
REFERATE GENERALE

FIBRILAȚIA ATRIALĂ DUPĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ PE CORD

Liliana Cotorobai, medic cardiolog categoria I, Departamentul Cardiochirurgie, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Moldova,
Aureliu Batrânac, cardiochirurg, dr. în med., conf. cercet.,
șef al Departamentului Cardiochirurgie, Spitalul Clinic Republican,
Chișinău, Moldova

lcotorobai@yahoo.com, tel.060607111

Rezumat

Această aritmie, la prima vedere benignă, apărută după intervenția chirurgicală pe cord, este asociată cu multiple complicații ce pun viața în pericol. Complicațiile raportate în diferite studii sunt: infarctul miocardic, simptome persistente de insuficiență cardiacă congestivă, accidente vasculare cerebrale, insuficiența respiratorie, diferite complicații infecțioase, insuficiență renală, hipotensiune severă și șoc, insuficiența multisistemică și, arest cardiopulmonar. Fibrilația atrială postoperatorie induce o incidență majoră a mortalității atât precoce, cât și tardivă. Scopul acestei analizări este de a oferi expunerea factorilor de risc preoperatori, intraoperatori, postoperatori a fibrilației atriale după intervenția chirurgicală pe cord prin explicarea lor. Prezentarea caracteristicilor clinice, paraclinice predictive în apariția acestei aritmii. Se menționează metodele preventive adecvate antiaritmice și non-antiaritmice; toate fiind la baza micșorării incidenței FAPO și a complicațiilor ei, perioada spitalizării și nu în ultimul rând micșorarea cheltuielilor instituției medicale.

Summary. Atrial fibrillation after cardiac surgery

This „benign” arrhythmia, at first sight, seen after cardiac surgery is associated with many complications, some of which are life-threatening. Many studies have reported that postoperative atrial fibrillation is associated with myocardial infarction, persistent congestive heart failure symptoms, stroke, respiratory failure, various infection complications, renal failure, severe hypotension and shock, multisystemic failure, and cardiopulmonary arrest. Atrial fibrillation after cardiac surgery is associated with a high risk of early and late mortality. The purpose of this review is to provide explanation of some pre,intra and post-operative risk factors associated with atrial fibrillation following cardiac surgery. Presentation of clinical, ECG and EchoCG characteristics that are predictive for postoperative atrial fibrillation. It is mentioned the appropriate measures in prevention of POAF which include antiarrhythmic and non-antiarrhythmic methods. All of them are at the base on lowering the incidence of POAF and its complications, the hospital length of stay and not at last the hospital expanses.

Резюме. Послеоперационная мерцательная аритмия в кардиохирургии

Это «доброкачественная», на первый взгляд, аритмия после операции на сердце связана со многими осложнениями, некоторые из которых являются опасными для жизни. Многие исследования показали, что в послеоперационном периоде этими осложнениями являются: инфаркт миокарда, стойкие симптомы застойной сердечной недостаточности, инсульт, дыхательная недостаточность, различные инфекционные осложнения, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипотензия и шок, мультисистемная недостаточность и остановка сердца. Мерцательная аритмия после операции на сердце связана с высоким риском ранней и поздней смертности.Целью данного обзора является предоставление объяснений некоторых пред, внутри- и послеоперационных факторов риска, связанных с мерцательной аритмией в кардиохирургии. Объясняются клинические, ЭКГ и ЭхоКГ признаки, которые являются предсказателями послеоперационной мерцательной аритмии. Предоставляются соответствующие меры в предотвращении послеоперационной мерцательной аритмии, которые включают антиаритмические и не антиаритмические методы. Все они находятся в основе снижения заболеваемости послеоперационной мерцательной аритмией и её осложнений, срок пребывания в больнице, и не в последнюю очередь больничные расходы.

Incidența fibrilației atriale după bypass coronarian este raportat ca fiind foarte diferită, de la 5-70%[3,4]. Un studiu larg, prospectiv, observațional, internațional a 4675 pacienți, publicat în 2004, arată că apariția

FA postbypass este 32.2%. Aceasta variază între diferite regiuni: spre exemplu, în SUA-33.7%, Canada-36.6%, Europa-34%, Anglia-31.6%, America de Sud-17.4%, Asia-15.7%.

Această variație este legată de diferite categorii de pacienți, de durata diferită și metodele de cercetări a aritmiei, la fel și folosirea medicamentelor cu scop profilactic.

O incidență mai înaltă a FAPO a fost raportată după intervenția chirurgicală valvulară (33-49%) [5] și în operații combinate valvular/bypass coronarian (36-63%) [5,6], pe când cea mai joasă incidență este observată după transplant de cord (11%) [6].

Fibrilația atrială postoperatorie cel mai frecvent este detectată la a doua zi postoperator și este frecvent autolimitată și de o durată scurtă [1]. Până la 80% din pacienți se restabilește ritmul sinusal timp de 24 ore și până la 98% - timp de 6 săptămâni [2].

Predictorii FAPO includ o varietate de factori de risc mulți dintre care sunt nemodificabili și unii sunt ca rezultat a intervenției chirurgicale. Din predictorii semnificativi, nemodificabili sunt: vârsta peste 65 ani [10,11,13], sexul masculin [12,17,19,20], fibrilația atrială preoperator [19,21,25]. Pentru fiecare 10 ani după vârsta de 65 riscul fibrilației postbypass crește cu 20%. Schimbările structurale de vârstă cum ar fi dilatarea atrială, hipertrofia, fibroza și amiloidoza senilă astfel fiind numit miocard heterogen, fiind apoi supus traumei operatorii și ulterior inflamației și edemului postoperator, devine un țesut mozaic cu perioade refractare diferite cu conductibilitate susceptibilă la activitate ectopică cu formare de multiple circuite de reîntrare; se produce o remodelare electrică atrială (atriu anizotrop) care contribuie la menținerea și vulnerabilitatea dezvoltării fibrilației atriale [7,8]. Două treimi din fibrilația atrială postbypass apare la a doua sau a treia zi ce se corelează cu perioada inflamației sistemice [24,25], a miocardului și a pericardului [13], și extinderea atrială crescută probabil cauzată de volumul intravascular mărit.

Efectul androgenilor asupra tonusului simpatic și diferența în orientarea fibrelor miocardice sunt posibilele cauze care predispun bărbații la o incidență crescută a aritmiilor atriale postbypass.

Dezechilibrul autonom postoperator este considerat ca sensibilizator a miocardului către stresori aritmogeni [14-18]. Caracteristicile electrofiziologice a celulelor atriale, durata potențialului de acțiune, refractaritatea și viteza de conductibilitate sunt toate modulate în direcții opuse de influența vagală și simpatică. Tonusul vagal înalt favorizează macro-reintrarea, în timp ce creșterea tonusului simpatic favorizează automatism anormal și activitate declanșatorie. Fluctuațiile tonusului autonom, inițial creșterea adrenergică urmată de predominare semnificativă a tonusului vagal au fost observate chiar înainte de debutul FA la unii pacienți [14,18].

Beta blocarea cronică crește sensibilitatea mio-

cardului către influența simpatoadrenergică; retragerea beta blocantelor în prezența tonusului postoperator simpatoadrenergic înalt poate duce la activitate ectopică declanșând FA [22].

Alți predictorii care au fost identificați sunt durata prelungită a undei P [23,24,25,] în special în combinație cu funcția ventriculară stânga joasă, [22], maladia coronariană dreapta [24,25] și dilatarea atrială [25]. Nu demult, Roshanali et al. [27] a descris un nou parametru ecocardiografic-interval electromecanic atrial măsurat folosind DopplerEcoCG tisular-pentru predicția FAPO după bypass coronarian, ce are 100% sensibilitate și 94.8% specificitate.

De menționat și factorii intraoperatorii ca fiind predictorii a FAPO. Importanță are durata timpului de clampare a aortei. În seriile lui Matthew și colegii, incidența FA a crescut cu 2.7% pe oră cu creșterea duratei clampării aortale [21]. Canularea bicavală [18,27] și ventul prin vena pulmonară superioară dreapta, [18,27] produc arii noi de discordanță în miocardul atrial deja anizotrop ceea ce crește mai mult riscul de FA după bypass coronarian.

Alimentarea cu sânge a atriilor este relativ slabă și cardioplegia orientată în principiu spre ventriculi, ca rezultat nu se produce o protecție adecvată a atriilor. Recuperarea atrială după arest cardioplegic are loc înainte de recuperarea ventriculară. Recuperarea treptată a ratei metabolice atriale în absența perfuziei, și cu hipotermie inadecvată, poate duce la leziuni ischemice. Aceasta deasemenea parțial explică incidența crescută a fibrilației atriale după intervenția chirurgicală combinată valvulară/bypass coronarian, [18] unde perioada ischemică e mai îndelungată.

Disfuncția miocardică ce necesită măsuri de suport, pot fi ca rezultat a miocardului preoperator compromis, tehnica joasă de prezervare a miocardului, ischemia sau infarctul intraoperator, sau poate fi ca o manifestare a miocardului hibernat. Necesitatea pentru suport cardiovascular cu inotropi, [18] pompa intraaortică cu balon, [19] sau stoparea treptată a mașinii CEC – toate au fost asociate cu incidență înaltă a fibrilației atriale.

Postoperator, hipocaliemia și hipomagneziemia provoacă excitabilitate crescută a miocardului și conductibilitate anormală; hipertensiunea cauzează creșterea postsarcinii și suprasolicitare miocardică; hipotensiunea duce la ischemie miocardică; suprasolicitarea cu volum cauzează injurie prin extinderea miocardului; miocardul sensibil supus hipoxiei și fluctuațiilor acidobazice; ventilația prelungită produce extinderea inimii drepte; febra și septicemia – toate cresc susceptibilitatea atriilor către fibrilația atrială.

Caracteristicile clinice:

Mulți pacienți cu fibrilație atrială sunt asimpto-

matici [28] sau prezintă complicații ca rezultat a fibrilației atriale. Alții pot prezenta: palpitații, dispnee, dureri anginoase, transpirații abundente sau hipotensiune.

Majoritatea epizoadelor aritmice (76.8%) postoperator sunt diagnosticate prin ECG monitoring continuu. Această prevalență este redusă la 17.5% doar prin ECG și numai 12.8% prin examinare fizică a pacientului [1].

Strategii de prevenire a FAPO cu preparate antiaritmice

Într-o meta-analiză, tratamentul profilactic pentru reducerea FAPO a micșorat perioada spitalizării respectiv și costul, însă nu a avut efect semnificativ asupra incidenței accidentelor vasculare cerebrale și mortalității [29]. O altă analiză [30] a evaluat 29 de trialuri și au găsit că amiodarona și pacing-ul sunt metode de prevenire pentru scurtarea perioadei de spitalizare pentru FAPO. Însă numai amiodarona are un impact semnificativ în reducerea accidentelor vasculare cerebrale postoperator (OR 0.54, 95% CI 0.30-0.95).

Deci, din opțiunile medicamentoase numai amiodarona este un convertor efectiv a FA în ritm sinusal, pe când beta blocatorii sunt doar medicamente efective în perioada perioperatorie.

Beta blocatorii

O meta-analiză a 31 de trialuri clinice randomizate a ajuns la concluzia că beneficiul tratamentului preoperator cu beta blocante și continuarea în perioada postoperatorie reduce apariția FAPO [30].

Halonen et al. [31] a raportat că metoprololul i/v inițiat precoce postchirurgical a fost bine tolerat și superior administrării orale împotriva FA, probabil din cauza absorbției micșorate din tractul gastrointestinal în perioada postoperatorie timpurie după bypass-ul cardiopulmonar (răspuns inflamator sistemic). La fel, administrarea preoperatorie a beta blocantelor a redus mortalitatea perioperatorie de la 3.4% la 2.8% (OR 0.8, 95% CI 0.78-0.82) [32].

Ghidurile Asociației Americane de Chirurgie Cardiothoracică ferm recomandă administrarea preoperatorie sau timpuriu postoperator a beta blocantelor pacienților supuși bypassului coronarian [33].

Asociația Europeană de Chirurgie Cardiothoracică recomandă beta blocantele ca alegere de prima linie în prevenirea FAPO la toți pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord, numai dacă nu sunt contraindicate.

Sotalol

Cinci studii randomizate au arătat un avantaj statistic semnificativ a sotalolului asupra beta blocantelor în reducerea FAPO. Alte două studii nu au arătat beneficiu semnificativ al sotalolului [34]. Câteva tri-

aluri au folosit preoperator 40 mg în trei prize zilnic sau 80 mg de două ori pe zi continuând postoperator, și acest regim nu a fost asociat cu creșterea efectelor adverse.

Meta-analiza a 4 trialuri (Sotalol vs beta blocante împotriva FAPO) a arătat că sotalolul e mult mai efectiv decât beta blocatorii [35].

Rezultate similare au fost arătate de Burgess et al. [30] în meta-analiza a 7 trialuri clinice randomizate.

Amiodarona

Este efectivă în profilaxia FAPO în comparație cu grupele de control arătate în câteva largi meta-analize a trialurilor clinice randomizate, deși doza, metoda de administrare, durata tratamentului sunt vaste [30,36].

Trialul AFISTII a arătat beneficiul combinării i/v și p/o începută în perioada postoperatorie precoce în comparație cu placebo: FAPO a avut loc în 22.1% vs 36.6% din pacienți; P=0.037 [37].

O meta-analiză recentă a 14 trialuri clinice randomizate (n=2864) în clarificarea dozei optime și durata profilactică a FAPO cu amiodaronă, s-a ajuns la concluzia că nu este diferență semnificativă în supresia FAPO între doza mică (<3000 mg), medie (3000-5000 mg) sau înaltă (>5000 mg) (P=0.238), și nu este o diferență în inițierea administrării amiodaronei preoperator sau postoperator (P=0.862) [38].

Asociația Europeană a Chirurgiei Cardiothoracice recomandă amiodarona pentru prevenirea FAPO la toți pacienții supuși intervenției chirurgicale pe cord atunci când beta blocatorii sunt contraindicați.

Pacing-ul temporar

Studii pentru Overdrive Temporary Pacing în prevenirea FAPO sunt mici cu protocoale diferite de pacing.

Meta-analizele publicate arată că numai pacing-ul biatrial are un avantaj în supresia FA după intervenția chirurgicală în comparație cu grupele de control [30,36]. Cu referință către recomandările ghidurilor Asociației Europene de Chirurgie Cardiothoracică, pacing-ul biatrial semnificativ scade apariția FAPO.

Magneziul

Este foarte efectiv în reducerea FAPO. Însă, nivelul de magneziu trebuie corectat în acelaș fel ca și nivelul de potasiu deoarece ei cu siguranță au impact asupra incidenței fibrilației atriale. Magneziul e cofactor a Na-K ATP-zei ce regulează gradientul transmembranal a natriului și potasiu [39] și, scăderea nivelului de magneziu postoperator este asociat cu un risc înalt de FAPO [40].

O meta-analiză largă [35] a determinat că magneziu e superior terapiei tradiționale antiaritmice în prevenirea FAPO: numărul ce necesită magneziu este 13, în comparație cu antiaritmicele tradiționale (beta blocatori 7, sotalol 5, amiodaron 7).

Analiza studiilor ce au permis administrarea post-operatorie a beta blocatorilor nu au găsit un beneficiu semnificativ a magneziului în prevenirea FAPO (OR 0.83, 95% CI 0.60-1.16).

Alte medicamente:

Digoxina nu a arătat nici un beneficiu în profilaxia FAPO (OR 0.97, 95% CI 0.62-1.49).

O analiză de subgrupă în meta-analiza blocantelor canalelor de calciu au arătat că non-dihidropiridinele supresează semnificativ aritmiile supraventriculare postchirurgicale (OR 0.62, 95% CI 0.41-0.93), însă cu o heterogenitate înaltă ($P=0.03$) [41].

Medicamente non-antiaritmice în prevenirea FAPO

Statinele (inhibitorii HMG Co-A)

Puține studii au examinat administrarea statinelor în relație cu dezvoltarea FAPO și, e foarte clar că mai multe studii sunt necesare. Mecanismul antiaritmice posibil poate fi explicat prin efectul lor asupra inflamației [42-45], efect antioxidant [46,47], efect antiaritmice datorită stabilizării canalelor ionice, [48] rol în remodelarea matricii extracelulare, [49] inhibarea sintezei de izoprenoizi care au abilitatea de a reversa remodelarea atrială structurală mediată de angiotensina II.

Primul trial randomizat, placebo controlat e ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia after cardiac surgery) ce a studiat administrarea statinelor în reducerea postoperatorie a incidenței FA. Acest trial a arătat o scădere semnificativă în apariția FAPO după pre-tratament cu atorvastatină. Mai mult ca atât, durata spitalizării a fost mai mică în grupa cu atorvastatină în comparație cu placebo ($P=0.001$). Tratament cu statine până la bypass coronarian deasemenea a arătat micșorarea mortalității perioperatorii într-un studiu larg, retrospectiv [50].

A fost observată o micșorare semnificativă a mortalității cardiace precoce post-bypass arătată de trialul McSPI (the Multi Center Study of Perioperative Ischemia) (OR 0.25, 95% CI 0.07-0.87, $P<0.03$) [51].

Deci, necătând la incidența mică a rabdmiolizei cauzată de doze mari, tratamentul cu statine arată a fi folositor în special înainte de bypass coronarian.

Blocatorii sistemului renin-angiotensin-aldosteron. Blocarea SRAA micșorează riscul de apariție de novo a FA și este benefic în prevenirea secundară a FA, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă. Oricum, rezultate extrase din 2 trialuri clinice randomizate (AFIST II, AFIST III) nu a determinat vreun beneficiu în administrarea preoperatorie a IEC și BRA în supresia fibrilației atriale postoperatorii [52].

Diverse

Stresul oxidativ este implicat în patogeneza FA, și unele studii au testat agenții antioxidativi pentru supresia FAPO. Posibilele efecte benefice a vitaminei C [53] și n-acetilcisteinei [54] au fost sugerate în privința aceasta.

Ghidurile Colegiului American a Medicilor Toracici la fel recomandă hipotermia moderată (spre exemplu, 34°C), folosirea pericardiotomiei posterioare ca posibilele strategii intraoperatorii preventive în reducerea FAPO, deși evidența robustă a acestor strategii este mult limitată.

Există câteva evidențe contradictorii în privința avantajului bypassului off-pump asupra bypassului cu CEC în reducerea ratei FAPO. Unele meta-analize au arătat că bypassul coronarian efectuat off-pump semnificativ au micșorat incidența FAPO în comparație cu cel efectuat cu CEC [55,56], însă meta-analiza lui Burgess et al. [30] nu a arătat o heterogenitate înaltă ($P<0.001$) și limitarea de studii în privința fibrilației atriale postoperatorii fiind punct final primar.

Recent, Turk et al. [57] a raportat un studiu prospectiv a incidenței FAPO în bypassul coronarian efectuat off-pump vs CEC și nu a găsit nici o diferență semnificativă în aceste două tehnici privind prevenirea fibrilației atriale postoperatorii.

Unele aspecte practice în managementul fibrilației atriale postoperatorii

Digoxina, din cauza efectului inotrop moderat, este util în atingerea rapidă a răspunsului ventricular în pacienții instabili. Dacă este hemodinamic stabil, alegerea medicamentului trebuie să fie în baza funcției ventriculare. Amiodarona este cel mai pe larg folosit atât în controlul frecvenței ventriculare, cât și pentru conversia în ritm sinusal la pacienții cu funcție ventriculară joasă sau normală. În cazul funcției ventriculare bune, sotalololul poate fi utilizat pentru conversia în ritm sinusal. Cardioversia electrică este indicată pacienților hemodinamic instabili sau simptomatici. Pacienților stabili alegerea este sau conversia electrică peste 24-48 ore de terapie medicamentoasă, sau cardioversia electrică dacă nu este restabilit ritmul sinusal după 3-4 săptămâni de anticoagulare adecvată și terapie antiaritmice.

Bibliografie

1. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H. et al.: Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996, **94**(3):390-39.
2. Auer J., Weber T., Berent R. et al.: Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005, **20**(5):425-431.
3. Lauer M.S., Eagle K.A., Buckley M.J., DeSanctis

RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;5:367-368.

4. White H.D., Antman E.M., Glynn M.A., Collins J.J., Cohn L.H., Shemin R.J., Friedman P.L. Efficacy and safety of timolol for the prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984;70:479-484.

5. Almassi G.H., Schowalter T., Nicolosi A.C., Aggarwal A., Moritz T.E., Henderson Wg, Tarazi R., Shroyer L., Sethi G.K., Grover F.L., Hammermeister K.E. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501-513.

6. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-549. • Van Wagoner DR, Pond LA, Lamorgese M *et al.* Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.

7. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca⁺⁺ channel abnormalities, cause, consequence or innocent bystander? *Circ Res* 1999;85: 473-6.

8. Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.

9. Cox J.L. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:405-09.

10. Cresswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49.

11. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C. *et al.* A focal source of AF treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.

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

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

14. Schauerte P., Scherlag B.J., Patterson E. *et al.* Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:592-9.

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

16. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Mavrakis H.E. *et al.* Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol* 2000;86:954-8.

17. Dimmer C., Tavernier R., Gjorgov N., Van Nooten G., Clement D.L., Jordaens L. Variations in autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;82(1):22-5.

18. Almassi G.H., Showalter T., Nicolosi A.C., Aggarwal A., Moritz T.E., Henderson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Surg* 1997; 226:501-13.

19. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., Rizzo R.J., Couper G.S., Vander Vliet M. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.

20. Frost L., Molgaard H., Christiansen E.H., Hjortholm K., Paulsen P.K., Thomsen P.E. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992;36:253-61.

21. Matthew J.P., Parks R., Savino J.S., Friedman A.S., Koch C., Mangano D.T. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilisation. Multicentre study of perioperative ischemia research group. *J Am Med Assoc* 1996;276:300-06.

22. Fuller J.A., Adams G.G., Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:821-5.

23. Passman R., Beshai J., Pavri B. *et al.* Predicting post-coronary bypass surgery arrhythmias from preoperative electrocardiogram. *Am Heart J* 2001;142:806-10.

24. Ducceschi V., D'Andrea A., Liccardo B. *et al.* Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:435-9.

25. Zaman A.G., Alamgir Zaman F., Richens T., Williams R., Rothman M.T., Mills P.G. The role of signal averaged P-wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:527-31.

26. Aytemir K., Aksoyek S., Ozer N., Aslamaci S., Oto A. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: P wave signal averaged ECG, clinical and angiographic variables in risk assessment. *Int J Cardiol* 1999;69(1):49-56.

27. Roshanali F., Mandegar M.H., Yousefinia M.A., Rayatzadeh H., Alaeddini F., Amouzadeh F. Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007;116:2012-2017.

28. Landymore R.W., Howell F. Recurrent atrial arrhythmias following treatment for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:436-439.

29. Zimmer J., Pezzullo J., Choucair W., Southard J., Kokkinos P., Karasik P., Greenberg M.D., Singh S.N. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003;91:1137-1140.

30. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846-2857.

31. Halonen J., Hakala T., Auvinen T., Karjalainen J., Turpeinen A., Uusaro A., Halonen P., Hartikainen J., Hippela M. Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2006;114 (Suppl.1):I-1-I-4.

32. Ferguson T.B. Jr, Coombs L.P., Peterson E.D. Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Pre-operative B-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002;287:2221–2227. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., Ewy G.A., Fonger J., Gardner T.J., Gott J.P.
33. Herrmann H.C., Marlow R.A., Nugent W.C., O'Connor G.T., Orszulak T.A., Rieselbach R.E., Winters W.L., Yusuf S., Gibbons R.J., Alpert J.S., Eagle K.A., Garson A. Jr, Gregoratos G., Russel R.O., Smith S.C. Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262–1347.
34. Patel A., Dunning J. Is sotalol more effective than standard beta-blockers for prophylaxis of atrial fibrillation during cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:147–150.
35. Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmia after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:325–333.
36. Crystal E., Connolly S.J., Sleik K., Ginger T.J., Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75–80.
37. White C.M., Caron M.F., Kalus J.S., Rose H., Song J., Reddy P., Gallagher R., Kluger J. 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. II):I-200–II-206.
38. Buckley M.S., Nolan P.E. Jr, Slack M.K., Tisdale J.E., Hilleman D.E., Copeland J.G. Amiodarone prophylaxis after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:360–368.
39. Fanning W.J., Thomas C.S. Jr, Roach A., Tomich R., Alford W.C., Stoney W.S. Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1991;52:529–533.
40. Kalman J.M., Munawar M., Howes L.G., Louis W.J., Buxton B.F., Gutteridge G., Tonkin A.M. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709–1715.
41. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Rao V., Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1496–1505. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Di Sciascio G.
42. 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;114:1455–1461.
43. Chello M., Carassiti M., Agro F., Mastroberto P., Pugliese G., Colonna D., Covino E. Simvastatin blunts the increase of circulating adhesion molecules after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:605–609.
44. Chello M., Mastroberto P., Patti G., D'Ambrosio A., Cortes Morichetti M., Di Sciascio G., Covino E. Simvastatin attenuates leukocyte-endothelial interactions after coronary revascularization with cardiopulmonary bypass. *Heart* 2003;89:538–543.
45. Chello M., Patti G., Candura D., Mastrobuoni S., Di Sciascio G., Agro F., Carassiti M., Covino E. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2006;34:660–667.
46. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225–248.
47. Shishehbor M.H., Brennan M.L., Aviles R.J., Fu X., Penn M.S., Sprecher D.L., Hazen S.L. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426–431.
48. Pound E.M., Kang J.X., Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001;42:346–351.
49. Marin F., Pascual D.A., Roldan V., Arribas J.M., Ahumada M., Tornel P.L., Oliver C., Gomez-Plana J., Lip G.Y., Valdes M. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:55–60.
50. Pan W., Pintar T., Anton J., Lee V-V., Vaughn W.K., Collard C.D. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(Suppl. II):II-45–II-49.
51. Collard C.D., Body S.C., Sherman S.K., Wang S., Mangano D.T., Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) research group, Inc; Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:392–400.
52. White C.M., Kluger J., Lertsburapa K., Faheem O., Coleman C.I. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:817–820. Carnes C.A., Chung M.K., Nakayama T., Nakayama H., Baliga R.S., Piao S.
53. Kanderian A., Pavia R.L., McCarthy P.M., Bauer J.A., Van Wagoner D.R. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:E32–E38.
54. Ozaydin M., Peker O., Erdogan D., Kapan S., Turker Y., Varol E., Ozguner F., Dogan A., Ibrism E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008;29:625–631.
55. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-

analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510–1515.

56. Raja S.G., Behranwala A.A., Dunning J. Does off-pump coronary artery surgery reduce the incidence of

postoperative atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:647–652.

57. Turk T, Vural H., Eris C., Ata Y., Yavuz S. Atria fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study. *J Intern Med Res* 2007;35:134–142.