

• 临床研究 •

胺碘酮在预防心脏瓣膜置换术后房颤中的作用

丁平 李莉 韩林 何斌 徐志云 邹良健 王志农

【摘要】 目的 研究胺碘酮在预防心脏瓣膜置换术后高危患者房颤中的作用。方法 常规体外循环下92例窦性心律、年龄>50岁的瓣膜性心脏病择期行瓣膜置换术的患者,随机分为试验组(47例)和对照组(45例)。对照组术后给予常规药物和安慰剂。试验组除常规药物外,术后加用胺碘酮。两组比较瓣膜置换术后房颤的发生率。试验终点为术后第30天。结果 瓣膜置换术后两组比较,试验组房颤发生率(8.5%)小于对照组(33.3%),有统计学意义($P<0.05$)。结论 胺碘酮能降低瓣膜置换术后高危患者房颤发生率,有效预防术后房颤的发生。

【关键词】 胺碘酮;心脏瓣膜置换术;心房颤动

Amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac valve replacement

DING Ping, LI Li, HAN Lin, et al

Department of Cardiacothoracic Surgery, Changhai Hospital, the Second Military University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of amiodarone for the prevention of atrial fibrillation in high-risk patients after cardiac valve replacement. Methods Ninety-two patients over 50 years old with valvular heart disease of sinus rhythm for cardiac valve replacement were randomly divided into trial group ($n=47$) and control group ($n=45$). The control group was given routine medicine and placebo after the operation of cardiac valve replacement, while the trial group used routine medicine same as the control group and amiodarone in addition after the surgery. The incidences of postoperative atrial fibrillation were compared between the two groups. Thirtieth day after operation was the end point of the trial. Result The incidence of atrial fibrillation after the operation of cardiac valve replacement was significantly lower in trial group than in control group (8.5% versus 33.3%, $P<0.05$). Conclusion Amiodarone is effective in the prevention of postoperative atrial fibrillation in high-risk patients and it can decrease the incidence of atrial fibrillation after cardiac valve replacement.

【Key words】 amiodarone; cardiac valve replacement; atrial fibrillation

房颤是心脏瓣膜置换术后围手术期最常见的并发症,发生率为31%~55.4%^[1]。对于那些窦性心律、年龄>50岁的具有房颤高危因素的心脏瓣膜病患者,如何有效预防瓣膜置换术后房颤发生、继续维持术后窦性心律、避免脑卒中、心力衰竭等严重并发症的出现显得尤为重要。大量研究提示,胺碘酮可能在预防瓣膜置换术后高危患者房颤中发挥重要作用^[2]。国内较少报道胺碘酮对预防瓣膜置换术后高危患者房颤的随机、前瞻性的研究。本试验预期对

于>50岁的高危患者术后房颤预防作些有益的探讨。

1 资料与方法

1.1 试验对象 选择2005年1月至2006年12月在长海医院心胸外科窦性心律的瓣膜性心脏病行瓣膜置换术的患者92例。年龄49~61岁,平均(54.3±3.1)岁,女50例,男42例。术前均签署试验知情同意书。入选标准:(1)均为瓣膜性心脏病患者,在体外循环下择期行瓣膜置换术,无同期其他伴随手术;(2)心功能≤Ⅲ级;(3)窦性心律,心率>70次/min;(4)电解质及酸碱度均在正常范围之内;(5)血流动力学稳定(收缩压>100mmHg,肺毛细血管楔压<15mmHg,心脏指数>2.5L/(min·m²))。

收稿日期:2007-01-17

作者单位:200433,上海市,第二军医大学长海医院心胸外科

作者简介:丁平,女,1973年5月生,河南郑州市人,医学硕士,主治

医师。E-mail:dingping153@163.com, Tel:13764080773

排除标准:(1)Ⅱ°或Ⅲ°房室传导阻滞、窦性心动过缓者;(2)严重甲状腺、肺、肝脏疾病或有胺碘酮禁忌证者;(3)术后需要植入主动脉内球囊反搏,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。

1.2 试验分组 所有患者随机分为试验组(47例)和对照组(45例)。组间年龄、性别、体重、左心房内径、瓣膜病变类型、伴随疾病(糖尿病、高血压)、心功能分级、左室射血分数、主动脉阻断时间、术中及术后血管活性药物使用等无显著差异。

1.3 试验方案和随访方法 对照组术后给予常规药物(高血压患者全部采用血管紧张素转换酶抑制剂类药物;糖尿病患者全部采用静脉或皮下注射胰岛素)和安慰剂。试验组术后给予常规药物外,从12h开始给予胺碘酮(商品名可达龙,杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司),方法如下:首先给负荷量(5mg/kg,时间30min,最大剂量300mg),后给予维持量(0.5mg/min,维持到术后72h停止),并于静脉停药前12h开始口服胺碘酮(200mg,1次/12h),维持到术后第7天,术后第2周开始,口服剂量减半(200mg,1次/24h),术后第14天停药。术后1~7d试验组监测血气分析,保持血钾、镁浓度正常,防止尖端扭转型室速等心律失常的发生。试验终点为术后30d。两组术后均常规使用华法林。试验期间,若非必要,不再进行药物或非药物处理。

术后第1周进行24h持续心电图监测;第2周每12h进行一次12导联心电图检查,每4h症状询问

及心脏听诊;第3周至术后第30天每24h12导联心电图检查及心脏听诊,每12h症状询问。若发生房颤则重新进行24h心电监测。对照组术后若发生房颤者即静脉使用胺碘酮转复心律。试验前及试验结束两组均行肝功能、肾功能、甲状腺功能、凝血功能检测。

瓣膜置换术后房颤的判断标准^[4]:心电图提示的房颤,发作时间>15min,或每次发作不足15min但24h内超过2次。

1.4 统计学处理 临床观察数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者试验结果 所有入组患者均顺利完成试验,期间无因严重不良反应或不能耐受而中途退出者,无死亡者。不良反应如下:试验组6例(发生率12.8%),对照组4例(发生率8.9%),均为轻微胃肠道反应。未发生严重低血压、窦性心动过缓、房室传导阻滞、QT间期显著延长、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。用药前后试验组和对照组肝功能、肾功能、甲状腺功能、凝血功能检查结果均无统计学意义。

2.2 治疗前一般情况(表1) 各指标间无统计学差异。

2.3 两组瓣膜置换术后房颤发生情况(表2) 对照组房颤发生于术后2~7d,试验组房颤发生于术

表1 两组瓣膜置换术前、术中临床情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	女/男	年龄(岁)	伴随疾病		射血分数
				高血压(例,%)	糖尿病(例,%)	
对照组	45	24/21	52.8±3.9	6(13.3)	3(6.7)	0.49±0.12
试验组	47	26/21	55.3±2.6	7(14.8)	3(6.3)	0.50±0.08
组别	左心房内径(mm)	二尖瓣病变(例,%)	主动脉瓣病变(例,%)	联合瓣膜病变(例,%)	体外循环时间(min)	
对照组	38.6±6.3	15(33.3)	10(22.2)	20(44.4)	58.7±14.12	
试验组	37.8±7.2	16(34.0)	9(19.1)	22(46.8)	59.4±10.7	

注:两组间比较, $P > 0.05$

表2 瓣膜置换术后两组房颤发生情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	房颤发生率(例,%)	房颤发作时心室率(次/min)	房颤持续时间(d)	射血分数
对照组	45	15(33.3)	143±13	4±3.3	0.49±0.40
试验组	47	4(8.5)*	112±10*	2±1.6	0.54±0.47
组别	窦性心动过缓(例,%)	严重房室传导阻滞	胃肠道反应	肝功能损害	
对照组	0(0.00)	0(0.00)	4(8.9)	0(0.00)	
试验组	0(0.00)	1(1.11)	6(12.8)	0(0.00)	

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

后3~5d。瓣膜置换术后两组比较,试验组房颤发生率小于对照组,有明显的统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

瓣膜性心脏病是与房颤发生密切相关的独立危险因素^[3]。而高龄又是瓣膜性心脏病并发房颤的独立危险因素之一,年龄 >50 岁的瓣膜性心脏病患者与房颤存在显著相关性^[4]。同时瓣膜置换术后围手术期房颤发生率也较高,单纯二尖瓣、主动脉瓣置换术后房颤发生率分别为35.1%和36.2%,二尖瓣联合主动脉瓣置换术后房颤发生率可高达55.4%^[5]。心脏术后房颤不仅造成围手术期血流动力学紊乱、甚至心源性休克,还使得脑卒中、心力衰竭发生率、院内死亡率、甚至长期死亡率都显著增加。因此,探讨有效预防心脏瓣膜置换术后高危患者房颤的发生、避免严重并发症的出现,具有重要的临床价值。

一般认为,瓣膜置换术后房颤发生机制与非术后性房颤是一致的,具有房颤的触发因素和房颤发生维持的基质两大基本条件,其电生理变化均是心房肌不应期离散导致的多源持续折返而造成的^[6]。尤其对于瓣膜性心脏病患者,随着年龄增大、病程进展,心房压力增高,心房出现结构重构和电重构(心房肌不应期离散的基础),大大增加了房颤发生和维持的几率。而房颤的发生又使得心房压力增加,加重心房重构,形成房颤引发房颤的恶性循环^[7]。从本试验结果也可看出,对照组房颤的发病率与文献报道的瓣膜置换术后房颤发生率基本相符。如何对高龄心脏瓣膜病患者,即房颤高发人群采取预防措施,减少房颤的发生和复发,是临床心脏科医生面临的一个难题。曾有一种普遍认同的观点:心脏术后交感神经张力增加,可能会提高发生心律失常的敏感性,故 β 受体阻滞剂常常用来预防心脏术后房颤。但这种观点不能解释交感神经张力高峰期出现在术后24h内,而房颤发生的高峰期却在术后2~4d。而且使用 β 受体阻滞剂并不能完全预防术后房颤的发生,其发生率不但没有明显降低,甚至还有缓慢升高的趋势^[8,9]。在一些临床情况下,如左室射血分数偏低、阻塞性肺疾患、心动过缓等也限制了 β 受体阻滞剂的应用。近年来,胺碘酮在房颤预防方面的作用逐步受到重视。研究表明,胺碘酮在预防心脏术后房颤的发生中有其独特的作用^[10]。

胺碘酮属于Ⅲ类抗心律失常药物,但它具有全部4类抗心律失常的作用。其药代动力学最大特点是不同给药方法产生不同的效应。静脉给药早期显

示Ⅰ类、Ⅱ类、Ⅳ类药理作用,Ⅲ类药理起效较慢。口服给药主要抑制钾通道,显示Ⅲ类抗心律失常药物作用,同时降低交感神经(α, β)受体密度,这是本试验选择两种给药途径的理论依据。2004年Kerstein等^[11]采用静脉加口服两种给药途径预防冠脉搭桥术后房颤,胺碘酮组房颤发生率明显低于对照组(5.9% vs 26.1%)。2006年11月Bagshaw等^[12]对19项随机试验荟萃分析再次证实胺碘酮降低心脏术后房颤或房扑发生率(优势比0.50)、中风发生率(优势比0.53)、减少住院天数(优势比0.6)。同时笔者注意到以往试验多在心脏术前开始进行给药,但是胺碘酮预防心脏术后房颤最合适的方案目前尚不清楚,有研究^[9]显示胺碘酮能有效预防术后房颤发生,术前和术后应用(19.1% vs 18%)没有显著差别。ARCH试验^[13]对300例心脏术后患者静脉使用胺碘酮结果同样发现,胺碘酮组较安慰剂组有效降低心脏术后房颤的发生率(35% vs 47%),且显著缩短住院天数[(8.2 $\pm$ 6.2)d vs (7.6 $\pm$ 5.9)d]。从本试验结果来看,胺碘酮组较对照组明显降低术后房颤的发生率、降低房颤发作时的心室率、术后射血分数也有所改善,证实了心脏术后应用胺碘酮能够有效预防术后房颤发生。而出现心动过缓或严重房室传导阻滞的患者并没有显著增加。其他不良反应及毒副作用的发生率均很低,具有较高的安全性和耐受性。因此,笔者推荐对于50岁以上、窦性心律的瓣膜置换术后的患者宜积极应用胺碘酮,以期降低房颤的发生率。

参考文献

- [1] Asher CR, Miller DP, Grimm RA, et al. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 892-895.
- [2] Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *New Engl J Med*, 1997, 337: 1785-1791.
- [3] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994, 271: 840-844.
- [4] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997, 96: 2455-2461.
- [5] Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicent

- risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 2004, 291:1720-1729.
- [6] Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69, 300-306.
- [7] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995, 92, 1954-1968.
- [8] Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery—a major morbid event? *Ann Surg*, 1997, 226: 501-511.
- [9] Buckley MS, Nolan PE, Slack MK, et al. Amiodarone dose response for the preventing atrial fibrillation following cardiac surgery: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 2004, 24:1426.
- [10] 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. *Circulation*, 2003, 107:1440-1446.
- [11] Kerstein J, Soodan A, Qamar M, et al. Giving IV and oral amiodarone perioperatively for the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest*, 2004, 126:716-724.
- [12] Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82:1927-1937.
- [13] Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart trial. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 343-347.

(上接第193页)

致谢:感谢301医院刘国树、李小鹰、朱明教授,安贞医院吴学思教授,余振球、姜腾勇教授,北大医院张宝焜教授,中日友好医院柯元南教授,友谊医院沈璐华教授,协和医院陈未教授,北京医院何青教授,北大三院李昭屏教授,朝阳医院杨新春教授,北京军区总医院和渝斌教授,宣武医院华琦教授,同仁医院赵秀丽教授,天坛医院徐秀英教授,积水潭医院孙华毅教授,铁路医院吴立群教授,电力医院孙淑红教授,公安医院王日胜教授,垂杨柳医院李瑞杰教授,中医医院刘红旭教授,潞河医院张学坤教授,民航医院季汉华教授对本研究的大力支持以及各参加单位全体工作人员的辛勤劳动。

参考文献

- [1] 李立明,饶克勤,孔灵芝,等. 中国居民2002年营养与

健康状况调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 478-484.

- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004年中国高血压防治指南(实用本). *高血压杂志*, 2004, 12:483-486.
- [3] 王鸿懿,孙宁玲,胡全忠,等. 社区原发性高血压患者诊治情况的现况调查. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6:220-222.
- [4] 智光,主编. 冠心病超声诊断学. 北京:人民军医出版社, 2001. 106-108.
- [5] Banerjee P, Banerjee T, Khand A, et al. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 138-141.