

## 胺碘酮在预防冠状动脉旁路移植术后房颤中的作用研究

韩庆奇,徐志云,张宝仁,黄盛东,邹良建,徐激斌,韩林,赵铁军,何斌,沈美芳

(第二军医大学长海医院胸心外科,上海 200433)

**[摘要]** **目的:**评价胺碘酮在预防冠状动脉旁路移植(CABG)术后房颤(AF)中的作用。**方法:**184例常规体外循环(CPB)下CABG患者随机分成实验组和对照组,每组内部又分成60岁以下组和60岁及以上组,实验组术后给予常规药物+胺碘酮,对照组术后给予常规药物+安慰剂。**结果:**对照组术后AF总发生率明显高于实验组(32.2% vs 6.4%,  $P < 0.01$ , OR=7.0)。对于60岁以下组,实验组和对照组之间术后AF的发生率无统计学意义,而对于60岁及以上组则存在统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。实验组内部60岁以下组和60岁及以上组之间的AF发生率无统计学意义,而对照组内部60岁以下组和60岁及以上组之间的AF发生率则存在统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**胺碘酮可以有效预防CABG术后房颤的发生,尤其对于60岁及以上的患者效果更加明显。我们推荐对于60岁及以上的患者,CABG术后应积极应用胺碘酮预防AF的发生。

**[关键词]** 胺碘酮;冠状动脉旁路移植;心房颤动

**[中图分类号]** R 654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)09-0973-04

### Amiodarone in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting

HAN Qing-qi, XU Zhi-yun, ZHANG Bao-ren, HUANG Sheng-dong, ZOU Liang-jian, XU Ji-bin, HAN Lin, ZHAO Tie-jun, HE Bin, SHEN Mei-fang (Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To evaluate the role of amiodarone in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods:** Totally 184 patients receiving CABG under cardiopulmonary bypass (CPB) were randomly divided into amiodarone group ( $n=94$ ) and placebo group ( $n=90$ ), and patients in each group were further divided into  $\geq 60$  years and  $< 60$  years subgroups. Patients in amiodarone group received routine drugs + amiodarone and those in placebo group received routine drugs + placebo. **Results:** The overall incidence of postoperative AF (paroxysmal and persistent) was significantly higher in the placebo group compared with the amiodarone group (32.2% vs 6.4%,  $P < 0.01$ , OR=7.0). The incidences of postoperative AF were similar in patients aged  $< 60$  years between the placebo group and the amiodarone group, but were significantly different in patients aged  $\geq 60$  ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The postoperative AF incidence was significantly different between 2 age subgroups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) in the placebo group, but not in amiodarone group. **Conclusion:** Amiodarone can effectively prevent post-operative AF, especially for patients aged  $\geq 60$  years, so amiodarone should be recommended to patients receiving CABG who aged  $\geq 60$  years.

**[KEY WORDS]** amiodarone; coronary artery bypass; atrial fibrillation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(8):973-976]

心房颤动(AF,房颤)是冠状动脉旁路移植(CABG)术后最常见的心律失常并发症,其发生率可高达50%<sup>[1]</sup>。这不但增加患者的住院时间及医疗费用,而且可能影响其远期预后,研究表明,这类患者的中风、慢性心力衰竭、术后心肌梗死、室性心律失常发生率和永久起搏器植入率较窦性心律患者明显增加,从而导致病残率及病死率的上升<sup>[2]</sup>。因此,如何预防CABG术后AF的发生是临床心脏科医生面临的一个难题。大量研究提示,胺碘酮可能在预防CABG术后AF中发挥重要作用<sup>[3,4]</sup>,但国内尚未见随机、双盲、前瞻性的研究,本实验预期在这方面作一些有益的探讨。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 2003年3月至2005年10月在我科行CABG手术且符合入选标准的患者184例,男106例,女78例,年龄42~85(62.3±6.1)岁,所有手术均由同一主刀医生、麻醉师及体外循环灌注师完成,术前均签署实验知情同意书。

术前入选标准:(1)均为冠心病心绞痛患者,无心肌梗死病史,ECG无病理性Q波;(2)心功能

**[作者简介]** 韩庆奇,博士生。

E-mail: h18137613@yahoo.com.cn

\* Corresponding author. E-mail: zhiyunx@hotmail.com

(NYHA)Ⅲ级以上或 LVEF $>40\%$ ; (3)无 COPD 病史; (4)无胺碘酮使用禁忌症(如对胺碘酮过敏、甲状腺功能异常或有既往病史、Ⅱ或Ⅲ°房室传导阻滞、窦性心动过缓等); (5)目前或既往无心律失常病史; (6)既往无心脏手术史; (7)术前无特殊药物应用史。

实验前入选标准(术后 12 h 内完成评价): (1)均在中度低温体外循环(CPB)下行择期 CABG,无同期其他伴随手术,全部选用自体大隐静脉和(或)左侧内乳动脉作为旁路移植植物; (2)窦性心率,大于 70 次/min; (3)酸碱度及电解质均在正常范围之内,尤其血清钾保持在 3.5~5.0 mmol/L 范围内; (4)血流动力学稳定(SBP $>100$  mmHg, PCWP $<15$  mmHg, CI $>2.5$  L $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$ , LVSWI $>35$  g $\cdot$ M/m $^2$ , 1 mmHg=0.133 kPa); (5)除了持续深静脉输液泵维持 $<3$   $\mu$ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 的多巴胺外,无其他强心药物支持; (6)术后需要植入 IABP、出现其他重要脏器功能不全或出现室性心律失常而需要应用抗心律失常药物者除外。

1.2 给药方法 所有入选患者随机分成实验组和对照组,每组内部又分成 60 岁以下组和 60 岁及以上组。实验组:共 94 例,男 55,女 39,年龄 44~85 (63.1 $\pm$ 5.4)岁,其中 60 岁以下组 41 例,60 岁及以上组 53 例;对照组:共 90 例,男 51,女 39,年龄 42~85 (62.6 $\pm$ 6.8)岁,其中 60 岁以下组 38 例,60 岁及以上组 52 例。两组患者在年龄、性别比例、心绞痛分级、心功能分级、病变支数、LVEF、左房内径、伴随疾病(糖尿病、高血压病及高血脂症)、术前用药情况、CPB 时间及温度、主动脉阻断时间、移植支数、术中及术后失血量和术后血管活性药物应用等方面均无明显差异。对照组术后给予常规药物(肠溶阿司匹林:100 mg,1 次/d;单硝酸异山梨醇酯:50 mg,1 次/d;酒石酸美托洛尔:25 mg,2 次/d;糖尿病患者均采用静脉或皮下注射胰岛素控制血糖;高血脂症患者均采用口服他汀类药物降血脂,高血压患者均采用口服 ACEI 类药物控制血压)和安慰剂,实验组除给予常规药物外,于术后第 12 小时开始给予胺碘酮(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产),方法如下:首先给负荷量(5 mg/kg,30 min),接着给维持量(1 mg/min,8 h),接着维持量减半(0.5 mg/min,维持到术后第 72 小时停止),并于静脉停药前 12 h 开始口服胺碘酮(200 mg,1 次/12 h),维持到术后第 7 天,术后第 2 周开始,口服剂量减半(200 mg,1 次/24 h),术后第 14 天停药。此外,所有患者术后前 3 d 每天均静脉补充硫酸镁 5 g。实验

期间,若非必要,不再进行药物或非药物处理。

1.3 观察方法和指标及判断标准 术后第 1 周内进行 24 h 不间断心电图监测,第 2 周每 12 h 进行一次 12 导联心电图检查,每 4 h 进行一次症状询问及心脏听诊,第 3 周至术后第 30 天每 24 h 进行一次 12 导联心电图检查及心脏听诊,每 12 h 进行一次症状询问,若发生 AF 则重新进行 24 h 不间断心电图监测(24 h 内无新发 AF 则停止监测)。用药前及停药后第 1 天每个患者均抽取右臂静脉血进行肝功能、肾脏功能、甲状腺功能、凝血功能检测,组间进行比较。

CABG 术后 AF 的判断标准:心脏听诊呈房颤心律(不管有无房颤症状)大于 15 min,或心电图提示一次房颤发作大于 15 min,或每次发作不足 15 min 但 24 h 内超过 2 次,或持续性房颤。实验终点为术后第 30 天。

1.4 统计学处理 采用 *t* 检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

所有入选患者均顺利完成实验,无死亡,无实验期间提出异议或拒绝者,无因严重不良反应或不能耐受而中途退出者。其中实验组 14 例(发生率 14.9%),对照组 12 例(发生率 13.3%)发生不良反应,均为轻微胃肠道反应,均未发生低血压、窦性心动过缓、房室传导阻滞、室性心律失常等严重不良反应。组间不良反应发生率无统计学意义。用药前后实验组与对照组肝功能、肾脏功能、甲状腺功能、凝血功能检查结果均无统计学意义。

两组患者术后 AF 发生情况:对照组共有 29 例术后发生 AF(持续性 11 例,阵发性 18 例),60 岁以下组 11 例(持续性 1 例,阵发性 10 例),60 岁及以上组 18 例(持续性 3 例,阵发性 15 例)。实验组共有 6 例术后发生 AF,均为阵发性 AF,其中 60 岁以下组 1 例(48 岁男性糖尿病患者),60 岁及以上组 5 例。两组患者比较,总 AF 发生率之间存在有明显的统计学意义(32.2% vs 6.4%,  $P<0.01$ , OR=7.0)。60 岁以下组无论持续性 AF、阵发性 AF 还是两者合计均无统计学意义,60 岁及以上组以及两组总的发生率,无论持续性 AF、阵发性 AF 还是两者合计均存在有明显的统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。实验组内部 60 岁以下组与 60 岁及以上组之间无论持续性 AF、阵发性 AF 还是两者合计均无统计学意义,对照组中 60 岁以下组与 60 岁及以上组之间无论持续性 AF、阵发性 AF 还是两者合计均存在有明显的统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。无

论组内还是组间,性别之间比较均无统计学意义。 两组患者术后 AF 发生率见表 1。

表 1 两组患者术后 AF 发生率  
Tab 1 Postoperative AF incidences in 2 groups

Item	Amiodarone group (n=94)			Control group (n=90)		
	<60 years (n=41)	≥60 years (n=53)	Total	<60 years (n=38)	≥60 years (n=52)	Total
	Persistent AF	0	0**	0**	2.6 $\Delta$	19.2
Paroxysmal AF	2.4	9.4*	6.4**	7.9 $\Delta$	28.8	20.0
Total	2.4	9.4**	6.4**	10.5 $\Delta\Delta$	48.1	32.2

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs  $\geq 60$  years

### 3 讨论

AF 是 CABG 术后最常见的心律失常并发症,其发生率各家报道不一(20%~50%<sup>[1]</sup>),近年来的大规模研究显示大约在 30% 上下<sup>[5]</sup>,本实验结果与之基本相符。AF 可以在 CABG 术后任何时段内(一般认为发生在术后 1 个月内者为手术并发症),绝大部分发生在术后 1 周以内,高峰期出现在术后 2~4 d<sup>[2]</sup>。一般认为,CABG 术后 AF 的电生理变化与非术后性 AF 是一致的,均是由于心房肌不应期离散导致多源连续折返而造成的<sup>[6]</sup>,但其确切的发病机理目前尚不清楚,推测可能是多种因素共同作用的结果<sup>[7]</sup>。曾有一种被普遍认同的观点是:CABG 术后患者交感神经张力增加,导致自主神经功能失衡。但这种观点至少不能解释以下 3 种情况:(1)为什么接受同类手术,有些患者发生 AF 而其他患者仍保持窦性心律;(2)交感神经张力高峰期在术后 24 h,而 AF 发生的高峰期却在术后 2~4 d;(3)应用  $\beta$ -受体阻滞剂并不能完全预防 AF 的发生<sup>[6]</sup>。鉴于此,人们又在分子和基因水平对 CABG 术后 AF 进行了广泛的研究,Brundel 等<sup>[8]</sup>发现,持续性 AF 患者 L 型钙通道的 mRNA 及蛋白表达均显著下调了,而阵发性房颤患者仅在蛋白水平有明显减少。钾通道也出现了类似的变化,5 种钾通道(KV413、KV115、HERG、MinK、Kir311)的 mRNA 和蛋白表达在持续性 AF 患者中都明显下调,而阵发性 AF 患者仅在蛋白水平显著下降。目前研究表明:至少 minK38<sup>[9]</sup>、KCNQ1<sup>[10]</sup>、hKChIP<sub>2</sub><sup>[11]</sup>、ACE(表型 II)<sup>[12]</sup>、LaminA/C<sup>[13]</sup>等基因与房颤的发生和维持有关。目前,基础方面的研究起步时间不长,各家报道结果亦不尽一致,需要更深一步的研究。有的学者通过大量的观察和研究,总结出一些 CABG 术后发生 AF 的易感因素,但除了年龄(>60 岁)得

到公认以外,其他如性别(男性)、有 AF 既往史、高血压、COPD、地高辛应用史等都存在异议<sup>[7]</sup>。本实验也显示,60 岁及以上患者 CABG 术后 AF 的发生率明显高于 60 岁以下患者。

目前,尚无有效的方法预防 CABG 术后 AF 的发生。2005 年美国胸科医师学会公布了其关于心脏术后房颤的预防和处理指南<sup>[14]</sup>,在药物预防一章中指出: $\beta$ -阻滞剂(推荐级别:A,证据级别:良,受益程度:确实)、Sotalol(推荐级别:B,证据级别:优,受益程度:中)和胺碘酮(推荐级别:B,证据级别:优,受益程度:中)。3 种药物具有明确的预防作用。尤其胺碘酮以其独特的药理学特性而备受关注,近年来,国外关于胺碘酮的临床研究非常之多,而国内则相对较少。

胺碘酮是一个相对比较古老的抗心律失常药物,但近几年对其药理学与药代学又有了崭新的认识<sup>[15]</sup>,其基本电生理作用及机制如下:胺碘酮属于 III 类抗心律失常药物,主要延长心肌动作电位时限和有效不应期,减慢心率和传导速度。心电图表现为 RR 间期、PR 间期和 QT 间期延长。其药理作用具有多样性:基本作用为非选择性阻滞钾通道,以阻滞延迟整流钾电流( $I_{Kc}$ 、 $I_{Ks}$ 、 $I_{Kur}$ 、 $I_{K1}$ ),延长 2 相平台期和动作电位时限。此外,胺碘酮尚具有阻滞  $I_{Na}$ (近似  $I_b$  类抗心律失常药物)和  $I_{Ca-L}$ (近似 IV 类抗心律失常药物)的作用,并且可以非竞争性抑制  $\alpha$ 、 $\beta$  肾上腺素受体。因此,尽管胺碘酮通常被归入 III 类抗心律失常药物,但它具备了所有类型抗心律失常药物的电生理作用。胺碘酮药理作用的最大特点是不同的给药方法产生不同的效应,静脉给药(急性作用)早期表现为 I、II、IV 类抗心律失常药物的作用,主要抑制钠通道、钙通道和钾通道( $I_{Kr}$ 、 $I_{KAch}$ 、 $I_{Kur}$ ),III 类抗心律失常药物的作用出现比较晚。口服给药(慢性作用)主要抑制钾通道( $I_{Ks}$ 、 $I_{to}$ ),基本不出现

I类抗心律失常药物作用,主要延长心房心室动作电位时限和有效不应期,同时降低交感神经( $\alpha$ 、 $\beta$ )受体密度。基于这些药理学与药代学的崭新认识,近几年胺碘酮的给药途径发生了显著变化,提倡采用负荷量与维持量相结合的给药方法,本研究亦采用了该种给药方法。

从本实验的结果来看,胺碘酮对60岁及以上患者CABG术后AF的发生有明确的预防作用,而对60岁以下患者则效果不明显,其中可能的原因是本实验入选标准相对比较严格,样本量较小,显著性可能没有表现出来。因此,我们推荐:对于60岁及以上患者,CABG术后应该积极应用胺碘酮,以期降低AF的发生率,从而降低中风、慢性心力衰竭、术后心肌梗死、室性心律失常发生率和永久起搏器植入率,改善远期预后。而对于60岁以下患者则不推荐使用,原因是60岁以下患者其CABG术后AF发生率本身比较低,即使发生也以阵发性AF为主,恢复窦性心律相对比较容易。同时也希望有人进行更大样本的研究,给出更有说服力的结果。

#### [参考文献]

- [1] Samuels LE, Holmes EC, Samuels FL. Selective use of amiodarone and early cardioversion for postoperative atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79:113-116.
- [2] Jayam VK, Flaker GC, Jones JW. Atrial fibrillation after coronary bypass: etiology and pharmacologic prevention[J]. *Cardiovasc Surg*, 2002, 10:351-358.
- [3] Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, et al. Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125:1420-1425.
- [4] Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery[J]. *New Engl J Med*, 1997, 337:1785-1791.
- [5] Kim MH, Deeb M, Morady F, et al. Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (The Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Study [PACS2]) [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87:881-885.
- [6] Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69:300-306.
- [7] Amar D, Shi W, Hogue CW Jr, et al. Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:1248-1253.
- [8] Brundel BJ, van-Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103: 684-690.
- [9] Lai LP, Su MJ, Yeh HM, et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2002, 144:485-490.
- [10] Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation[J]. *Science*, 2003, 299: 251-254.
- [11] Decher N, Uyguner O, Schere CR, et al. hKChIP<sub>2</sub> is a functional modifier of hKv<sub>4.3</sub> potassium channels: cloning and expression of a short hKChIP<sub>2</sub> splice variant[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 52: 255-264.
- [12] Ogimoto A, Hamada M, Nakura J, et al. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Hum Genet*, 2002, 47: 184-189.
- [13] Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophysyndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene [J]. *Am J Med*, 2002, 112: 549-555.
- [14] McKeown PP, Gutterman D, American College of Chest Physicians. Executive summary: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *Chest*, 2005, 128(2 Suppl):1S-5S.
- [15] Shingawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, et al. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone[J]. *Circulation*, 2003, 107:1440-1446.

[收稿日期] 2006-01-30

[修回日期] 2006-06-23

[本文编辑] 李丹阳

## 《现代营养与食品安全学》已出版

本书由郭俊生教授主编,主要阐述了现代营养与食品安全学的基本概念与应用技术,反映了营养与食品安全学的最新研究成果与进展。主要供医学院校营养与食品专业研究生使用,也可作为营养与食品卫生安全专业领域工作人员的参考书。

由第二军医大学出版社出版、发行,ISBN 7-81060-599-3,定价 59.00 元。

订购电话:021-65493093,地址:上海市翔殷路 800 号 第二军医大学出版社发行科,邮编 200433