

Koroner ByPass Cerrahisi Sonrası Görülen Atrial Fibrilasyonu Önlemede Digoksin + Metoprolol Profilaksisi

Hilmi TOKMAKOĞLU*, Tevfik TEZCANER*, Cem YORGANCIOĞLU*, Zeki ÇATAV*, Oğuz MOLDİBİ*, Kaya SÜZER**, Yaman ZORLUTUNA**

* Kalp ve Damar Cerrahisi Uzm., Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Bayındır Tıp Merkezi

** Toraks Kalp ve Damar Cerrahisi Uzm., Klinik Şefi, Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Bayındır Tıp Merkezi

Koroner bypass cerrahisi sonrası görülen atrial fibrilasyonun önlenmesinde digoksin + metoprolol profilaksisinin etkinliği araştırılmıştır.

1998 yılı içinde elektif koroner bypass uygulanan 163 olgu 2 gruba ayrıldı. Grup A'da olan 75 olguya preoperatif dönemde 100 mg/gün metoprolol, postoperatif 0. günde digoksin 0.5 mg, 2 x 1, IV ve daha sonraki günlerde digoksin 0.25 mg/gün ve metoprolol 100 mg/gün verildi. Kontrol grubu olan Grup B'de olan 88 olguya ise bu ilaçlar uygulanmadı. Preoperatif karakteristikler ve operasyon bulguları yönünden iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Erken postoperatif dönemde Grup A'da 11 olguda (%14.6), Grup B'de ise 28 olguda (%31.8) atrial fibrilasyon belirlenmiştir. Atrial fibrilasyon gelişen tüm olgular medikal veya kardiyoversiyon yöntemleri ile normal sinüs ritmine döndürülmüşlerdir. Atrial fibrilasyon gelişmesi yönünden iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Koroner bypass cerrahisi sonrası postoperatif atrial fibrilasyonun önlenmesinde digoksin + metoprolol profilaksisi etkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: koroner arter bypass cerrahisi, atrial fibrilasyon, digoksin metoprolol

GKDC Dergisi 1998; 6: 451-456

Prophylaxis of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery With Digoxin + Metoprolol

In this study, effectiveness of digoxin + metoprolol for prophylaxis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery was investigated.

One hundred and sixty three cases who underwent elective coronary bypass surgery has been performed in 1998, were divided into 2 groups. Metoprolol 100 mg/day preoperatively, digoxin 0.5 mg, 2 x 1, IV at day 0 postoperatively, and digoxin 0.25 mg/day and metoprolol 100 mg/day after the first day of operation was administered In Group A (no: 75). These drugs were not given to 88 patients that constituted the control group (Group B). There were no statically significant difference between the groups in relation to preoperative characteristics or operative findings.

Atrial fibrillation was detected in 11 cases from Group A (14.6%), and in 28 cases from Group B (31.8%) in the early postoperative period. Normal sinus rhythm was restored in all by medical drug therapy or cardioversion. The difference between the groups related to atrial fibrillation was statistically significant ($p<0.05$).

Prophylaxis with digoxin + metoprolol was found to be effective in preventing postcoronary bypass surgery atrial fibrillation.

Key words: Coronary artery bypass surgery, atrial fibrillation, digoxin, metoprolol

Giriş

Atrial fibrilasyon (AF) koroner bypass (CABG) sonrası sık görülen bir komplikasyon olup, insidansı %5-50 arasında olabilmektedir (1,2).

Atrial fibrilasyon genelde selim bir komplikasyon olsa da, subjektif olarak huzursuzluk ve anksiyete, tromboemboli, hipotansiyon, kalp

yetmezliği (1,2,3) ve hastane yatış süresinde uzama gibi sonuçlara neden olabilmektedir (4,5). Çeşitli antiaritmik ilaçlar örn; digoksin (5,6), beta adrenerejik reseptör blokerleri (5,7), kalsium antagonistleri (8,9), kinidin (5), propafenon (10) ve amiodaron (11,12) AF tedavisinde veya prolaksisinde kullanılmış ilaçlardır. Bu çalışmanın amacı postoperatif AF proflaksisinde digoksin + metoprolol kombinasyonunun etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metot

1998 yılı içinde elektif koroner bypass uygulanan 163 olgu 2 gruba ayrıldı. Grup A'da 75 olguya preoperatif dönemde 100 mg/gün metoprolol, postoperatif 0. günde digoksin 0.5 mg i.v ve postoperatif 1. günde digoksin 0.25 mg 1x1 ve metoprolol 100 mg/gün verildi. Bu uygulama hasta taburcu olana dek devam etti ve hastaların 1. aydaki ilk kontrollerinde bu medikasyona son verildi. Grup B'de ise 88 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi. Preoperatif karakteristikler, anjiyografik veriler ve operasyon verileri Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'de görülmektedir. Anjiyografik verilerde yer alan ventrikül performans skoru (VPS) sol ventrikülografide 7 segmentin duvar hareketlerinin puanlamasının toplamı olan bir skorlamadır ve normal: 1, hipokinezi: 2, akinezi: 3, diskinezi: 4, anevrizma: 5 olarak kabul edilmiştir. Postoperatif dönemde yoğun bakımda kalan olgular ritim yönünden sürekli monitörize edildi. Servise alındıktan sonra 1. gün saat başı, 2. gün 2 saatte bir, 3. gün 4 saatte bir ve sonraki günler 6 saatte bir ritim takibi yapıldı. Postoperatif dönemde AF gelişen olgularda her iki grupta da kliniğimizin AF tedavi protokolü uygulanmıştır. Buna göre Grup A'da digoksin ve beta bloker kesildikten sonra iki grupta öncelikle intravenöz propafenon uygulanmış, 2 saat içinde normal sinus ritmine dönmeyen olgularda intravenöz amiodaron başlanmış, 24 saat içinde yine cevap alınamazsa elektriksel kardiyoversiyon uygulanmıştır.

Hasta seçimi yapılırken, önceden AF hikayesi, semptomatik periferik arter hastalığı, ileti defekti (atrioventriküler nodal ritm vb.), sol ventrikül anevrizması, ileri derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar her iki grupta da çalışma dışı tutuldu. Bunlara ek olarak perioperatif veya postoperatif dönemde pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Grup A'da gelişen asistol ve hipoksi nedeni ile uygulanan medikasyonun kesilmesini gerektiren 4 olgu çalışma grubundan çıkarıldı.

Cerrahi Teknik: Her iki grupta da aynı standart cerrahi teknik uygulandı. Kardiyopulmoner bypass (CPB) asendan aorta ve sağ atriyum kanülasyonu ile sağlandı. Orta derecede hemodilüsyon (hematokrit %20-26) ve orta derecede sistemik hipotermi (30-32°C) kullanıldı. Kros klemp sonrası antegrad yolla soğuk kristalloid kardiyopleji verilerek kardiyak arrest sağlandı. Miyokardiyal koruma topikal eriyik buz (slush) ile desteklendi. Her safen ven anastomozdan sonra 100 cc kristalloid kardiyopleji, her 20 dakikada bir soğuk kan kardiyoplejisi verildi. Son distal anastomoz aşamasında hasta ısıtılmaya başlandı ve kros klemp açılmadan önce terminal sıcak kan kardiyoplejisi verildi.

İstatistiksel Analiz: Her iki grup arasındaki yaş, cins, koroner arter hastalığı risk faktörleri, anjiyografik veriler, operasyon verileri ve postoperatif AF gelişimi parametreleri arasındaki istatistiksel farklar student-t testi ve ki-kare testi kullanılarak incelendi. p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İki grup arasında yaş, cins, risk faktörleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Risk faktörleri arasında sadece hiperkolesterolemi açısından Grup A lehine anlamlı bir istatistiksel fark saptanmıştır (Tablo 1).

Yine iki grup arasında anjiyografik veriler ve operasyon verileri yönünden anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 2, 3). Sol ventrikül fonksiyon parametreleri olan sol ventrikül end-diastolik basıncı, ejeksiyon fraksiyonu ve ventrikül performans skoru değerleri iki grupta da birbirine yakın değerlerdedir. Yine iki grup arasında damar tutulumu incelendiğinde istatistiksel fark saptanmamıştır. Her iki grupta da 3 damar hastalığı çoğunluğu oluşturmaktadır. Grup A %53.3, Grup B %65.9. Operasyon verileri incelendiğinde distal anastomoz sayısı, total perfüzyon ve aortik kros klemp süreleri Grup B’de daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak önem oluşturmamaktadır. Multivaryant regresyon analizi kullanılarak AF ile yaş, cins, hipertansiyon, diyabet, sağ koroner arter tutulumu, ventrikül performans skoru, sol ventrikül enddiastolik basıncı, aortik kros klemp zamanı, total Perfüzyon zamanı arasındaki ilişki araştırılmış olup bu faktörler arasında sadece yaş ile AF arasında bir bağlantı saptanmıştır (Şekil 1). Özellikle 65 yaş üstü hastalarda postoperatif AF gelişim riski 65 yaş altı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur: 65 yaş üstü hastalarda %38.1, 65 yaş altı hastalarda ise %16.5 oranında postoperatif AF saptanmıştır (p=0.003).

Tablo 1. Grupların preoperatif karakteristikleri

	GrupA	GrupB	p
Vaka sayısı	75	88	NS
Yaş (ortalama)	58.31±1 8.72	60.53±18.37	NS
Erkek (%)	77.3	77.3	NS
Hipertansiyon (%)	49.3	42	NS
Diabetes (%)	17.3	21.6	NS
Sigara (%)	56	59.1	NS
Hiperkolesterolemi (%)	16	3.4	0.006

Tablo 2. Anjiyografik veriler

	GrupA	GrupB	p
1 damar hastalığı (%)	16	11.4	NS
2 damar hastalığı (%)	30.7	22.7	NS
3 damar hastalığı (%)	53.3	65.9	NS
RCA hastalığı (%)	68	72.7	NS
VPS	8.63±11.97	8.48±12.05	NS
LVEDP (mmhg)	14.79±16.77	12.58±15.25	NS
EF (%)	60.65±18.23	60.64±19.96	NS

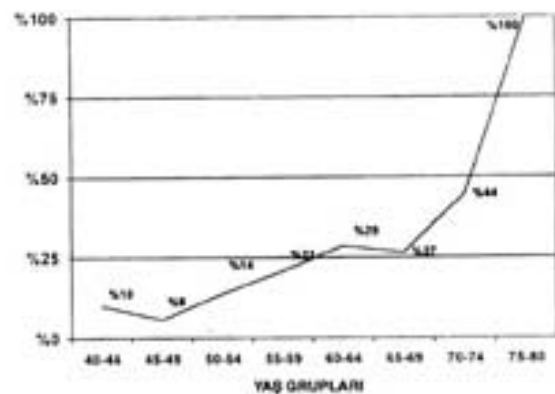
RCA: Sağ koroner arter, VPS: Ventrikül performans skoru, LVEDP: Sol ventrikül end-diastolik basıncı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 3. Operasyon verileri

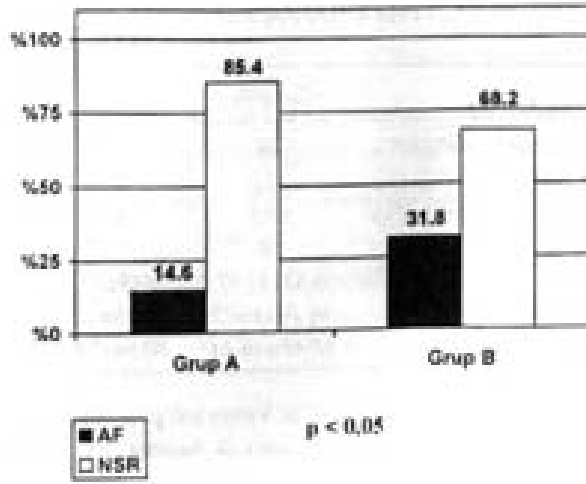
	GrupA	GrupB	p
Distal anastomoz	2.88±11.22	3.15±11.16	NS
AKZ (dk)	27.47±110.40	29.90±10.09	NS
TPZ (dk)	53.88±18.00	60.53±18.37	NS
LİMA kullanımı %	98.6	98.8	NS

AKZ: Aortik kros-klemp zamanı, TPZ: Total perfüzyon zamanı, LİMA: Sol internal mammarian arter.

Postoperatif dönemde Grup A’da 11 olguda (%14.6), Grup B’de ise 28 olguda (%31.8) AF belirlenmiştir. Bu yönden incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır: p<0.05 (Şekil 2). Bunların dışında Grup A’da postoperatif dönemde 1 hastada kısa süren asistol ve 3 hastada da hipoksi gelişmesi üzerine profilaksi protokoluna son verilmiş ve bu 4 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.



Şekil 1. Yaşa gruplarına göre atrial fibrilasyon dağılımı.



Şekil 2. Gruplar arasında atrial fibrilasyon gelişme yüzdeleri

Tartışma

Atrial fibrilasyon CABG sonrası sık görülen (%5-50) bir komplikasyondur. Birtakım mekanizmalar ileri sürülmüş olmakla birlikte oluşum nedeni kesinlik kazanmamıştır. Bunlar içinde elektrolit imbalansı, beta-bloker ilaç kesilmesi, kardiyopulmoner bypass kullanımı, yetersiz atrial koruma, atrial manipulasyonlar sayılabilir. Genelde benign bir komplikasyon olsa da; tromboemboli, hipotansiyon, kalp yetmezliği, hemodinamide bozulma gibi ciddi problemlere ve hastane yatış süresinde uzamaya neden olabileceğinden erken dönemde müdahale gerektirir. Tedavi yanında bir diğer seçenek bu komplikasyonun insidansını azaltmak için profleksiyon uygulamaktır. Buna yönelik olarak postoperatif AF'nu önlemede digoksin, beta bloker ve digoksin + beta bloker kombinasyonuna ait çalışmalar mevcuttur (5,6,13,14). Bu çalışmalarda digoksin + beta bloker kombinasyonunun sadece digoksin veya beta bloker profleksiyonuna göre sonuçlarından daha etkili sonuçlar verdiği belirtilmektedir. Peter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada digoksin + acebutolol ile profleksiyon yapılan grupta postoperatif AF görülme oranı %17, sadece digoksin uygulanan grupta ise %32 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise digoksin + metoprolol kombinasyonu plasebo grubuyla karşılaştırılmış olup,

Grup A lehine anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (Grup A %14.6, Grup B %31.8, $p < 0.05$). Peter ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığında, sadece digoksin ile yapılan profleksiyon elde edilen atrial fibrilasyon görülme sıklığının bu çalışmadaki kontrol grubundan farklı olmadığı görülmektedir. Bu nedenle sadece digoksin ile yapılan profleksiyonun bir anlamı olmadığı ileri sürülebilir.

Sağ koroner arter tutulumunun koroner bypass cerrahisi sonrasında görülen AF için bir prediktör olduğu ileri sürülmüştür (4). Mendes ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sağ koroner arteri tutulmuş 104 olgunun 45'inde (%43) postoperatif dönemde AF görülmüşken, sağ koroner arteri intakt 66 olguda bu oran 12 olgu ile %19'dur. Bizim çalışmamızda iki grup arasında sağ koroner arter tutulumu yönünden bir fark yoktur. Hasta grubunun toplam incelemesinde sağ koroner arter tutulumu olan 115 olgunun 28'inde (%22.9), sağ koroner arteri intakt olan 48 olgunun ise 11'inde (%24.3) postoperatif dönemde AF gelişmiştir. Buna göre bizim çalışma grubumuzda sağ koroner arter tutulumu postoperatif AF gelişiminde bir prediktör olarak bulunmamıştır. Mendes ve arkadaşlarının çalışması ile tezat teşkil eden bu fark, hasta grubunun ve operatif tekniğin farklı olması ile açıklanabilir. Çünkü bu grupta bizim olgularımızdan farklı olarak daha yaşlı olgulara operasyon gerçekleştirilmiş ve operasyonda retrograd kardiyopleji kullanılmıştır.

Bir diğer prediktör birçok çalışmada ortaya konan yaş faktörüdür. Yaşlı hastalarda AF ile birlikte diğer komplikasyonların görülme sıklığı da yükselmektedir. Couper ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 570 koroner bypass olgusu incelenmiş sinüs ritmi ile seyreden olguların yaş ortalaması 66, AF'a giren olguların yaş ortalaması ise 77 olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Postoperatif AF görülme sıklığı 65 yaş üstü hastalarda %38.1, 65 yaş altı hastalarda ise %16.5 oranındadır ve istatistiksel olarak

anamlı bulunmuştur (p=0.003). Yaşın artması ile birlikte AF sıklığındaki yükselme yaşa bağlı olarak kalpte gelişen yapısal değişikliklere (hipertrofi, fibrozis ve atrial dilatasyon gibi) ve yaşla ilgili komorbiditenin yüksek olması ile açıklanabilir. Hipertrofiye uğramış iskemik kalpte gelişmiş olan fibrosis nedeni ile reentran aritmilerin oluşumuna hazır bir ortam vardır. Bu durum dökümente aritmisi olan hastalarda endomiyokardial biopsi örnekleri ile ortaya konmuştur (16).

Oluşum mekanizması ne olursa olsun, AF koroner bypass operasyonlarından sonra görülen en sık komplikasyon olması nedeni ile mümkünse tedavisinden çok önleme yolunda yaklaşım gerektiren bir durumdur. Profilaksi için yapılan çalışmalar içinde beta-bloker + digoksin ile alınan başarılı sonuçlar bizim çalışmamızda da desteklenmektedir. Etkinliğinin yanında gerekliliğinin de ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara gerek vardır. Buna göre bir ileri çalışmada belli prediktörler göz önüne alınarak olgu seçimi yapılabilir (yüksek risk grubu) ve sadece bu gruba uygulanan profilaksi ile profilaksi uygulanmayan düşük risk grubu sonuçları karşılaştırılabilir. Bu şekilde AF profilaksisi ampirik bir uygulama olmaktan çıkarılabilir. Bu çalışmada sadece 65 yaş üstü olgular incelendiğinde AF oranları profilaksi uygulananlarda %31.8, uygulanmayanlarda ise %42.3 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu fark istatistiksel olarak bir anlam göstermemekteyse de, ileri yaş grubundaki olgu sayısındaki düşüklük göz önüne alındığında bahsedilen ileri çalışma ile bu konu açıklığa kavuşturulabilir.

Kaynaklar

1. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, De Sanotis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 367-78.
2. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder SA. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1520-2.

3. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 536-49.
4. Mendes LA, Connelly GP, Mc Kenney PA, Podrid PJ, Cupples LA. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 198-202.
5. 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.
6. Weiner B, Rheinlander HF, Decker EL, Cleveland RJ. Digoxin prophylaxis following coronary artery bypass surgery. *Clin Pharm* 1986; 5: 55-8.
7. Martinussen HJ, Lolk A, Szezepanski C, Alstrup P. Supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery - a double blind randomized trial of prophylactic low dose propranolol. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36: 206-7.
8. Williams DB, Misbach GA, Kruse AP, Ivey TD. Oral verapamil for prophylaxis of supraventricular tachycardia after myocardial infarction. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 592-6.
9. Davison R, Hertz R, Kaplan K, Parker M, Feiereisel P, Michaelis L. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized, double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 336-9.
10. Gentili C, Giordano F, Alois A, Massa E, Bianconi L. Efficacy of intravenous propafenone in acute atrial fibrillation complicating open heart surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 1225-8.
11. Butler J, Harriss DR, Sinclair M, Westaby S. Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Br Heart J* 1993; 70: 56-60.
12. Hohnloser SH, Meinertz T, Dambacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone; results of a prospective placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 121: 89-95.
13. 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.

Yazışma adresi: Dr. Hilmi TOKMAKOĞLU

Bayındır Tıp Merkezi
Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Kliniği
Kızılırmak Mahallesi, 28. Sokak, No 2,
Söğütözü, 06520 Ankara
Telefon: 0 312 2879000
Fax: 0 312 2850733

14. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmias early after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992; 69: 963-65.
15. Couper GS, Vliet MV, Collins Jr JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
16. Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of connexin-43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophy and ischemic human hearts. *Circulation* 1993; 88: 864-75.