين في الوقاية الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب (7% في مجموعة الأستيل سيستين مقابل 12% في مجموعة الدواء الغُفل مع القيمة P=0.7) (136)، كما أُجري في هذا الصدد تحليلين راجعين أظهرا نتائج متناقضة، ففي الأول تبين وجود خفض إحصائي هام لنسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب باستخدام الأستيل سيستين (36%، فاصل الثقة 95%:2–58%، العدد الكلي للمرضى = 1338) (137)، في حين أظهر التحليل الآخر عدم فائدة هذا الدواء في الوقاية (نسبة الأرجحية 0.67، فاصل الثقة 95% : 0.37 – 1.22، القيمة P =0.19، عدد المرضى الكلي = 1407) (138).

ولذا فما زلنا بحاجة لدراسات أكبر لتحديد الدور الحقيقي للأستيل سيستين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

أيضاً في نفس السياق تم دراسة فعالية حمض الأسكوربيك (فيتامين C) كمضاد أكسدة في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، ففي دراسة سريرية مستقبلية تبين فعالية حمض الأسكوربيك في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حيث بلغت نسبته 16.3% مقابل 34.9% في مجموعة الشاهد بفارق إحصائي هام (139)، كما أكدت دراسة سريرية أخرى هذه الفائدة حيث تمكن حمض الأسكوربيك من إنقاص حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 22% (140)، مما يشجع على إجراء دراسات أكبر حول هذا الموضوع في المستقبل.

- **الستاتينات:**

هي موضوع البحث في دراستنا، سيتم في القسم الثاني من هذه المقدمة النظرية تفصيل الحديث عن هذه الأدوية من حيث تركيبها وآليات عملها وتأثيراتها المتعددة إضافة إلى الدراسات التي تناولت فائدتها في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

- **أدوية أخرى:**

هناك العديد من الأدوية الأخرى التي تم تقييم فعاليتها في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب في دراسات صغيرة ومحدودة كالبروكائين أميد (142،141) و الكيندين (143) و الثريونين ثلاثي اليود (145،144) والبروبافينون (147،146).

2 – وسائل الوقاية غير الدوائية:

- **الإنظام الأذيني:**

قد يؤدي استخدام الإنظام الأذيني إلى الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، حيث أنه يؤثر على النقل داخل الأذينات وفترة العصيان الأذيني (148) وذلك عن طريق آليات متعددة وهي:

أولاً: إنقاص التبعثر dispersion في عود الاستقطاب الأذيني المُحرَّض ببطء القلب والذي يُعتقد أنه يُشكِّل ركيزة لتطور الرجفان الأذيني (149).

ثانياً: يؤدي الإنظام عالي السرعة overdrive pacing إلى تثبيط الضربات الأذينية الباكرة والتي تعتبر محرضات لتطور الرجفان الأذيني (150).

ثالثاً: يؤدي الإنظام الأذيني ثنائي المكان dual-site إلى تغيير أنماط التفعيل الأذيني مما يؤدي إلى منع تطور دارات عود الدخول داخل الأذينات (151).

لقد تناولت العديد من الدراسات التأثير الوقائي للإنظام الأذيني في تخفيض نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب فقد بينت عدة تحاليل راجعة لهذه الدراسات أن الإنظام الأذيني وحيد المكان (أذينة يسرى أو يمنى) أو ثنائي المكان (في الأذينتين) أنقص بشكل هام من نسبة حدوث الرجفان الأذيني (152،104،103).

كما تبين في دراسة سريرية عشوائية أن الإنظام الأذيني ثنائي المكان عالي السرعة أكثر فعالية في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب من الإنظام الأذيني وحيد المكان (12.5% مقابل 36%) (153)، وعلى كل حال فإن أعداد المرضى في الدراسات السابقة كان صغيراً إضافة إلى أن التأثير الجانبي الأهم للإنظام الأذيني الوقائي هو أنه قد يؤدي بحد ذاته إلى تحريض اضطرابات النظم، ففي دراسة سريرية عشوائية شملت 100 مريض حدث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب عند 27.5% في مجموعة الإنظام الأذيني مقابل 28.6% من مجموعتي الشاهد (154)، وقد لوحظ زيادة في الضربات الهاجرة الأذينية بمقدار عشرة أضعاف في مجموعة المرضى الذي طوروا الرجفان الأذيني، وعُزي ذلك إلى نقص الحساسية undersensing والفقدان العابر لالتقاط الإشارة (capture) الناجمين عن الإنظام غير المناسب للأذينات.

بذلك نجد أن الإنظام الأذيني بحاجة إلى دراسات أوسع لتقييم وتحديد فائدته في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

- **خزع التامور الخلفي: posterior pericardiotomy**

تعتمد هذه الفكرة على إجراء شق طولاني في التامور الخلفي مما يؤدي إلى نزح السائل المتراكم في التامور بعد الجراحة وبالتالي تخفيف الانصباب التاموري، فقد وجدت أحد الدراسات السريرية أن خزع التامور الخلفي أدى إلى نقص تراكم السائل التاموري الخلفي أدى إلى نقص تراكم السائل التاموري من 40 % إلى 8% وترافق ذلك مع نقص نسبة التسرعات فوق البطينية من 36% إلى 8% (155)، وقد أيدت دراستان سريريتان أيضاً هذه النتائج (157،56)، إلا أن دراسة سريرية مستقبلية أخرى شملت 100 مريض وجدت عدم وجود فرق هام في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بين مجموعتي خزع التامور الخلفي والشاهد (158)، ولذلك فإن دور خزع التامور الخلفي لا يزال غير واضح.

- **إجراء المجازات الإكليلية على قلب نابض (بدون الدارة القلبية الرئوية):**

لقد تم الحديث سابقاً عن دور إقفار العضلة الأذينية في إمراضية وحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، لذا فمن المعتقد أن إجراء الجراحة الإكليلية على قلب نابض سوف يؤدي إلى إنقاص نسبة هذا الاختلاط.

في تحليل راجع شمل 670 مريضاً خضعوا لمجازات إكليلية مع أو بدون استخدام الدارة القلبية الرئوية تبين أن عدم استخدام الدارة القلبية الرئوية لم يؤدِّ إلى خفض هام في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة (16.1% مقابل 14.6%) (159)، بينما أظهرت دراسة سريرية عشوائية شملت 200 مريض خضعوا لمجازات إكليلية مع أو بدون الدارة فائدة إجراء الجراحة على قلب نابض في خفض نسبة الرجفان الأذيني بعد الجراحة (11% مقابل 45%) (160).

- **وسائل الحماية القلبية:**

تهدف وسائل الحماية القلبية إلى إنقاص الأذية الإقفارية و أذية عود التروية اللتين تساهمان في الإساءة لوظيفة العضلة القلبية واضطرابات النظم الحاصلة بعد الجراحة، ومن أهم هذه الوسائل وأشيعها شل العضلة القلبية بالتبريد أو بالمحاليل الكيميائية.

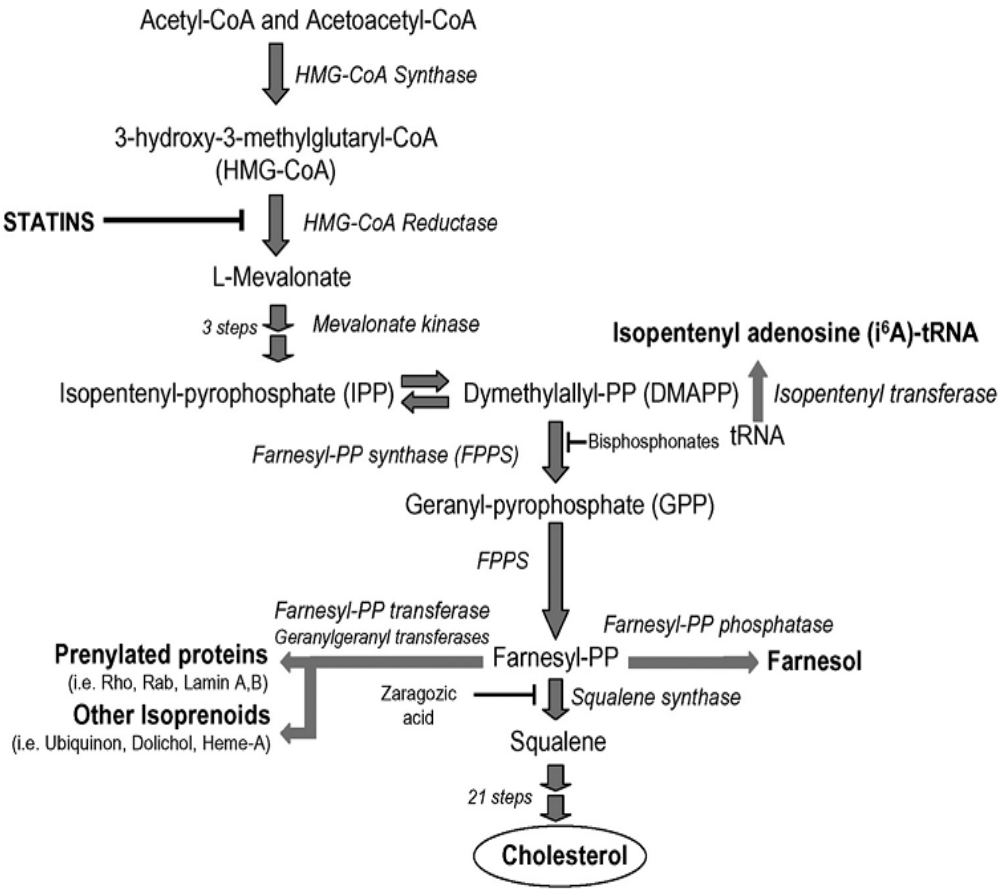
هناك العديد من الدراسات التي تناولت فائدة الوسائل الحماية القلبية المختلفة في إنقاص حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب لكنها لم تثبت دور هذه الوسائل في الوقاية من الرجفان الأذيني أو اضطرابات النقل الأخرى (161–164).

ثانياً: **الستاتينات**:

التركيب وآلية العمل:

لقد عُزلت الستاتينات بدايةً كمشتقات ثانوية لمنتجات الفطور كالميفاستاتين من البنسيلينيوم واللوفاستاتين من الأسبرجيلوس ثم ظهرت أجيال جديدة طبيعية أو مُعدَّلة كيميائياً كالبرافاستاتين والأتورفاستاتين وغيرها (165).

تعمل الستاتينات على تثبيط الاصطناع الحيوي للكولسترول وذلك عن طريق التثبيط التنافسي العكوس للأنزيم HMG-CoA reductase الذي يتحكم في معدل تحويل هيدروكسي متيل غلوتاريل إلى ميفالونيت مما يؤدي إلى تثبيط الاصطناع الكبدي للكولسترول وزيادة عدد مستقبلات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL على سطح الخلايا الكبدية والذي بدوره يؤدي إلى زيادة تصفية LDL من البلازما (الشكل 4).



الشكل4: سبيل الاصطناع الحيوي للكولسترول و آلية الستاتينات في تثبيطه.

تأثيرات الستاتينات المتعددة الأخرى غير الخافضة للكولسترول:

لقد تبين مع الاستخدام الواسع و المتزايد للستاتينات وجود تأثيرات متعددة أخرى لها غير متعلقة بفعاليتها الخافضة للكولسترول كالتأثيرات المضادة للالتهاب والتأثيرات المضادة للأكسدة ومنع التصاق الصفيحات والمحافظة على ثباتية اللويحات العصيدية إضافة لمعاكستها لسوء الوظيفة البطانية وغيرها من التأثيرات.

- **تأثير الستاتينات المضاد للالتهاب:**

يؤدي استخدام الستاتينات إلى إنقاص بروتينات الطور الارتكاسي الحاد مثل CRP وذلك بشكل مستقل عن تأثيراتها الخافضة للكولسترول فقد بينت دراسة CARE أن العلاج بالبرافاستاتين أدى إلى إنقاص تراكيز CRP عند مرضى احتشاء القلب (166)، كم أظهرت دراسة أخرى قدرة السيمفاستاتين على خفض CRP خلال 14 يوم وذلك بشكل مستقل عن خفض LDL (167).

كما أن للستاتينات دور في خفض جزيئات الالتصاق والجذب الكيميائي وكذلك تثبيط فعالية الإنغترين Integrin (168،169)، ومن المعلوم أن جزيئات الالتصاق والجاذبات الكيميائية تلعب دوراً هاماً في العملية الالتهابية حيت تتواسط التصاق وهجرة الكريات البيض عبر البطانة الوعائية (170).

- **التأثير المضاد للأكسدة:**

تمتلك الستاتينات دوراً مضاداً للأكسدة عن طريق زيادة التوافر الحيوي للنتريك أكسيد (No) وإنقاص إنتاج الجذور الأكسجينية الحرة وأكسدة الدسم (171،172).

- **تأثير الستاتينات على وظيفة الصفيحات:**

يؤدي استخدام الستاتينات إلى زيادة توافر النتريك أكسيد (No) والذي يؤدي بدوره إلى تثبيط تجمع الصفيحات (173)، كما أن الستاتينات تؤدي إلى إنقاص الترومبوكسان (TX A2) وتُنقص كذلك من محتوى الكولسترول في غشاء الصفيحات والكريات الحمر والذي قد يؤدي بدوره إلى إنقاص قدرة هذه الخلايا في تشكيل الخثرات (174).

- **تأثير الستاتينات على المُقوية الودية:**

يُعتقد أن الستاتينات تلعب دوراً في تعديل المقوية الودية وذلك عن طريق زيادة إنتاج النتريك أكسيد في الخلايا البطانية (وهو مُثبِّط ودي) إضافة إلى إنقاص المستقبلات على سطح هذه الخلايا (175،176)، كما أظهرت الستاتينات تأثيرات مفيدة في فرط التوتر الشرياني بعد احتشاء القلب أو النشبات الدماغية (177).

- **تحسين وظيفة الخلايا البطانية والمحافظة على ثباتية العصيدة:**

تؤدي الستاتينات إلى تحسين سوء وظيفة الخلايا البطانية عن طريق زيادة التوافر الحيوي للنتريك أكسيد وإنقاص أكسدة LDL وإنقاص الاستجابة الالتهابية الوعائية (178).

كما أظهرت الدراسات دور الستاتينات في المحافظة على ثباتية اللويحات العصيدية عن طريق زيادة محتواها من الكولاجين وتثبيط الأنزيمات الحالَّة للبروتينات(metalloprotinease) (179).

دور الستاتينات في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

لقد تم الحديث سابقاً عن دور الحدثية الالتهابية والشدة التأكسدية في إمراضية الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، وبما أن الستاتينات تمتلك تأثيرات متعددة أخرى تتجاوز تأثيرها الخافض للشحوم كالخواص المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة وغيرها، لذا فقد افتُرض دور لها في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

تناولت دراسة ARMYDA-3 وهي دراسة عشوائية سريرية دور الأتورفاستاتين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب وقد تبين من خلالها انخفاضاً في نسبة حدوثه (35% في مجموعة الأتورفاستاتين مقابل 57% في مجموعة الشاهد) (180).

وفي دراسة ترقبية observational شملت 362 مريضاً كان الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب أقل حدوثاً في مجموعة الستاتين (2–8%) مقارنة بالمجموعة الأخرى (16.8%) (181).

أظهرت دراسة أخرى شملت 405 مريضاً خضعوا لمجازات إكليلية معزولة أن نسبة الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب كانت 29.5% في مجموعة الستاتين مقابل 40.9% في مجموعة الشاهد (P = 0.017) حيث خفّض خطورة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 42% (182).

إلا أن دراسة أخرى قام بها Vrani بيَّنت عدم وجود فرق في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بإعطاء الستاتينات قبل الجراحة إلا أن مآخذ هذه الدراسة هي أنها دراسة راجعة وقد شملت أصنافاً متعددة من الستاتينات وبجرعات مختلفة ولفترات مختلفة (183).

التأثيرات الجانبية للستاتينات:

- **الأذية العضلية:**

تتراوح من آلام عضلية إلى اعتلال عضلي وحتى انحلال عضلي الذي قد ينجم عنه قصور كلوي حاد مهدد للحياة بسبب بيلة الميوغلوبين، ويُشخَّص الاعتلال العضلي بارتفاع خميرة CK في الدم الأكثر من عشرة أضعاف الطبيعي وعلى كل حال فإنه يعتبر اختلاطاً نادراً للستاتينات حيث أظهرت دراسة كبيرة شملت 20000 مريضاً أن نسبة حدوث الاعتلال العضلي المُشخَّص مخبرياً خلال 5 سنوات بلغت 0.11% في مجموعة الستاتين مقابل 0.06% في مجموعة الشاهد وبلغت نسبة حدوث الانحلال العضلي فقط 0.05% في مجموعة الستاتين مقابل 0.03% في مجموعة الشاهد (184)، هذا وتزيد مشاركة الفيبرات مع الستاتينات من خطورة حدوث الاعتلال العضلي لتصبح 0.12% (185).

لا يُوصى بالمراقبة الدورية لخميرة CK في المصل عند المرضى المُعالَجين بالستاتينات لكن يُفضَّل إجراء تحليل CK قاعدي قبل البدء بالمعالجة ليكون مرجعياً بحال تطور الأعراض العضلية مستقبلاً مع تنبيه المريض بضرورة الإخبار عن تطور آلام عضلية أو ضعف عضلي.

- **الأذية الكبدية:**

ترتفع خميرة ALT في المصل عند حوالي 0.4 – 1.3% من المرضى الموضوعيين على المعالجة بالستاتينات، ويُشاهَد ارتفاعها الأكثر من ثلاثة أضعاف الطبيعي عند 0.7%، هذا الارتفاع متعلق بالجرعة وعكوس بإيقاف الدواء، وتعتبر الأذية الكبدية الهامة والخطيرة نادرة الحدوث جداً (184).

يُوصى بإجراء وظائف الكبد قبل المعالجة ثم بعد البدء بالمعالجة بثلاثة أشهر ثم بشكل نصف سنوي.

الدراسة العملية:

خلفية البحث وأهميته:

يُعتبر الرجفان الأذيني واحداً من أهم الاختلاطات بعد جراحة القلب وأشيعها حيث يحدث في حوالي 30% من مرضى المجازات الإكليلية وتصل النسبة إلى 60% عند مرضى المجازات الإكليلية مع جراحة الصمام التاجي (5).

يترافق تطور الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مع إمراضية أعلى مقارنة بالمرضى الذين لا يتطور عندهم هذا الاختلاط فقد يؤدي إلى عدم استقرار هيموديناميكي كما أنه يترافق مع زيادة حدوث النشبات الدماغية و زيادة فترة المكث بالمشفى وبالتالي زيادة التكلفة والأعباء المادية أيضاً (7)، كما تزداد نسبة الاختلاطات الأخرى كاحتشاء العضلة القلبية والرجفان البطيني والقصور الكلوي والإنتانات و لا يُعرف إن كانت هذه الاختلاطات هي نتيجة لتطور الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب أو مجرد ترافق دون وجود علاقة نسبية بينها.

هدف البحث:

– الأولي: دراسة تأثير المعالجة ما قبل الجراحة القلبية بالأتورفاستاتين في الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

– الثانوي: 1– تأثير هذه المعالجة على فترة البقاء في المشفى.

2– تحديد دور المتغيرات المتعلقة بالمريض المتعلقة بالإجراء الجراحي في النتائج.

طرق وتصميم الدراسة:

هي دراسة مستقبلية عشوائية تداخلية مُعمَّاة تشمل المرضى المقبولين لإجراء جراحة قلبية انتخابية في كل من مشفى جراحة القب ومشفى الأسد الجامعيين بدمشق في الفترة الممتدة بين عامي 2012 – 2013.

تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى قسمين: مجموعة الأتورفاستاتين ومجموعة الشاهد، حيث أُعطي المرضى في مجموعة الأتورفاستاتين 40 ملغ من الأتورفاستاتين يومياً لمدة 7 أيام قبل الجراحة المقررة مع الاستمرار بالمعالجة بعد الجراحة.

تمت مراقبة المرضى بعد الجراحة بتخطيط القلب الكهربائي المستمر خلال وجودهم في العناية المشددة ثم بالهولتر بعد نقلهم إلى الجناح (أو تخطيط قلب كهربائي صباحي ومسائي في حال عدم توفر الهولتر).

تم تسجيل زمن حدوث الرجفان الأذيني ومدته وأسرع استجابة بطينية خلال النوبة في كلتا مجموعتي الدراسة مع توثيق الحالة بتخطيط القلب الكهربائي.

تعريف الرجفان الأذيني بعد الجراحة: هو حدوث نوبة واحدة على الأقل للرجفان الأذيني (مع أو بدون أعراض) تستمر لأكثر من خمس دقائق ويتم توثيقها بتخطيط القلب الكهربائي.

تم تسجيل مدة البقاء في العناية المشددة ومدة البقاء الكلية في المشفى لكلتا المجموعتين.

- معايير اشتمال المرض:
  - المرضى الذين خضعوا لجراحة القلب وتزيد أعمارهم عن 18 عام.

- معايير استبعاد المرضى:
  - عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
  - جراحة القلب الإسعافية.
  - علاج حالي بالستاتين أو الأميوداورون أو الأدوية المضادة للالتهاب على الأقل أسبوعين قبل القبول.
  - سوابق رجفان أذيني.
  - حدوث اضطراب نظم بطيني بعد الجراحة مع إعطاء مضادات اضطراب النظم.
  - قصة داء كبدي أو عضلي.
  - الأدواء الالتهابية التي تحتاج علاج بالستيروئيدات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
  - عدم استقرار هيموديناميكي بعد الجراحة مع استخدام الأدوية القوية القلبية أو بالون ضمن الأبهر.

الدراسة الإحصائية:

تمت الدراسة الإحصائية من خلال استخدام برنامج SPSS وتم اعتبار جميع قيم P أقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري إضافة لاستخدام اختبار T (T-test)، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية و استخدام اختبار كاي مربع(X^2).

الاستبيان

اسم المريض: **العمر:** **الجنس:** **التدخين:**

السوابق المرضية:

- الداء السكري
- فرط كولسترول الدم
- قصور قلب احتقاني
- داء وعائي محيطي
- فرط التوتر الشرياني
- احتشاء قلب سابق
- حادث وعائي دماغي
- داء رئوي انسدادي مزمن

القصة الدوائية:

- حاصر بيتا
- حاصر كلس
- حاصرالخميرة القالبة للأنجيوتنسين
- الديجوكسين
- الأميوداورون

إيكو القلب:

- الجزء المقذوف للبطين الأيسر
- قطر الأذينة اليسرى
- الآفات الصمامية

القثطرة القلبية: الإصابات الإكليلية

الجراحة القلبية المجراة:

- نوع الجراحة
- استخدام المضخة pump
- زمن الدارة القلبية الرئوية
- زمن بقاء الملقط الأبهري

المراقبة بعد الجراحة:

- تطور الرجفان الأذيني

التوقيت: المدة:

الاستجابة البطينية: الأعراض:

- عيار البوتاسيوم
- خضاب الدم
- حدوث ترفع حروري
- مدة البقاء في:- العناية المشددة(ساعة) - المشفى(يوم)

-اختلاطات الجراحة:

- احتشاء قلب بعد الجراحة
- انصباب تاموري: - غزير(مع الحاجة إلى إعادة الجراحة)
  - خفيف إلى متوسط
- إنتان
- قصور كلوي حاد

الموافقة المستنيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بالأتورفاستاتين، وندعوك للمشاركة في هذا البحث، ولكَ مُطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم إعطاؤك دواء الأتورفاستاتين.
- هذا الدواء هو خافض شحوم بشكل رئيسي ويملك خصائص إضافية (مضادة للالتهاب) قد تُفيد في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.
- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- لا يوجد أية تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث، ولا أية مكافآت مادية مقابل المشاركة بالبحث.
- أخيراً يجب أن تعلم أنَّ عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

<u>في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:</u>

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أُعلن موافقتي على الاشتراك في هذه الدراسة.

اسم المشارك:.....

توقيع المشارك:.....

النتائج:

- **تحليل العينة المدروسة:**

شملت الدراسة 100 مريض موزعين على كلتا مجموعتي الدراسة بالتساوي حيث ضمت مجموعة الأتورفاستاتين 50 مريضاً ومجموعة الشاهد 50 مريضاً.

1- توزع المرضى تبعاً للخصائص الديموغرافية والسريرية في كلتا مجموعتي الدراسة:

الخصائص	الشاهد (N = 50)	الأتورفاستاتين (N=50)	القيمة P
العمر (سنة)	8.5 ± 57	8.1 ± 55	0.10
الذكور	35 (70)	39 (78)	0.45
الداء السكري	22 (44)	20 (40)	0.18
فرط التوتر الشرياني	32 (64)	35 (70)	0.21
فرط كولسترول الدم	9 (18)	12 (24)	0.72
التدخين الحالي	22 (44)	27 (54)	0.50
سوابق احتشاء عضلة قلبية	16 (32)	13 (26)	0.42
سوابق تداخل إكليلي	9 (18)	7 (14)	0.85
داء رئوي انسدادي مزمن	7 (14)	10 (20)	0.33
كرياتنين المصل (مع/دل)	0.35 ± 1.2	0.3 ± 1.1	0.29
المعالجات الدوائية			
• حاصرات بيتا	33 (66)	29 (58)	0.10
• حاصرات الكلس	11 (22)	14 (28)	0.20
• الديجوكسين	9 (18)	7 (14)	0.48
• حاصرات الخميرة	24 (48)	29 (58)	0.50
• الأميوداورون	ϕ	ϕ	

نلاحظ من الجدول السابق:

وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من ناحية العمر والجنس والسوابق المرضية والمعالجات الدوائية دون فارق إحصائي هام.

2– توزع المرضى تبعاً لمعطيات إيكو القلب و القثطرة القلبية في كلتا مجوعتي الدراسة:

المعطيات	الشاهد (N = 50)	الأتورفاستاتين (N=50)	القيمة P
EF (%)	53 ± 8	51 ± 7	0.29
توسع الاذينة اليسرى	20 (40)	16 (32)	0.15
ضخامة البطين الأيسر	14 (28)	18 (36)	0.39
توسع البطين الأيسر	5 (10)	7 (14)	0.42
داء إكليلي عصيدي متعدد	37 (74)	33 (66)	0.75
تضيق الشريان الإكليلي الأيمن بالقسم القريب > 70%	28 (56)	22 (44)	0.40
آفة تاجية جراحية	12 (24)	10 (20)	0.10
آفة أبهرية جراحية	5 (10)	4 (8)	0.42

نلاحظ من الجدول السابق وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من ناحية معطيات إيكو القلب و القثطرة القلبية دون فارق إحصائي هام.

3 – توزع المرضى تبعاً للمعطيات الجراحية في كلتا مجموعتي الدراسة:

المعطيات	الشاهد (N = 50)	الأتورفاستاتين (N=50)	القيمة P
نوع الجراحة: –مجازات فقط –جراحة صمامية فقط –مجازات مع جراحية صمامية	33 (66) 9 (18) 8 (16)	36 (72) 7 (14) 7 (14)	P = 0.14
استخدام الدارة القلبية الرئوية (on-Pump)	50 (100)	50 (100)	1
زمن الدارة القلبية الرئوية (دقيقة)	110 ± 30	115 ± 35	0.13
زمن استخدام الملقط الأبهري (دقيقة) cross-clamp	80 ± 27	76 ± 25	0.72
الشل القلبي بالتبريد (cardiplegia)	50 (100)	50 (100)	1

نلاحظ من الجدول السابق:

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من ناحية نوع الجراحة المُجراة و إجراءاتها دون وجود فارق إحصائي هام.
- كل الجراحات أُجريت باستخدام الدارة القلبية الرئوية.

4 – توزع المرضى تبعاً للمعطيات ما بعد الجراحية:

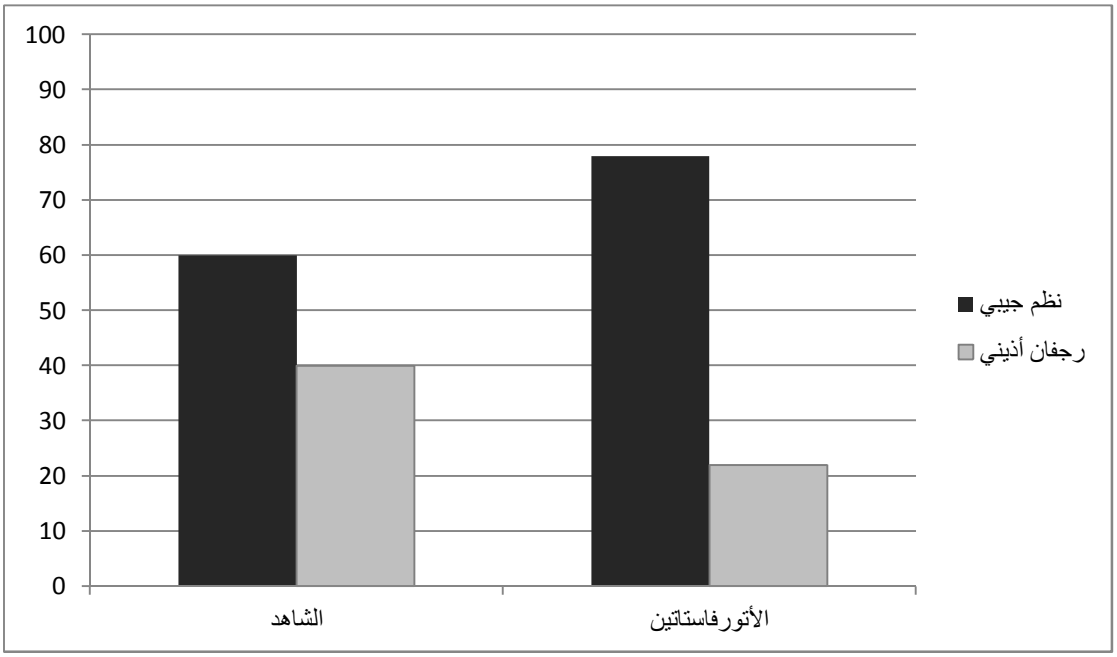
المعطيات	الشاهد (N = 50)	الأتورفاستاتين (N=50)	القيمة P
البوتاسيوم بعد الجراحة أقل من 3.5	4 (8)	6 (12)	0.51
الخضاب بعد الجراحة أقل من 9	8 (16)	10 (20)	0.59
درجة حرارة الجسم بعد الجراحة > 38 درجة مئوية	12 (24)	15 (30)	0.3
التهاب تامور بعد الجراحة	2 (4)	1 (2)	0.6
احتشاء قلب بعد الجراحة	4 (8)	3 (6)	0.32

نلاحظ من الجدول السابق:

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة ودون فارق إحصائي هام.
- تعريف الاحتشاء القلبي بعد الجراحة موجه Q > 40 ميلي ثانية أو نقص الموجة R > 25% في مسريين متتاليين، نقص حركية حديث لإيكو القلب، تروبونين إيجابي > 3.1 ميكرو غرام/ل.

نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب في كلتا مجموعتي الدراسة:

حدث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب في 11 (22%) من 50 مريض في مجموعة الأتورفاستاتين مقابل 20 (40%) من 50 مريض في مجموعة الشاهد مع القيمة P = 0.005.



بلغ متوسط الاستجابة البطينية 110 ± 10 ضربة/دقيقة في مجموعة الأتورفاستاتين مقابل 115 ± 12 ضربة/دقيقة في مجموعة (P = 0.15).

حدث الرجفان الأذيني بعد 55 ±14 ساعة من الجراحة القلبية في مجموعة الأتورفاستاتين مقابل 50 ± 13 ساعة في مجموعة الشاهد (P = 0.4).

مدة البقاء في المشفى بعد الجراحة القلبية في كلتا مجموعتي الدراسة:

*بلغ متوسط أن البقاء في المشفى عند مجموعة الأتورفاستاتين حوالي 6.1 ±1.1 يوم مقابل 7.2 ± 1.2 يوم في مجموعة الشاهد مع القيمة P=0.003.

*إذاً فقد كانت مدة البقاء في المشفى بعد الجراحة القلبية أخفض وبشكل هام إحصائياً في مجموعة الأتورفاستاتين مقارنة بالشاهد.

تحليل النتائج بحسب المتغيرات المتعددة المتعلقة بالمريض وبالإجراء الجراحي:

لقد شملت الدراسة 100 مريض مقسمين بالتساوي بين مجموعتي الدراسة، ولقد تطور الرجفان الأذيني عند 11 من 50 مريض في مجموعة الأتورفاستاتين وعند 20 من 50 مريض في مجموعة الشاهد، بالتالي يكون إجمالي عدد المرضى الذين حدث لديهم الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب 31 مريضاً مقابل 69 مريضاً لم يُطوروّا هذا الاختلاط و حافظوا على النظم الجيبي، ولقد تمت دراسة الخصائص السريرية و الجراحية للمرضى بطريقة التحليل متعدد المتغيرات mutivariable regression analysis

ويوضح الجدول التالي ذلك:

المتغير	عدم تطور الرجفان الأذيني (N = 69)	تطور الرجفان الأذيني (n = 31)	القيمة (P)
العمر > 60 سنة	17 (24)	15 (48)	0.01
الذكور	49 (71)	25 (80)	0.32
تدخين حالي	33 (47)	16 (51)	0.68
فرط التوتر الشرياني	43 (62)	24 (77)	0.025
الداء السكري	29 (42)	13 (41)	0.50

الداء الرئوي الانسداد المزمن	13 (18)	4 (12)	0.41
تضيق الشريان الإكليلي الأيمن في القسم القريب > 70%	32 (46)	18 (46)	0.15
حاصرات بيتا	48 (69)	14 (45)	0.021
الأتورفاستاتين	39 (56)	11(35)	0.02
حاصرات بيتا + أتورفاستاتين	33 (49)	6 (19)	0.0011
مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين	37 (53)	16 (51)	0.32
حاصرات قنوات الكلس	17 (24)	8 (26)	0.71
توسع الأذينة اليسرى	32 (30)	15 (48)	0.040
EF < 50%	18 (26)	8 (25)	0.31
نوع الجراحة: - مجازات فقط - جراحة صمامية فقط - مجازات مع جراحة صمامية.	 45 (65) 17 (25) 7 (10)	 18 (58) 6 (20) 7 (22)	0.15
متوسط زمن الدارة القلبية الرئوية	24 ± 100	26 ± 109	0.30
متوسط زمن استخدام الملقط الأبهري	20 ± 78	23 ± 83	0.61

يبين الجدول السابق ما يلي:

- يُعتبر كل من العمر > 60 سنة وفرط التوتر الشرياني وتوسع الأذينة اليسرى عوامل تنبؤية مستقلة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.
- لا يتعلق نوع الجراحة القلبية المُجراة بتوقع حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، حيث كانت نسبة جراحة المجازات الإكليلية مع الجراحة الصمامية أعلى في مجموعة الرجفان الأذيني إلا أنها كانت غير هامة إحصائياً.
- لا يتعلق زمن الدارة القلبية الرئوية أو زمن استخدام الملقط الأبهري بزيادة خطورة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، حيث زاد متوسط زمن الدارة القلبية الرئوية بمقدار 9 دقائق في مجموعة الرجفان الأذيني إلا أنه غير هام إحصائياً (p=0.30).
- يعتبر استخدام كل من حاصرات بيتا و الأتورفاستاتين قبل جراحة القلب عوامل وقائية لتطور الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب، حيث كانت نسبة استخدامهما أعلى في المجموعة التي لم تُطوِّر الرجفان الأذيني وبشكل هام إحصائياً.

ويوضح الجدول التالي نسبة الأرجحية مع فاصل الثقة (95%) للعوامل المؤثرة على حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

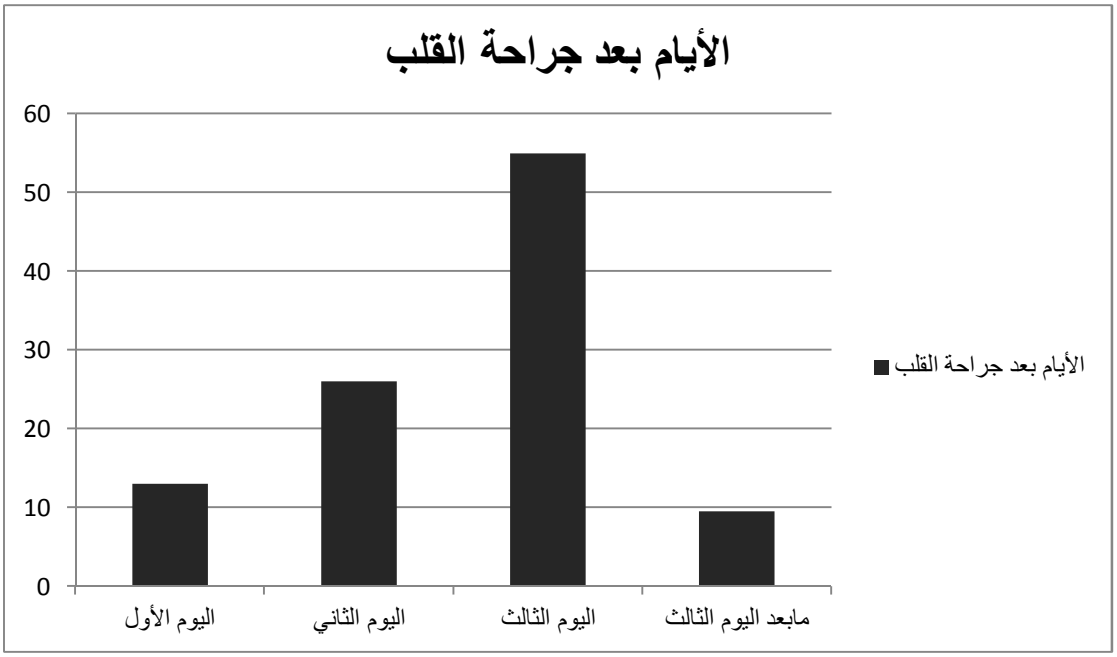
العامل	نسبة الأرجحية	فاصل الثقة 95%	القيمة P
العمر > 60 سنة	1.9	4 – 1.2	0.02
فرط التوتر الشرياني	2.7	7.7 – 1.53	0.035
توسع الأذينة اليسرى	1.7	3.5 – 1.1	0.040
المعالجة بحاصرات بيتا	0.2	0.44 – 0.09	0.001
المعالجة بالأتورفاستاتين	0.42	0.85 – 0.11	0.018
المعالجة بحاصرات بيتا مع الأتورفاستاتين	0.11	0.29 – 0.02	0.0001

ونستنتج من الجدول السابق ما يلي:

- لقد خفضت المعالجة بالأتورفاستاتين من خطورة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 58%.
- إن المعالجة المشتركة بالأتورفاستاتين وحاصرات بيتا أظهرت تخفيضاً لخطورة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 89%.

بالنسبة لزمن حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب فقد توزعت النسب كالتالي:

- اليوم الأول: 4 (13%)
- اليوم الثاني: 8 (26%)
- اليوم الثالث: 16 (51.5%)
- ما بعد اليوم الثالث: 3 (9.5%).



المناقشة:

- أُجريت هذه الدراسة السريرية العشوائية المُعمَّاة لتحري تأثير الأتورفاستاتين في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب وقد شملت 100 مريض حيث توزع المرض بشكل متساوي بين مجموعة الأتورفاستاتين (50 مريض) ومجموعة الشاهد (50 مريض).

- كانت الخصائص السريرية والديموغرافية والجراحية متشابهة بين مجموعتي الدراسة دون فروق إحصائية هامة مما ساعد بإبراز دور الأتورفاستاتين كعامل وقائي مستقل للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

- لقد بينت نتائج هذه الدراسة أن الأتورفاستاتين خفض بشكل هام من نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب مقارنة بالشاهد (22% مقابل 40% ، P = 0.005) وبحسب هذه النتيجة يجب أن نعالج 5.5 مريض لكي نمنع حالة واحدة من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

- بينت نتائج هذه الدراسة أيضاً أن الأتورفاستاتين أنقص بشكل هام مدة البقاء في المشفى بعد جراحة القلب(6.1 ± 1.1 يوم مقابل في مجموعة الأتورفاستاتين مقابل 7.2 ± 1.2 يوم في مجموعة الشاهد، P= 0.003) مما يساهم في تخفيض التكلفة و الأعباء المادية.

- كانت ذروة حدوث الرجفان الأذيني في اليوم الثالث بعد الجراحة، ولم تختلف بين مجموعتي الأتورفاستاتين والشاهد.

- تم دراسة العوامل التنبؤية المستقلة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بطريقة التحليل التراجعي متعدد المتغيرات للخصائص السريرية و الجراحية للمرضى وقد تبين بحسب هذه الدراسة أن كلاً من العمر> 60 سنة وفرط التوتر الشرياني وتوسع الأذينة اليسرى هي عوامل تنبؤية لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب وذلك بفارق إحصائي هام، بينما بينت هذه الدراسة أن زيادة خطورة حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى المجازات الإكليلية المشتركة مع الجراحة الصمامية لم تكن ذات أهمية إحصائية، كما أن زمن استخدام الدارة القلبية الرئوية وزمن استخدام الملقط الأبهري لا يتعلقان بزيادة خطورة الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.

- كما تبين أن للأتورفاستاتين دوراً وقائياً في تخفيض حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب بنسبة 58% وإن المعالجة المشتركة مع حاصرات بيتا أدت إلى تخفيض حدوث الرجفان الأذيني بنسبة 89% (نسبة الأرجحية 0.11، فاصل الثقة 0.02 – 0.29 القيمة P = 0.0001).

المقارنة مع الدراسات العالمية:

ستتم مقارنة دراستنا مع أربع دراسات عالمية أُجريت في هذا السياق و يوضح الجدول التالي تصميم وخصائص هذه الدراسات بالمقارنة مع دراستنا.

الدراسة	تصميم الدراسة	نوع الجراحة	متوسط العمر	حجم العينة	الأتورفاستاتين/ الشاهد	نظام المعالجة
دراستنا 2013	سريرية عشوائية معماة	مجازات إكليلية إنتخابية مع/أو جراحة صمامية	56	100	(50/50)	أتورفاستاتين 40ملغ 7أيام قبل الجراحة
Spadaccio 2010 (186)	سريرية عشوائية معماة	مجازات إكليلية انتخابية	65	50	25/25	أتورفاستاتين 20ملغ 3 أسابيع قل الجراحة
Chello 2006 (187)	سريرية عشوائية معماة	مجازات إكليلية انتخابية	65	40	20/20	أتورفاستاتين 20ملغ/اليوم 3أسابيع قبل الجراحة
Patti 2003 (ARMYDA 3)(180)	سريرية عشوائية معماة	مجازات إكليلية انتخابية مع / أو جراحة صمامية	66	200	99/101	أتورفاستاتين 40ملغ باليوم أسبوع قبل الجراحة

يوضح الجدول التالي نتائج الدراسات السابقة فيما يتعلق بحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب:

الدراسة	الرجفان الأذيني بمجموع الستاتين	الرجفان الأذيني بمجموعة الشاهد	نسبة الأرجحية	فاصل الثقة 95%
دراستنا 2013	50/11	50/20	0.42	0.85 – 0.11
Spadaccio 2010	25/2	25/4	0.46	2.75 – 0.08
Chello 2006	20/2	20/5	0.33	1.97 −0.66
Patti 2006	101/35	99/56	0.39	0.85 −0.18

يوضح الجدول التالي نتائج الدراسات السابقة فيما يتعلق بمدة البقاء في المشفى بعد جراحة القلب:

الدراسة	متوسط البقاء في المشفى في مجموعة الستاتين	متوسط البقاء في المشفى في مجموعة الشاهد	متوسط الفرق	فاصل الثقة 95%
دراستنا 2013	6.1 (1.1)	7.2 (1.2)	1.1 −	1.7− إلى 0.4−
Spadaccio 2010	6.8 (1)	7.1 (0.9)	0.3−	0.83− إلى 0.23
Chello 2006	7.2 (0.9)	6.9 (1)	0.3	0.29− إلى 0.89
Patti 2006	6.3 (1.2)	6.9 (1.4)	0.6 −	0.96− إلى 0.24 −

مما سبق نلاحظ:

- تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة Patti من حيث فائدة المعالجة بالأتورفاستاتين قبل جراحة القلب في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب حيث انخفض حدوثه بنسبة 58% في دراستنا بنسبة 61% في دراسة Patti وبفارق هام إحصائياً.
- أظهرت دراستي Spadaccio و Chello خفضاً في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب إلا أنه لم يكن ذو أهمية إحصائية.

- تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة Patti من حيث فائدة المعالجة بالأتورفاستاتين قبل جراحة القلب في إنقاص مدة البقاء في المشفى بعد الجراحة حيث بلغ متوسط الفرق بالأيام 1.1 في دراستنا و 0.6 في دراسة Patti، في حين أظهرت دراسة Spadaccio إنقاصاً في مدة البقاء في المشفى بعد جراحة القلب بـ 0.3 يوم إلا أنه لم يكن ذو قيمة إحصائية، هذا ولم تُظهر دراسة Chello أية فائدة للأتورفاستاتين في إنقاص مدة البقاء في المشفى بعد جراحة القلب.
- قد يعود السبب لاختلاف نتائج دراستي Chello و Spadaccio عن دراستنا و دراسة Patti هو صغر حجم العينة في الدراستين الأوليتين إضافة إلى أن الجرعة المستخدمة من الأتوفاستاتين في هاتين الدراستين أقل.
- من الملاحظ أن متوسط أعمار المرضى في دراستنا كان أقل من باقي الدراسات.

الخلاصة:

- لقد أظهرت الدراسة الحالية أن المعالجة بالأتورفاستاتين 40ملغ في اليوم لمدة 7 أيام قبل جراحة القلب أنقص وبشكل هام من نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب كما أنقص من مدة البقاء بالمشفى مما يساهم بإنقاص التكلفة المادية.
- بينت الدراسة الحالية أن كلاً من العمر > 60 سنة وفرط التوتر الشرياني وتوسع الأذينة اليسرى هي عوامل تنبؤية مستقلة لحدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب.
- تبلغ ذروة حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب في اليوم الثالث من الجراحة وتحدث 90% من الحالات في الثلاثة أيام الأولى بعد الجراحة.

التوصيات:

- البدء بالأتورفاستاتين بجرعة 40 ملغ باليوم لجميع مرضى جراحة القلب قبل الجراحة ب 7 أيام و الاستمرار بهذه المعالجة بعد الجراحة لما له من أهمية في إنقاص نسبة حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة وإنقاص مدة البقاء في المشفى.
- إجراء دراسات مستقبلية تشمل المرضى الذين في سوابقهم نوب رجفان أذيني وبجرعات أعلى من الأتورفاستاتين (80ملغ) لإمكانية الحصول على فائدة سريرية أكثر، وكذلك دراسة تأثير هذه المعالجة على معدل الوفيات والاختلاطات القلبية الوعائية الكبرى.

المراجع

1. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med 2001;135:1061-73.

2. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA 2004;291:1720-9.

3. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2004;43:742-8.

4. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. Am J Cardiol 1998;82:892-5.

5. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg 1993;56:539-49.

6. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac.

7. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vander Vliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. Circulation 1996;94:390-7.

8. Willems S, Weiss C, Meinertz T. Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: Epidemiology, mechanisms, and current therapeutic strategies. Thorac Cardiovasc Surg 1997;45:232-7.

9. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: Experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:592-9.

10. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2002;105:2753-9.

11. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:285-91.

12. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1998;82:22-5.

13. Zipes DP. Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. Circulation 1997;95:1745-8.

14. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. Circ Res 1999;85:428-36.

15. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca2+ channel abnormalities: Cause, consequence, or innocent bystander? Circ Res 1999;85:473-6.

16. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. Am J Cardiol 2004;93:1176-8.

17. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:51‑6.
18. Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. Am J Cardiol 2000;86:954‑8.
19. Cox JL. A perspective of post-operative atrial fibrillation in cardiac operations. Ann Thorac Surg 1993;56:405–9.
20. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994;89:1665– 80.
21. Oral H. Mechanisms of atrial fibrillation: Lessons from studies in Patients. Progress in Cardiovascular disease 2005; 48: 29-40.
22. Chen XZ, Newman M, Rosenfeldt FL. Internal cardiac cooling improves atrial preservation: electrophysiological and biochemical assessment. Ann Thorac Surg 1988;46:406-11.
23. Smith PK, Buhrman WC, Levett JM, Ferguson TB,Jr, Holman WL, Cox JL. Supraventricular conduction abnormalities following cardiac operations. A complication of inadequate atrial preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:105-15.
24. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: a possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. Ann Thorac Surg 1983; 36:437-43.
25. Kolvekar S, D'Souza A, Akhtar P, Reek C, Garratt C, Spyt T. Role of atrial ischaemia in development of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:70-5.
26. Sato S, Yamauchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:297-306.
27. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation 1991;84:III236–44.
28. Kowey PR, Dalessandro DA, Herbertson R, et al. Effectiveness of digitalis with or without acebutolol in preventing atrial arrhythmias after coronary artery surgery. Am J Cardiol 1997;79:1114–7.
29. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ Res 1971;29:437–45.
30. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. Ann Thorac Surg 1995;60:1709–15.
31. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation 2005;111:2881–8.
32. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of post-operative atrial fibrillation. J Surg Res 2006;135:68–75.
33. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. Ann Thorac Surg. 2005;79:1530-5.
34. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA.

Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. Circulation. 2001;104:174-80.
35. Carnes CA, Chung M, Nakayama T et al. Ascorbate attenuates atrial pacing induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. Circ Res, 2001:89: e32-38.
36. Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operations: risks, mechanisms, and treatment. Ann Thorac Surg 2000; 69:300–306.
37. Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, et al. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. Eur Heart J 1991; 12:1107–1111.
38. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. JAMA 1996; 276:300–306.
39. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. Br Heart J. 1972;34:520-525.
40. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001;103:769–77.
41. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients of 90 to 105 years old. Mayo Clin Proc 1988; 63:552–564.
42. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:56-65.
43. Svedjeholm R, Hakanson E. Predictors of atrial fibrillation in patients undergoing surgery for ischemic heart disease. Scand Cardiovasc J 2000;34:516-21.
44. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F et al. Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial fibrillation after Cardiac Surgery. JACC 2006;48:779-86.
45. White HD, Antman EM, Glynn MA et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. Circulation 1984;70:479-84.
46. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 1996;276:300–6.
47. Banach M, Rysz J, Drozdz JA, et al. Risk factors of atrial fibrillation ollowing coronary artery bypass grafting: a preliminary report. Circ J 2006;70:438–41.
48. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004;292:2471–7.
49. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation 2005;112:3247–55.
50. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2007;116:I213–9.
51. Kolvekar S, D'Souza A, Akhtar P, Reek C, Garratt C, Spyt T. Role of atrial ischaemia in development of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:70-5.
52. Pehkonen E, Honkonen E, Mäkynen P, Kataja M, Tarkka M. Stenosis of the right coronary artery and retrograde cardioplegia predispose patients to atrial fibrillation after

coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46:115-20.
53. Abrey JE, Reilly J, Salzano RP, Khachane VB, Jekel JF, Clyne CA. Comparison of frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass. Am J Cardiol 1999; 83:775-6.
54. Allen KB, Matheny RG, Robinson RJ, Heimansohn DA, Shaar CJ. Minimally invasive versus conventional reoperative coronary artery bypass. Ann Thorac Surg 1997 Sep; 64(3):616-22.
55. Ascione R, Caputo M, Calori G et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study. Circulation 2000; 102:1530-1535.
56. Möller H, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel D, Gluud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic rewiev with meta-analyses and trial seguential analyses. Eur Heart J 2008; 29:2601-2616.
57. Mullen JC, Khan N, Weisel RD, et al. Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:558-65.
58. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. Lancet 1994;343:559-63.
59. Fontan F, Madonna F, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, Digerness S. Modifying myocardial management in cardiac surgery: a randomized trial. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:127-36.
60. Butler J, Chong JL, Rocker GM, Pillai R, Westaby S. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a comparison of cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping. Eur J Cardiothorac Surg 1993;7:23-5.
61. Rousou JA, Meeran MK, Engelman RM, et al. Does the type of venous drainage or cardioplegia affect postoperative conduction and atrial arrhythmis? Circulation. 1985; 72:II259-63.
62. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. Circulation 108:668-667,2003.
63. White CM, Caron MF, Kalus JS, Rose H, Song J, Reddy P, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post‐cardiothoracic surgery atrial fibrillation: The atrial fibrillation suppression trial II (AFIST II). Circulation 2003;108(Suppl 1):II200‐6.
64. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997; 96:3542–3548.
65. England MR, Gordon G, Salem M, et al. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. JAMA 1992;268:2395–2402.
66. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac sur ery patients: multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA 1999; 281:2203–2210.
67. Reed GL III, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary-artery bypass surgery: a case–control estimate of the risk from carotid bruits. N Engl J Med 1988;319:1246-50.

68. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2004;43:742-8.
69. Stamou SC, Hill PC, Dangas G et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. Stroke 2001; 32:1508-13.
70. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial ap pendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995;25:452-9.
71. Tamis JE, Steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. Clin Cardiol 2000; 23:155-9.
72. Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1995; 92:II20-4.
73. Lahey SJ, Campos CT, Jennings B, et al. Hospital readmission after cardiac surgery: does "fast track" cardiac surgery result in cost saving or cost shifting? Circulation 1998; 98(suppl):II-35–II-40.
74. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31:2369-2429.
75. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, et al. Rate-control versus conversion strategy in post-operative atrial fibrillation: trial design and pilot study results. Card Electrophysiol Rev 2003;7:178–84.
76. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2008;51:793‑801.
77. Heywood JT. Calcium channel blockers for heart rate control in atrial fibrillation complicated by congestive heart failure. Can J Cardiol 1995;11:823-6.
78. Zarowitz B, Gheorghiade M. Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? Am Heart J. 1992;123:1401‑1403.
79. Coumel P. Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fi brillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF, eds. Atrialfibrilla tion: mechanisms and therapeutic strategies. Armonk, N.Y.: Futura Publishing, 1994:171-85.
80. Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, et al. Dispersion of refracto riness and atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF, eds. Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies. Armonk, N.Y.: Futura Publishing, 1994:81-107.
81. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol 1998;81:594–8.
82. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB; AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM study). Am J Cardiol 2007;100:247-52.
83. Hagues VE, Van Gelder IC, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. Card Electrophysiol Rev 2003;7:118-21.
84. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of RACE study Am Heart J 2009;158:785-90.
85. Delle Karth G, Schillinger M, Geppert A, Haumer M, Gwechenberger M, Meyer B, et al.

Ibutilide for rapid conversion of atrial fibrillation or flutter in mixed critically ill patient population. Wien Klim Wochenschr 2005;117:92-7.
86. Vanderlugt JT, Mattioni T, Denker S, Torchiana D,Ahern T,Wakefield LK, et al. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. Circulation 1999;100:369-75.
87. Di Biasi P, Scrofani R, Paje A, Cappiello E, Mangini A, Santoli C. Intravenous amiodarone versus propafenone for atrial fibrillation and flutter after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:587-91.
88. Larbuisson R, Venneman I, Stiels B. The efficacy and safety of intravenous propafenone versus amiodarone in the conversion of atrial fibrillation or flutter after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:229-34.
89. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL et al. A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac.Surg. 1994;8:194-8.
90. McAlister HF, Luke RA, Whitlock RM, Smith WM. Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:911-8.
91. Piccini JP, Hasselblad V, Petersen ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1089-95.

92. Campbell TJ, Gavaghan TP, Morgan JJ. Intravenous sotalol for the treatment of atrial fibrillation and flutter after cardiopulmonary bypass: comparison with disopyramide and digoxin in a randomised trial. Br Heart J 1985;54:86-90.
93. Wafa SS, Ward DE, Parker DJ, Camm AJ. Efficacy of flecainide acetate for atrial arrhythmias following coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989;63:1058-64.
94. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 1997;336:1429-34.
95. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:1956–63.
96. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. Ann Thorac Surg 2003;75:472–8.
97. Hogue CW Jr., Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. Circulation 1999;100:642–7.
98. Meurin P, Weber H, Renaud N, et al. Evolution of the post-operative pericardial effusion after day 15. Chest 2004;125:2182–7.
99. Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD, Maisel W, Wharton JM. Anticoagulation: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest 2005;128:24S–7S.
100. 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: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. Am Heart J 2003;145:226–32.
101. Coleman CI, Perkerson KA, Gillespie EL, et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. Ann

Pharmacother 2004;38:2012–6.
102. Ferguson TB Jr., Coombs LP, Peterson ED. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. JAMA 2002;287:2221–7.
103. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta- analysis. Circulation2002;106:75–80.
104. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 2006;27:2846–57.
105. Jideus, L.; Blomstrom, P.; Nilsson, L.; Stridsberg, M.; Hansell, P. & Blomström-Lundqvist, C. (2000). Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. Annals of Thoracic Surgery, Vol.69, pp. 1064-9, ISSN 0003-4975.
106. Kalman, J.; Munawar, M.; Howes, L.; Louis, W.; Buxton, B.; Gutteridge, G. & Tonkin, A. (1995). Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. The Annals of Thoracic Surgery,Vol.52, pp. 529-533, ISSN 0003-4975.
107. Lertsburapa, K.; White, C.; Kluger, J.; Faheem, O.; Hammond, J. & Coleman, C. (2008). Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol.135, pp. 405-411, ISSN 0022-5223.
108. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:1154-1157.
109. Halonen, J.; Hakala, T.; Auvinen, T., Karjalainen, J.; Turpeinen, A.; Uusaro, A.; Halonen, P.; Hartikainen, J. & Hippelaeinen, M. (2006). Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation, Vol.114, pp. 1-4, ISSN 0009-7322.
110. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC, Jr, Priori SG. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;123:e269-367.
111. Nystrom U, Edvardsson N, Berggren H, Pizzarelli GP, Radegran K. Oral sotalol reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1993;41:34–7.
112. Mitchell LB. Prophylactic therapy to prevent atrial arrhythmias after cardiac surgery. Curr Opin Cardiol 2007;22:18-24.
113. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. Biochem Pharmacol 1976;25:131–4.
114. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. N Engl J Med 1997;337:1785–91.
115. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intrave-nous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. J Am Coll Cardiol 1999;34:343–7.
116. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amio-darone for the

Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:3093–100.
117. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. Pharmacotherapy2007;27:360–368.
118. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 2006;63:829–37.
119. Wijeysundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2003;41:1496–505.
120. Satur CM. Magnesium and cardiac surgery. Ann R Coll Surg Engl 1997;79:349–54.
121. Vyvyan HA, Mayne PN, Cutfield GR. Magnesium flux and cardiac surgery. A study of the relationship between magnesium exchange, serum magnesium levels and post-operative arrhythmias. Anaesthesia 1994;49:245–9.
122. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. Heart 2005;91:618–23.
123. Johnson LW, Dickstein RA, Fruehan CT, et al. Prophylactic digitalization for coronary artery bypass surgery. Circulation 1976;53:819-22.
124. Weiner B, Rheinlander HF, Decker EL, Cleveland RJ. Digoxin prophylaxis following coronary artery bypass surgery. Clin Pharm 1986;5:55-8.
125. Tyras DH, Stothert JC Jr, Kaiser GC, Barner HB, Codd JE, Willman VL. Supraventricu- lar tachyarrhythmias after myocardial revascularization: A randomized trial of prophyl- actic digitalization. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;77:310-4.
126. 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;22:397-401.
127. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by N-3 poly-unsaturated fatty acids. Mol Cell Biochem 2000;206:33–41.
128. Sarrazin JF, Comeau G, Daleau P, et al. Reduced incidence of vagally-induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by N-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. J Am Coll Cardiol 2007;50:1505–12.
129. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. Circulation 2004;110:368–73.
130. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:1723–8.
131. Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Prev Cardiol 2004;7:13-8.
132. Horbach SJ, Lopes RD, da C Guaragna JC, Martini F, Mehta RH, Petracco JB, Bodanese LC, Filho AC, Cirenza C, de Paola AA; NAFARM Investigators. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. Am J Med 2011;124:1036-1042.

133. Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:1562–7.
134. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose–response meta-analysis. Circulation 2009;119:1853-1866.
135. Ozaydin, M.; Peker, O.; Erdogan, D.; Kapan, S.; Turker, Y.; Varol, E.; Ozguner, F.; Dogan, A. & Ibrisim, E. (2008b). N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. EuropeanHeart Journal, Vol.29, pp. 625-631, ISSN 1522-9645.
136. El-Hamamsy, I.; Stevens, L.; Carrier, M.; Pellerin, M.; Bouchard, D.; Demers, P.; Cartier, R.; Page, P. & Perrault, L. (2007). Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery:a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol.133, No.1, pp. 7-12, ISSN 0022-5223.
137. Baker, W.; Anglade, M.; Baker, E.; White, C.; Kluger, J. & Coleman, C. (2009). Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. European Journal of Cardiothoracic Surgery, Vol.35, pp. 521-527, ISSN 1873- 734X.
138. Wang, G.; Bainbridge, D.; Martin, J. & Cheng, D.N-acetylcysteine in cardiac surgery: do the benefits outweight the risks? A meta-analytic reappraisal. (2011). Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol.25, No.2, pp. 268-275, ISSN 1532-8422.
139. Carnes, C.; Ching, M.; Nakayama, T.; Nakayama, H.; Baliga, R.; Piao, S.; Kanderian, A.; Pavia, S.; Hamlin, R.; McCarthy, P.; Bauer, J. & Van Wagoner, D. (2001). Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. Circulation Research, Vol.89, pp. e32-38, ISSN 0009-7330.
140. Eslami, M.; Badkoubeh, R.; Mousavi, M.; Radmehr, H.; Salehi, M.; Tavakoli, N. & Avadi, M. (2007). Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers. Texas Heart Institute Journal, Vol.34, pp. 268-274, ISSN 0730-2347.
141. Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, et al. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. Am J Cardiol 1996; 78:975–979.
142. Laub GW, Janeira L, Muralidharan S, et al. Prophylactic procainamide for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 1993; 21:1474-1478.
143. McCarty RJ, Jahnke EJ, Walker WJ. Ineffectiveness of quinidine in preventing atrial fibrillation following mitral valvotomy. Circulation 1966; 34:792–794.
144. Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K, et al. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996; 61:1323–1327.
145. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:1128-1134.
146. Kowey PR, Yannicelli D, Amsterdam E; COPPA-II Investigators. Effectiveness of oral propafenone for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2004;94:663-665.
147. Merrick AF, Odom NJ, Keenan DJ, Grotte GJ. Comparison of propafenone to atenolol for the prophylaxis of postcardiotomy supraventricular tachyarrhythmias: a prospective

trial. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:146-149.
148. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. Heart 2004;90:129–33.
149. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. J Cardio-vasc Electrophysiol 1996;7:833–42.
150. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999;99:2553-8.
151. Prakash A, Delfaut P, Krol RB, Saksena S. Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998;82:1197–204.
152. Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Weiss R, Augostini R. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. J Cardiovasc Electro-physiol 2003;14:127–32.
153. Fan K, Lee KL, Chiu CS, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Circulation 2000; 102:755–60.
154. Chung MK. Proarrhythmic effects of post-operative pacing intended to prevent atrial fibrillation: evidence from a clinical trial. Card Electrophysiol Rev 2003;7:143–6.
155. Mulay A, Kirk AJ, Angelini GD, Wisheart JD, Hutter JA. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of supra-ventricular arrhythmias following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 9:150-2.
156. Kuralay E, Ozal E, Demirkili U, Tatar H. Effect of posterior pericardiotomy on postoperative supraventricular arrhythmias and late pericardial effusion (posterior pericardiotomy). J.Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:492-5.
157. Farsak B, Gunaydin S, Tokmakoglu H, Kandemir O, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of supra-ventricular arrhythmias and pericardial effusion after coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:278-81.
158. Asimakopoulos G, Della Santa R, Taggart DP. Effects of posterior pericardiotomy on the incidence of atrial fibrillation and chest drainage after coronary revascularization: a prospective randomised trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113:797–9.
159. Enc, Y.; Ketenci, B.; Ozsoy, D.; Camur, G.; Kayacioglu, I.; Terzi,S. & Cicek, S. (2004). Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on- pump and off-pump? European Journal of Cardiothoracic Surgery, Vol.26, pp. 1129-1133, ISSN 1010-7940.
160. Ascione R, Caputo M, Calori G, et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study. Circulation 2000; 102:1530-1535.
161. Pattison CW, Dimitri WR, Williams BT. Dysrhythmias fol lowing coronary artery surgery: a comparison between cold cardioplegic and intermittent ischaemic arrest (32 °C) with the effect of right coronary endarterectomy. J Cardiovasc Surg 1988; 29:601–605.
162. O Connell JB, Wallis D, Johnson SA, et al. Transient bundle branch block following use of hypothermic cardioplegia in coronary artery bypass surgery: high incidence without peri-operative myocardial infarction. Am Heart J 1982; 103:85–91.
163. Baerman JM, Kirsh MM, de Buitleir M, et al. Natural history and determinants of conduction defects following coronary artery surgery. Ann Thorac Surg 1987; 44:150–153.

164. Flack JE III, Hafer J, Engelman RM, et al.Effect of normothermic blood cardioplegia on postoperative conduc-tion abnormalities and supraventricular arrhythmias. Circulation 1992; 86(suppl):II-385–II-392.
165. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Albers-Schonberg G, Hensens O, Hirshfield J Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980; 77:3957–3961. [PubMed: 6933445].
166. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein.Circulation. 1999;100:230–235.
167. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction.Circulation. 2002;106:1447–1452.
168. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, Ciabattoni G, Febo F, Di Ienno S, *et al*. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: Role of nitric oxide. J Investig Med 2000;48:183-9.
169. Katoh M, Kurosawa Y, Tanaka K, Watanabe A, Doi H, Narita H. Fluvastatin inhibits O2- and ICAM-1 levels in a rat model with aortic remodeling nduced by pressure overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:655-60**.**
170. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflam-mation.Circ Res. 2001;89:763–771.
171. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, Hoffmeyer M, Rimmer DM, Trocha SD, *et al*. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in Apo E deficient mice. Circulation 2001; 103: 2598-603**.**
172. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, *et al*. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. Hypertension 2001;37:1450-7.
173. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, et al. Atorvastatin up-regulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke 2000;31:2442–2449.
174. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol 2000;35:1–10**.**
175. Sander M, Hansen PG, Victor RG. Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide. Hypertension 1995;26:691-5.
176. Hernandez-Perera O, Ferez-Sala D, Navarvo-Antolin J, Sanchez Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, *et al*. Effects of the 3-hydroxy- 3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1998;101:2711-9.
177. Glorisos N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia PP, *et al*. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. Hypertension 1999;34:1281-6.
178. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. Biochem Biophys

Acta 1993;1165:335-8.
179. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, *et al*. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. Circulation 2001;103:276-83.
180. Patti G, Chello M, Candura D et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation 2006;114:1455-61.
181. Ozaydin M, Dogan A, Varol E et al. Statin use before by-pass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation. Cardiology 2007;107:117-21.
182. Mariscalco G, Lorusso R, Klersy C et al. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. Ann Thorac Surg 2007;84:1158-64.
183. Vrani SS, Nambi V, Razavi M et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Am J Heart 2008 jun;155(6):e53.
184. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
185. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. Ann Pharmacother. 2001; 35: 908–917.
186. Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A, Alfano G, Genovese J, Covino E, et al.Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: a randomized control study. Journal of cardiovascular pharmacology 2010;55(1):30–8.
187. Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agro F, et al.Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. Critical care medicine 2006;34(3):660–7.