

## بررسی تأثیر کلشی سین خوراکی با دوز کم در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی بای پس کرونری: کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۹/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۴ آنلاین: ۱۳۹۳/۲/۱۵

**زمینه و هدف:** بروز فیبریلاسیون دهلیزی با افزایش پاسخ التهابی بعد از عمل جراحی قلب مرتبط می‌باشد که به‌طور قابل توجهی با درمان‌های ضد التهابی کاهش یافته است. پژوهش حاضر با هدف تجویز کلشی سین به‌عنوان روشی جهت کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل بای پس کرونری انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی موازی دوسوکور، ۲۱۶ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر که تحت عمل جراحی CABG قرار گرفتند با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد جهت دریافت دارونما یا کلشی سین تقسیم شدند. گروه مداخله شب قبل از عمل و صبح روز عمل ۱ mg قرص کلشی سین دریافت کردند. این دارو بعد از جراحی، با دوز ۰/۵ mg، دو بار در روز تا پنج روز ادامه یافت. پس از عمل دو گروه از نظر پیامدهای مهم مطالعه به‌خصوص بروز آریتمی، مدت زمان بستری در ICU و مدت زمان بستری در بیمارستان مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۵۶ مرد و ۶۰ زن با میانگین سنی  $59/9 (\pm 9/3)$  سال در دو گروه دریافت‌کننده کلشی سین و دارونما (هر یک شامل ۱۰۸ بیمار) وارد مطالعه شدند. شیوع فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل CABG در گروه کلشی سین،  $14/8\%$  و در گروه شاهد  $30/6\%$  بود ( $P=0/006$ ). مدت زمان بستری در ICU در گروه کلشی سین،  $2/4 \pm 1/3$  روز در مقابل  $3/1 \pm 1/5$  روز در گروه شاهد ( $P<0/001$ ) و مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه کلشی سین،  $6/6 \pm 1/5$  روز در مقابل  $8/1 \pm 2/0$  روز در گروه شاهد بود ( $P<0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** کلشی سین دارویی مؤثر در پیشگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بای پس کرونری می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** کلشی سین، فیبریلاسیون دهلیزی، بای پس عروق کرونر.

محمودرضا سرزعی<sup>۱</sup>، نسیم شایان<sup>۲\*</sup>  
جمشید باقری<sup>۱</sup>، محمد جبلی<sup>۱</sup>  
محمدحسین ماندگار<sup>۱</sup>

۱- گروه جراحی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات پیوند و جراحی قلب، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات پیوند و جراحی قلب

تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۳۳۰۳۷

E-mail: nsm\_shayan@yahoo.com

### مقدمه

قلبی نیز بروز فیبریلاسیون دهلیزی بین ۷۴-۱۲٪ گزارش شده است.<sup>۳</sup> زمان بروز این عارضه بین روزهای ۲-۴ بعد از عمل جراحی می‌باشد و حداکثر بروز در روز دوم بعد از عمل می‌باشد. در ۹۰٪ بیمارانی که دچار این عارضه می‌شوند این وضعیت تا روز چهارم و در ۹۴٪ تا انتهای روز ششم ادامه می‌یابد.<sup>۴</sup>

در حدود ۸۰٪ این بیماران در طول ۲-۳ روز پس از شروع درمان با بتابلوکرها، دیگوکسین یا سایر داروهای ضد آریتمی، ریتم قلبی آنها به‌حالت سینوسی برمی‌گردد،<sup>۵</sup> با این همه علیرغم درمان، میزان

فیبریلاسیون دهلیزی شایعترین آریتمی بعد از عمل جراحی قلب است. این عارضه یک پتاسیل بالقوه برای طولانی شدن زمان بستری در بیمارستان و نیز بروز عوارض عصبی و کلیوی می‌باشد.<sup>۱</sup> شیوع فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل از ۳۰٪ بعد از عمل بای پس کرونری به‌تنهایی، تا ۴۰٪ بعد از جراحی دریچه و ۵۰٪ بعد از جراحی همزمان بای پس کرونری و دریچه متغیر است.<sup>۲</sup> در بیماران تحت عمل‌های جراحی غیر

جراحی قلب می‌شود.<sup>۱۳</sup> تقویت سیستم آنتی‌اکسیدان و ضد التهابی یک استراتژی مناسب جهت جلوگیری از صدمه قلبی به‌علت آنها و همچنین پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که شاید مسیر اصلی این تحقیقات استفاده از این عوامل برای جایگزینی داروهای آنتی‌آریتمی مثل بتابلوکرها و آمیودارون باشند که با عوارض زیادی همراه هستند.

تاکنون درمان‌های ضد التهابی متعددی انجام شده است. در همین زمینه به‌دنبال یک داروی مفید، مؤثرتر و دارای عوارض کمتر نسبت به سایر داروهای ضد آریتمی بودیم که به داروی کلشی‌سین برخوردیم که طی مطالعه‌ای از داروی کلشی‌سین جهت کاهش بروز سندرم پس از پریکاردیوتومی (Postpericardiotomy Syndrome, PPS) استفاده شده بود و به‌طور اتفاقی متوجه شدند که مصرف این دارو میزان بروز AF را نیز کاهش می‌دهد.<sup>۱۴</sup>

با توجه به اهمیت موضوع و شدت بروز این عارضه در اعمال جراحی قلب پیدا کردن روشی در پیشگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی می‌تواند در کاهش مدت زمان بستری بیمار و بروز سایر عوارض و نیز کم‌کردن هزینه‌ها مؤثر باشد. از آنجا که تاکنون از شکل خوراکی کلشی‌سین با دوز کم به‌عنوان پیشگیری از این عارضه استفاده نشده است؛ بنابراین اگر مطالعه‌ای اثرات مفید این دارو را در کاهش فیبریلاسیون دهلیزی پس از CABG نشان دهد می‌تواند افقی جدید جهت استفاده از این دارو را نمایان کند، لذا لزوم انجام طرحی برای بررسی این امر احساس می‌شود.

مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کلشی‌سین خوراکی با دوز کم در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی بای‌پس کرونری انجام شد. فرض ما بر این است که کلشی‌سین با دوز کم می‌تواند باعث کاهش احتمال ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بای‌پس کرونری شود.

## روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی موازی دوسوکور به بررسی تأثیر تجویز کلشی‌سین بر بروز فیبریلاسیون دهلیزی، مدت زمان بستری در ICU و بیمارستان به‌دنبال عمل بای‌پس کرونری در دو گروه مداخله و شاهد در بیمارستان دکتر شریعی تهران طی بهمن‌ماه ۱۳۹۱ تا مردادماه

مرگ‌ومیر در بیمارانی که دچار این ریتم می‌گردند در ۳۰ روز اول بعد از عمل و شش ماه بعد، بالاتر و کیفیت زندگی نیز در این بیماران پایین‌تر از سایرین است.<sup>۶</sup>

به‌علت شیوع بالای فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی قلب، مرگ‌ومیر و مخارج مربوط به آن، از درمان‌های پیشگیرانه متفاوتی برای بیمارانی که قرار است تحت عمل CABG قرار گیرند، استفاده می‌شود.

مطالعات متعددی تأثیر پیشگیرانه بتابلوکرها را نشان داده‌اند که البته با وجود درمان پیشگیرانه با بتابلوکرها، کاهش قابل‌توجهی در میزان بروز آن رخ نداده است و هنوز فیبریلاسیون دهلیزی حداقل در ۳۰-۲۵٪ بیماران پس از CABG رخ می‌دهد.<sup>۷</sup>

آمیودارون داروی دیگری است که برای پیشگیری از این دیس‌ریتمی بر روی آن مطالعات زیادی انجام شده است و مشخص شده است که استفاده از این دارو قبل و بعد از عمل جراحی قلب میزان بروز فیبریلاسیون دهلیزی را ۵۳-۲۵٪ کاهش می‌دهد، با این همه نشان داده شده است که آمیودارون تأثیری روی طول مدت دوره بستری بیمار در بیمارستان نداشته است و این بیشتر به‌دلیل بروز برادی‌کاردی‌های ناشی از آمیودارون که نیاز به درمان با پیس‌میکر موقت داشته‌اند، بوده است.

آمیودارون منجر به عوارض شدید ریوی، تیرویدی و چشمی شده که این امر مصرف آن را محدود کرده است.<sup>۹،۸</sup> داروهای دیگری مثل وراپامیل و دیگوکسین نیز روی بیماران مطالعه شده‌اند، اما نشان داده شده است عوارض جانبی ناشی از آنها به‌خصوص افت فشارخون در صورت استفاده از وراپامیل، در مواردی بیشتر از عوارض و خطرات خود بیماری بوده است.<sup>۱۱-۱۲</sup> عوارض ثانویه ناشی از استفاده از این داروها و همچنین تأثیر کم بتابلوکرها بر کاهش میزان این آریتمی باعث شده است که مطالعات در زمینه یافتن یک داروی مفید و مؤثر بهتر و دارای عوارض کمتر نسبت به سایر داروهای ضد آریتمی همچنان ادامه یابد.

به‌تازگی نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی مورد بررسی قرار گرفته است. طول مدت دوره ایسکمی ناشی از استفاده از دستگاه پمپ در حین عمل جراحی قلب و پاسخ التهابی سلول‌های صدمه‌دیده ناشی از آن، هر دو با هم باعث افزایش سطح نشانگرهای التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران تحت عمل

ثبت‌نام، به هر نام و نام‌خانوادگی داده شده است)، شماره پرونده، روش عمل (off pump/ on pump)، مدت زمان بستری در ICU، مدت زمان بستری در بیمارستان، بروز فیبریلاسیون دهلیزی، سایر عوارض و زمان ترخیص بیمار درج شده است، بود. لازم به ذکر است که کلیه اطلاعات مربوطه از پرونده بیماران بستری (شرح حال، شرح عمل و نیز شیت مخصوص بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه) جمع‌آوری شد.

جامعه آماری شامل بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (در آنژیوگرافی) و کاندید عمل جراحی بای‌پس کرونر در بخش جراحی قلب بیمارستان مذکور بودند که با استفاده از فرمول حجم نمونه ۲۱۶ بیمار در این طرح مورد بررسی قرار گرفتند. حجم نمونه در پژوهش حاضر با توجه به مطالعه مشابه Imazio تعیین شد.<sup>۱۴</sup> وی برای درمان سندرم پس‌از پریکاردیوتومی از داروی کلشی‌سین استفاده کرد و به‌طور اتفاقی متوجه شد که مصرف این دارو میزان بروز AF را نیز کاهش می‌دهد.

در اغلب مطالعات شیوع فیبریلاسیون دهلیزی پس‌از عمل حدود ۳۰٪ است که در مطالعه Imazio با مصرف کلشی‌سین میزان بروز AF پس‌از جراحی به حدود ۱۲٪ کاهش یافته بود، از این روی برای گرفتن نتیجه مشابه با اطمینان ۹۵٪ و دقت ۱۰۰٪، با فرض تفاوت حداقل ۲۰٪ اختلاف در گروه مداخله و کنترل، به ۲۱۶ بیمار نیاز بود. در این تحقیق ۲۱۶ بیمار با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند، بنابراین ۱۰۸ بیمار در هر بازوی درمانی به‌صورت تصادفی برای دریافت دارونما یا کلشی‌سین قرار گرفتند. در این مطالعه از قرص کلشی‌سین (Modava Pharmaceutical Co., Iran) استفاده شده است. هر قرص خطدار حاوی ۱ mg کلشی‌سین می‌باشد. در فرم رضایت‌نامه آگاهانه به بیماران گفته شده که ممکن است کلشی‌سین یا دارونما دریافت نمایند. بنابراین بیماران از گروه درمانی خود مطلع نبودند. از آنجایی که بیماران و پرسنل درمانی از نوع قرص‌های موجود در جعبه‌ها (کلشی‌سین یا دارونما) مطلع نبودند و تنها پژوهشگر بر اساس کد درج‌شده روی جعبه قرص‌ها از آن آگاهی داشت، لذا این مطالعه، کارآزمایی بالینی موازی دوسوکور است.

در گروه مداخله به شرط فشارخون سیستولیک بالای ۸۰ میلی‌متر جیوه و ضربان بیشتر از ۶۰ بار در دقیقه، در مجموع ۷ mg داروی کلشی‌سین خوراکی به‌صورت ۱ mg، شب قبل از عمل و همچنین ۱ mg،

۱۳۹۲ پرداخته شد. معیارهای ورود به پژوهش شامل بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (در آنژیوگرافی) که کاندید بای‌پس عروق کرونر بوده و معیارهای خروج نیز شامل موارد زیر بودند:

۱- بیماران با سن بالای ۸۰ سال. ۲- فیبریلاسیون دهلیزی قبل از عمل. ۳- بیماری دریچه‌ای قلب و یا اختلال ریتم قلبی و یا بلاک هدایتی در قلب با هر درجه‌ای داشته باشند. ۴- بیمارانی که از پیس‌میکر استفاده می‌کنند. ۵- بیماری مزمن ریوی، کبدی یا کلیوی. ۶- سایر جراحی‌های قلب همزمان با عمل بای‌پس کرونری. ۷- وجود سندرم سینوس بیمار. ۸- بیمارانی که حساسیت به کلشی‌سین دارند و یا به هر نحوی دادن کلشی‌سین به آنها ممنوعیت دارد.

کلشی‌سین یک داروی ضد التهاب می‌باشد که برای جلوگیری و کاهش حملات نقرس استفاده می‌شود. این دارو ضد درد نبوده و تأثیری هم بر غلظت‌های خونی اسید اوریک و یا بر دفع آن ندارد. کلشی‌سین همچنین دارای یک اثر ضد پاراسمپاتیک می‌باشد. شایعترین عارضه جانبی کلشی‌سین خوراکی عوارض گوارشی می‌باشد که می‌تواند ناشی از فعالیت ضد پاراسمپاتیکی آن باشد. این عوارض عبارتند از: اسهال، حالت تهوع، استفراغ، درد شکم که به‌طور معمول در دوز بالا از اولین علائم مسمومیت بوده و از موارد قطع مصرف یا کاهش دوز می‌باشد.

کلشی‌سین داروی ضد نقرس شناخته شده‌ای در منابع پزشکی معتبر می‌باشد و به‌خصوص اینکه توکسیسیته قابل توجهی در دوز تجویزی این مطالعه ندارد، با این وجود در این زمینه به بیماران توضیحات کامل داده شده و رضایت آگاهانه به‌صورت کتبی از آنها دریافت شد، این مطالعه در کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید شده است.

داده‌های لازم توسط یک کارشناس ارشد پرستاری طی مدت زمان شش‌ماه و با مراجعه حضوری بر بالین بیمارانی که تحت عمل جراحی بای‌پس کرونری قرار گرفته بودند به‌وسیله فرم جمع‌آوری اطلاعات که به‌همین منظور تهیه شده بود گردآوری شد. روش پژوهش برای کلیه شرکت‌کنندگان برابر و یکسان بوده به‌طوری‌که هر دو گروه مداخله و شاهد توسط یک تیم جراحی و تحت شرایط یکسان مراقبت قبل و بعد از عمل و ICU قرار گرفتند.

ابزار پژوهش شامل فرم جمع‌آوری اطلاعات که در آن کلیه مشخصات مورد نیاز شامل کد اختصاصی هر بیمار (که براساس فرم

و در صورت بروز هرگونه نامنظمی در ریتم، الکتروکاردیوگرام به مطالعه‌کنندگان ارایه می‌شد. پس از انتقال بیماران به بخش الکتروکاردیوگرام روزانه انجام شد. هدف اولیه در این مطالعه بروز فیبریلاسیون دهلیزی بود که حداقل به مدت ده دقیقه طول کشیده باشد و یا به علت علامت‌دار بودن یا ناپایداری همودینامیکی نیاز فوری به مداخله درمانی داشته باشد. برای کنترل ریتم از آمیودارون استفاده و تمام تجویزهای دارویی ثبت شد. در پایان دوره درمانی دو گروه از نظر پیامدهای زیر مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند: بروز آریتمی، مدت زمان بستری در ICU و مدت زمان بستری در بیمارستان. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۷ و آزمون‌های Student's t-test و  $\chi^2$  تجزیه و تحلیل شدند و  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این پژوهش در مجموع ۲۱۶ بیمار شامل ۱۵۶ مرد (۷۲/۲٪) و ۶۰ زن (۲۷/۸٪) بررسی شدند. سن افراد نمونه بین ۴۰ تا ۷۵ سال با

صبح روز عمل و سپس در ادامه از روز اول پس از عمل، از دوز نگهدارنده ۰/۵ mg، برای بیماران با وزن ۷۰ kg یا بیش از آن و نصف دوز مربوطه در بیماران کمتر از ۷۰ kg، دو بار در روز به مدت پنج روز تجویز شد. بیماران در گروه شاهد دارونما (قرصی بی‌اثر با سایز و اندازه مشابه کلشی‌سین) دریافت کردند، این محصول توسط شرکت دارویی مداوا با همین نام و کدی متفاوت تولید شده است. تعداد دفعات و مدت زمان استفاده از دارونما در گروه شاهد به طور کامل مشابه مصرف قرص کلشی‌سین در گروه مداخله بود. اگر بیش از ۴۸ ساعت به هر دلیلی دارو توسط بیمار دریافت نمی‌شد، بیمار مذکور از مطالعه خارج شده و علت عدم تجویز دارو اعم از عارضه جانبی مختص دارو یا افت فشار و ضربان قلب ثبت می‌شد.

بیماران براساس صلاح‌دید جراح مطابق روش استاندارد بای‌پس کاردیوپولموناری با حفاظت پرفوزیون میوکارد توسط کاردیوپلژی on pump و یا off pump مورد عمل جراحی قرار گرفتند. پس از عمل جراحی در بخش ICU، مانیتورینگ الکتروکاردیوگرافی مداوم انجام شد و پرستاران آموزش دیده و آگاه به‌طور مداوم مانیتور را پایش کرده

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی در دو گروه مداخله و شاهد

متغیر	گروه مداخله (n=۸۵)	گروه شاهد (n=۸۵)	P
سن (سال)*	۵۹/۵ (±۹/۷)	۶۰/۳ (±۸/۹)	*۰/۵۷۶
جنس (مذکر)**	۷۷ (٪۷۱/۳)	۷۹ (٪۷۳/۱)	**۰/۷۶۱
قد*	۱۶۵/۶ (±۹/۶)	۱۶۵/۸ (±۸/۷)	*۰/۸۴۷
وزن*	۷۲/۷ (±۱۱/۹)	۷۲/۶ (±۱۳/۹)	*۰/۹۲۵
مصرف سیگار**	۲۸ (٪۲۵/۹)	۳۶ (٪۳۳/۳)	**۰/۲۳۳
سابقه دیابت**	۴۲ (٪۳۸/۹)	۳۹ (٪۳۶/۱)	**۰/۶۷۳
سطح کراتینین خون*	۱/۱ (±۰/۲۸)	۱/۱ (±۰/۲۳)	*۰/۴۴۵
سابقه هیپرتانسیون**	۵۶ (٪۵۱/۹)	۵۹ (٪۵۴/۶)	**۰/۶۸۲
سابقه بیماری عروق مغزی**	۲ (٪۱/۹)	۳ (٪۲/۸)	**۰/۹۹
سابقه بیماری مزمن ریوی**	۲ (٪۱/۹)	۲ (٪۱/۹)	**۰/۹۹
کسر جهشی بطن چپ* (EF)	۴۶/۲ (±۶/۹)	۴۷/۲ (±۶/۹)	*۰/۳۱۸
جراحی با پمپ** (on pump)	۷۹ (٪۷۳/۱)	۸۲ (٪۷۵/۹)	**۰/۶۳۹

\* مقادیر به صورت Mean±SD در نظر گرفته شد، آزمون آماری: Student's t-test. \*\* مقادیر به صورت تعداد (درصد) در نظر گرفته شد، آزمون آماری:  $\chi^2$ ،  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه میانگین مدت زمان بستری در ICU و بیمارستان در دو گروه مداخله و شاهد

متغیر	گروه مداخله (n=۱۰۸)	گروه شاهد (n=۱۰۸)	P
مدت زمان بستری در ICU (روز)	۲/۴ (±۱/۳)	۳/۱ (±۱/۵)	*۰/۰۰۱
مدت زمان بستری در بیمارستان (روز)	۶/۶ (±۱/۵)	۸/۱ (±۲/۰)	*۰/۰۰۱

\* آزمون آماری: Student's t-test. مقادیر به صورت Mean±SD ارائه شده‌اند. P&lt;۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه میزان فراوانی بروز آریتمی قلبی در دو گروه مداخله و شاهد

متغیر	گروه مداخله (n=۸۵)	گروه شاهد (n=۸۵)	P
فیبریلاسیون دهلیزی (AF)	۱۶ (٪۱۴/۸)	۳۳ (٪۳۰/۶)	*۰/۰۰۶
انقباض زودرس بطنی (PVC)	۱۵ (٪۱۳/۹)	۳۰ (٪۲۷/۸)	*۰/۰۱۲
تاکیکاردی بطنی (VT)	۱ (٪۰/۹)	۲ (٪۱/۹)	*۰/۹۹

\* آزمون آماری:  $\chi^2$  مقادیر به صورت تعداد (درصد) ارائه شده‌اند.

AF: Atrial Fibrillation, PVC: Premature Ventricular Contraction, VT: Ventricular Tachycardia

گروه مداخله در مقابل ۲۷/۸٪ در گروه شاهد) بعد از عمل جراحی بای‌پس شد (P=۰/۰۱۲)، ولی بین کاهش بروز VT و مصرف کلشی‌سین رابطه معناداری وجود نداشت (P=۰/۹۹) (جدول ۳).

## بحث

نتایج به دست آمده از این طرح به تأثیر معنادار کلشی‌سین در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی بای‌پس کرونری اشاره دارد. بنابر جستجوهای صورت گرفته، تاکنون در این زمینه مطالعه‌ای انجام نگرفته است، تنها یک مطالعه از داروی کلشی‌سین به منظور کاهش بروز سندرم پس از پریکاردیوتومی استفاده نموده و به طور اتفاقی متوجه شدند که مصرف این دارو میزان بروز AF را نیز کاهش می‌دهد، از این روی ذیلاً به بحث و بررسی مطالعات مشابه در زمینه کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل بای‌پس کرونری می‌پردازیم. امروزه از داروهای دارویی متنوعی در پیشگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بای‌پس کرونری استفاده می‌شود. از آنجا که بروز فیبریلاسیون دهلیزی با افزایش پاسخ التهابی بعد از عمل جراحی قلب در ارتباط است، داروهای ضد التهاب زمینه جدیدی را در کنترل AF

میانگین (۹/۳±۵۹/۹ سال بود. جهت بررسی همسان بودن گروه‌ها به مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بین آن‌ها پرداخته شد. بررسی فوق نشان داد که دو گروه مداخله و شاهد از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی با یکدیگر اختلاف معنادار آماری نداشت، بنابراین متغیرهای فوق در دو گروه از توزیع همسانی برخوردار بودند (جدول ۱). مدت زمان بستری در ICU در دو گروه مداخله و شاهد تفاوت معناداری را نشان داد که این تفاوت ۰/۶۸ روز بود (P<۰/۰۰۱)، به این معنی که بیماران گروه مداخله که کلشی‌سین مصرف نمودند، کمتر از بیماران گروه شاهد در ICU بستری بودند. این تفاوت در مورد مدت زمان بستری در بیمارستان ۱/۴۹ روز بود (P<۰/۰۰۱)، از این روی بیماران در گروه مداخله ۱/۵ روز کمتر از بیماران گروه شاهد در بیمارستان بستری بودند (جدول ۲).

ارتباط بین بروز هرگونه نامنظمی در ریتم (AF، PVC، VT) و مصرف کلشی‌سین بررسی شد که با توجه به آماره  $\chi^2$ ، رابطه معناداری بین کاهش بروز AF و مصرف کلشی‌سین دیده شد (P=۰/۰۰۶). میزان بروز AF در گروه دریافت‌کننده کلشی‌سین، ۱۴/۸٪ بود که به طور معناداری کمتر از میزان بروز آن در گروه شاهد یعنی ۳۰/۶٪ بود، در ضمن مصرف کلشی‌سین سبب کاهش بروز PVC (۱۳/۹٪ در

برای آنکه رژیم دارویی قابل رقابتی پیشنهاد کنیم باید از یک رژیم کوتاه مدت استفاده نماییم. از آنجا که عمل CABG غالباً به صورت الکتیو انجام می شود، بنابراین رژیم دارویی باید به گونه ای تنظیم شود که مدت زمان بستری بیمار طولانی تر نشود که به نظر می رسد درمان پنج روزه برای پیشگیری از AF کافی است. افزون بر این تأکید می شود که دوز تجمعی پیشنهاد شده در مطالعه حاضر کمتر از دوز پیشنهادی در مطالعه Imazio است. در مطالعه حاضر در مجموع از ۷ mg داروی کلشی سین خوراکی استفاده شده که به صورت ۱ mg شب قبل از عمل و همچنین ۱ mg صبح روز عمل و سپس ۰/۵ mg دو بار در روز به مدت پنج روز پس از عمل ادامه می یابد. در مطالعه انجام شده کلشی سین نه تنها سبب کاهش ۴۸ درصدی بروز فیبریلاسیون دهلیزی شده بلکه سبب کاهش ۵۰ درصدی بروز PVC، کاهش دست کم ۱۶ ساعت در مدت زمان بستری در ICU و نیز کاهش ۱/۵ روز در مدت زمان بستری در بیمارستان شده است.

بر اساس یافته های پژوهش حاضر، تجویز کلشی سین خوراکی با دوز کم، قبل و بعد از عمل جراحی بای پس در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی مفید خواهد بود، همچنین مصرف کلشی سین، مدت زمان بستری در ICU و مدت زمان بستری در بیمارستان را کاهش می دهد که این نتایج بر اهمیت تجویز کلشی سین هنگام عمل جراحی CABG تأکید دارد.

کلشی سین داروی ضد نفرس و در دوز اندک کم عارضه است که به خوبی توسط بیمار تحمل می شود، بنابراین با تدوین برنامه و پروتکل های مداخله ای مناسب جهت تجویز این دارو قبل و بعد از CABG به بیماران می توان منجر به اثرات سودمند دیگری در پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بای پس کرونری شد.

سپاسگزاری: از پرستاران محترمی که در این پژوهش یاری رسان بودند و نیز از کلیه افرادی که در اجرا و تکمیل آن ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می نمایم. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثر داروی کلشی سین خوراکی در پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی بای پس کرونری در بیمارستان دکتر شریعتی" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۱ به کد ۱۸۵۷۵-۹۴-۰۲-۹۱ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

پس از عمل جراحی قلب ایجاد کرده اند. از جمله داروهای ضد التهاب که در این زمینه بیشتر مطرح می باشند استاتین ها و ویتامین ث هستند. Carnes با تجویز مکمل اسید اسکوربیک شب قبل از عمل و پس از عمل به گروهی از بیمارانی که تحت عمل جراحی بای پس کرونری قرار گرفته بودند، نشان داد که درمان با اسید اسکوربیک اثر قابل ملاحظه ای در کاهش فیبریلاسیون دهلیزی پس از CABG دارد (۱۶/۳٪ در گروه مداخله در مقابل ۳۴/۹٪ در گروه کنترل،  $P=0/024$ )<sup>۱۵</sup>، همچنین در جدیدترین مطالعه ای که توسط Papoulidis در سال ۲۰۱۱ در زمینه تأثیر ویتامین ث بر بروز فیبریلاسیون دهلیزی به عمل آمد، بروز AF پس از عمل در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۴۴/۷٪ و ۶۱/۲٪ گزارش شده است ( $P=0/041$ )<sup>۱۶</sup>.

از طرف دیگر پژوهش های مشابه، استفاده از آتورواستاتین ها را جهت کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل بای پس کرونری پیشنهاد می کنند. در مطالعه Sun، بیماران در گروه مداخله یک هفته قبل از عمل جراحی بای پس کرونری ۲۰ mg آتورواستاتین هر شب دریافت کردند، نتایج حاکی از این بود که بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل در گروه دریافت کننده آتورواستاتین به طور مشخصی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۱۸٪ در مقابل ۴۱٪،  $P<0/0001$ )<sup>۱۷</sup>. در متآنالیزی که توسط Zhou بر اساس نتایج شش مطالعه روی ۱۶۱۳۰۵ بیمار انجام شد، نشان داد که مصرف استاتین ها می تواند میزان بروز AF را تا ۳۵٪ کاهش دهد ( $P<0/0001$ )<sup>۱۸</sup>.

با توجه به اینکه اغلب مطالعات نشان داده اند که داروهای ضد التهاب برای پیشگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از CABG مؤثر می باشند، ما در این مطالعه در پی یافتن دارویی از همین گروه با اثرات بیشتر و عوارض کمتر بودیم که از مطالعه Imazio الگو گرفته و اثر داروی کلشی سین با دوز کم را در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی بای پس کرونری مورد بررسی قرار دادیم. در پژوهش Imazio برای درمان سندرم پس از پریکاردیوتومی از ۱ mg داروی کلشی سین در روز به مدت طولانی (یک ماه) استفاده شده است.<sup>۱۴</sup> با توجه به اینکه ایجاد AF بعد از جراحی قلب رویدادی گذراست که بیشترین بروز آن در روزهای دوم تا پنجم پس از جراحی است، بنابراین منطقی برای ادامه یک ماهه دارو وجود ندارد، ضمن آن که داروهای دیگری که برای پیشگیری از بروز فیبریلاسیون دهلیزی استفاده می شود بیشتر در کوتاه مدت مورد استفاده قرار می گیرند، لذا

## References

- Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003;37(6): 309-15.
- 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(8):793-801.
- Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):779-86.
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94(3):390-7.
- Morris DC, Clements SD, Bailey JM. Management of the patient after cardiac surgery. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the Heart*. 12<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008. p. 1519-28.
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226(4):501-11; discussion 511-3.
- Gray RJ, Sethna DH. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Libby P, editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 1993-2012.
- Patel AA1, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(9):829-37.
- Zebis LR, Christensen TD, Kristiansen IS, Hjortdal VE. Amiodarone cost effectiveness in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):28-32.
- Falk RH1, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time has gone? *Ann Intern Med* 1991 Apr 1;114(7):573-5.
- Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, Salerno DM, Stapczynski JS, Zbrozek AS, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;72(7):567-73.
- Prystowsky EN1, Benson DW Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93(6):1262-77.
- Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9(9):RA225-9.
- Imazio M, Cecchi E, Trincherio R; COPPS Investigators. Colchicine for the prevention of the postpericardiotomy syndrome: the COPPS trial. *Int J Cardiol* 2007;121(2):198-9.
- Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89(6):E32-8.
- Papoulidis P, Ananiadou O, Chalvatzoulis E, Ampatzidou F, Koutsogiannidis C, Karaikos T, et al. The role of ascorbic acid in the prevention of atrial fibrillation after elective on-pump myocardial revascularization surgery: a single-center experience: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(2):121-4.
- Sun Y, Ji Q, Mei Y, Wang X, Feng J, Cai J, et al. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J* 2011;52(1):7-11.
- Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statins therapy can reduce the risk of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Med Sci* 2013;10(2):198-205.

## Low dose Colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: a double blind clinical trial

Mahmoodreza Sarzaeem M.D.<sup>1</sup>  
Nasim Shayan M.A.<sup>2\*</sup>  
Jamshid Bagheri M.D.<sup>1</sup>  
Mohammad Jebelli M.D.<sup>1</sup>  
Mohammadhosein Mandegar M.D.<sup>1</sup>

1- Department of Cardiovascular Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
2- Cardiac Surgery and Transplantation Research Center, Dr. Shariati Hospital, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Cardiac Surgery and Transplantation Research Center, Dr. Shariati Hospital, North Karegar Ave., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-88633037  
E-mail: nsm\_shayan@yahoo.com

### Abstract

Received: 14 Dec. 2013 Accepted: 05 Mar. 2014 Available online: 05 May. 2014

**Background:** The occurrence of Atrial Fibrillation (AF) is linked to an increased inflammatory response after cardiac surgery that is significantly decreased by anti-inflammatory treatments. The present study aimed at administrating Colchicine as a way to reduce the incidence of post- Coronary Artery Bypass Graft (CABG) atrial fibrillation.

**Methods:** In this double-blind, parallel clinical trial, 216 patients with coronary artery disease who underwent CABG surgery, by using a table of random numbers are divided into intervention and control groups to receive placebo or Colchicine. The clinical and surgical characteristics of the patients in two groups were similar. The intervention group received 1.0 mg of Colchicine tab, the night before surgery and on the morning of surgery. This drug followed by 0.5 mg twice a day for five days after surgery. On the other hand patients in the control group received only placebo (ineffective pill with similar size to Colchicine). After operation two groups were compared regarding important outcomes such as postoperative arrhythmia, ICU stay and hospital stay. The data were assessed using SPSS software (version 17) and t-test and  $\chi^2$  statistical tests.

**Results:** One hundred fifty six men and sixty women with a mean age of  $59.9 \pm 9.3$  years were enrolled in the study in two Colchicine and placebo groups (each consisting of 108 patients). The incidence of postoperative atrial fibrillation was 14.8% in the Colchicine group and 30.6% in the control group ( $P= 0.006$ ). ICU stay in the Colchicine group were  $2.4 \pm 1.3$  days versus  $3.1 \pm 1.5$  days in controls ( $P < 0.001$ ) and hospital stay in the Colchicine group were  $6.6 \pm 1.5$  days versus  $8.1 \pm 2.0$  days in controls ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Colchicine is an anti-inflammatory medication and has very few side effects at low doses. According to the 48% reduction in the incidence of atrial fibrillation in Colchicine patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery, this drug can be prescribed as a prophylaxis for prevention of post-CABG atrial fibrillation.

**Keywords:** atrial fibrillation, colchicine, coronary artery bypass.