

# 胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术术后房颤有效性的 Meta 分析



付嘉玉<sup>1</sup>, 沈春健<sup>1,2</sup>, 高顺<sup>2</sup>, 刘炜<sup>2</sup>, 刘超<sup>2</sup>, 谢不敏<sup>2</sup>, 吴文哲<sup>2</sup>, 葛尧<sup>2</sup>

1. 沈阳医学院 (沈阳 110035)

2. 沈阳医学院附属第二医院 心外科 (沈阳 110035)

**【摘要】** 目的 系统评价胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术术后心房房颤的有效性。方法 计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库及 PubMed。按纳入及排除标准进行筛选,并提取资料。采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man5.3 进行 Meta 分析。结果 共纳入 19 篇文献,均为随机对照试验,共 2 817 例患者。Meta 分析显示:与安慰剂组(对照组)相比,胺碘酮(实验组)降低冠状动脉旁路移植术术后房颤的发生率[RR=0.37 95% CI (0.28, 0.50), P<0.000 01]。亚组分析:胺碘酮不同给药时间及给药方式对动脉旁路移植术术后心房颤动的影响与纳入所有研究对象的分析结果一致,能有效降低心房颤动发生率(P<0.05)。结论 与安慰剂相比,胺碘酮有效地降低冠状动脉旁路移植术术后心房颤动发生率。

**【关键词】** 冠状动脉旁路移植术; 心房颤动; 胺碘酮

## Efficacy of amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis

FU Jiayu<sup>1</sup>, SHEN Chunjian<sup>1,2</sup>, GAO Shun<sup>2</sup>, LIU Wei<sup>2</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, XIE Bumin<sup>2</sup>, WU Wenzhen<sup>2</sup>, GE Yao<sup>2</sup>

1. Shenyang Medical College, Shenyang, 110035, China

2. Department of Cardiac Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, 110035, China

Corresponding author: SHEN Chunjian, Email: shenchunjian1976@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** Effectiveness of amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. **Methods** Chinese biomedical literature database, China journal full text database, VIP database, Wanfang database and PubMed will be searched. The patients were selected based on the selected inclusion and exclusion criteria. Statistical analysis was performed using RevMan 5.3. **Results** There were 19 studies meeting inclusive criteria including 2 817 patients and all were randomized controlled trial (RCT). It was inferred that amiodarone had a significant effect on reducing the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting (RR=0.37, 95% CI 0.28, 0.50, P<0.000 01). Consistent with the total effect, different administration models of amiodarone on the atrial fibrillation after arterial bypass grafting could decrease the AF rate (P<0.05). **Conclusion** Compared with the placebo group, amiodarone is effective in reducing the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting.

**【Key words】** Coronary artery bypass grafting; atrial fibrillation; amiodarone

心房颤动(房颤)是冠状动脉旁路移植术术后并发症之一,术后发生房颤可影响患者心脏功能,延长住院时间,影响术后的转归。胺碘酮视为临床上治疗心房颤动的首选药物,已被广泛推广。相关数据表明,胺碘酮治疗总有效率>80%,与普罗帕酮相比较,胺碘酮具有很好的治疗效果,且不良反应

少<sup>[1-2]</sup>。不仅阻断钾离子通道,延长不应期,而且增强膜稳定性,降低自律性,减慢心率,控制房颤复发。本研究旨在观察胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后发生房颤的有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验,无论是否进行分配隐藏或采用盲法,语种不限。

DOI: 10.7507/1007-4848.201708040

通信作者: 沈春健 Email: shenchunjian1976@hotmail.com

**1.1.2 研究对象** 接受冠状动脉旁路移植术的患者(无论是非体外循环及体外循环状态下),术前心率为窦性心率,排除胺碘酮过敏者、术前持续房颤及甲状腺功能亢或减退,窦房结功能异常者,肝功能异常者,急性肾衰竭,脑血管意外、严重肺疾病患者,年龄和性别不限。

冠状动脉旁路移植术适应症:(1)药物治疗不能缓解或频繁发作的心绞痛,3支冠状动脉主要分支中至少有一支近端血管腔狭窄 $>70\%$ ,远端血管直径 $\geq 1.0\text{ mm}$ ;(2)3支管腔狭窄 $>50\%$ ,射血分数 $\geq 0.3$ ;(3)左冠状动脉主干管腔狭窄 $>50\%$ ,不论有无症状,均应尽早手术;(4)不能行经皮冠状动脉腔内血管成形术,心绞痛难以控制或合并室壁瘤,室间隔穿孔,瓣膜病的患者;(5)经皮冠状动脉腔内血管成形术失败的患者;(6)经皮冠状动脉腔内成形术后狭窄复发者。

**1.1.3 干预措施** 试验组为胺碘酮,对照组为安慰剂,首次给药时间:术前、术中、术后;给药方式、剂量不限。

**1.1.4 结局指标** 有效率。有效:术后未发生房颤,无效:术后发生房颤。

监测指标:房颤持续时间 $\geq 30\text{ min}$ ,术前72 h心电监护至术后第5 d,当有临床症状或者有主观不适时再行常规心电图检查,复查动态心电图。

房颤的诊断标准:心电图示(1)P波消失,代之f波;频率约350~600次/分;(2)心室率极不规则;(3)QRS波形宽大畸形;心脏听诊第一心音强弱不等,心率绝对不齐。

术后不良反应:窦性心动过缓,室上性心动过速,房室传导阻滞,室颤及其他类型的心律失常,术后出血、感染、脑血管意外、胃肠道反应,精神意识异常、心脏骤停、猝死。

## 1.2 文献的排除标准

重复发表。

## 1.3 文献检索

以胺碘酮、心房颤动、冠状动脉旁路移植术为关键词检索中国生物医学文献数据库(1998~2017年)、中国期刊全文数据库(1987~2017年)、维普数据库(1989~2017年)、万方数据库(1997~2017年);以Amiodarone、Coronary artery bypass grafting、Atrial fibrillation为关键词检索PubMed数据库(1989~2017年)。

## 1.4 资料提取

阅读摘要和全文,提取符合标准的文献资料。提取标准:(1)一般资料:题目、作者姓名、文献来

源和发表日期;(2)研究对象一般特征及可比性;(3)干预措施及结局指标。

## 1.5 文献质量评价

采用改良的Jadad量表<sup>[3]</sup>进行评价,根据评分标准进行评分,记分1~7分,具体详见参考文献。

## 1.6 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的Rev Man5.3进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用加权均数差(WMD)为效应量,对多个研究结果进行合并,并计算95%的可信区间(95%CI)。衡量多个研究结果间异质性程度大小采用I<sup>2</sup>值,只要I<sup>2</sup>不大于50%,其异质性被认为是可以接受的;合并统计量采用Z检验,根据Z值得到该统计量的概率P值,以P $<0.05$ 为差异有统计学意义。研究结果间异质性小(P $>0.1$ 且I<sup>2</sup> $<50\%$ ),则采用固定效应模型进行分析;若研究结果间异质性大(P $\leq 0.01$ , I<sup>2</sup> $\geq 50\%$ )则采用随机效应模型进行,要分析其来源(即研究内变异和研究间变异),并对亚组进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据入选标准及检索策略,利用电子检索,初筛出167篇,剔除重新发表和不符合标准的文献,阅读摘要及余下全文,纳入19篇随机对照试验研究(图1),共2817例患者,试验组1383例,对照组1434例,其中11篇中文文献,8篇英文文献;纳入研究中6篇对有无退出和失访例数做出了描述,共有10例退出或失访;Jadad评分16篇为高质量文献研究,3篇为低质量研究,具体文献特征见表1。

### 2.2 胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性评价

在19项随机对照试验中,各研究异质性较大(P $<0.000\ 01$  I<sup>2</sup>=72%),故采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示:胺碘酮与安慰剂在预防冠状动脉旁路移植术后房颤有效性方面有统计学差异[RR=0.37 95% CI (0.28, 0.50),总效应检验Z=6.82, P $<0.000\ 01$ ,图2]。表明与安慰剂相比,胺碘酮对冠状动脉旁路移植术后房颤有一定的预防作用。

### 2.3 亚组分析

**2.3.1 按照不同的给药方式对胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性进行亚组分析** (1)静脉给药:各研究异质性较大(P=0.02 I<sup>2</sup>=71%),故采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示:胺碘

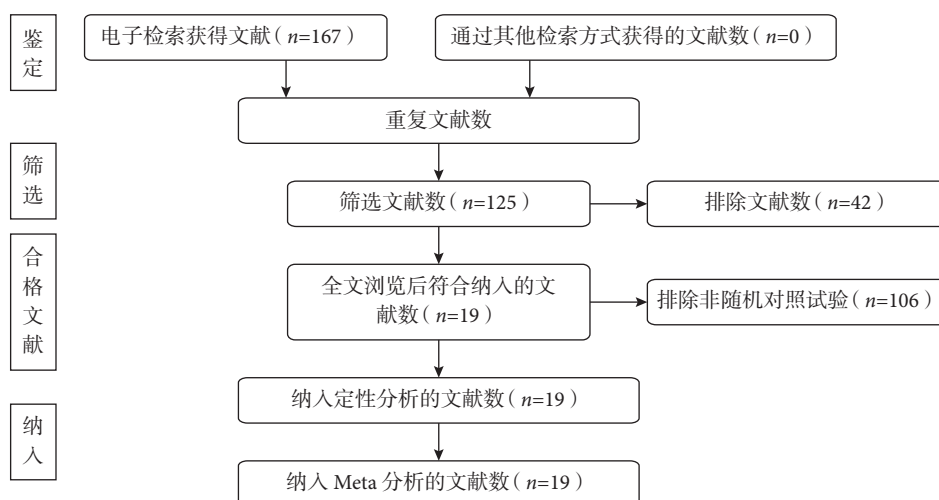


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本情况及其质量分析

纳入研究	例数(T/C)	手术类型	首次给药时间	给药方式	有效(T/C)	发生例数(T/C)	Jadad 计分
顾松 2003 <sup>[7]</sup>	235 (80/155)	CABG	术前	口服	72/121	8/34	3
王玺胜 2006 <sup>[8]</sup>	90 (60/30)	CABG	术前	静脉+口服	55/23	5/7	5
韩庆奇 2006 <sup>[23]</sup>	184 (94/90)	CABG	术后	静脉+口服	88/61	6/29	5
施盛 2007 <sup>[9]</sup>	195 (97/98)	CABG	术前	静脉+口服	84/59	11/38	4
房勤 2007 <sup>[18]</sup>	80 (40/40)	CABG	术前	静脉+口服	27/9	13/31	6
丁平 2008 <sup>[19]</sup>	67 (34/33)	CABG	术后	静脉+口服	30/22	4/11	5
叶新 2009 <sup>[17]</sup>	34 (17/17)	CABG	术中	静脉	16/11	1/6	3
方颖 2009 <sup>[10]</sup>	200 (100/100)	CABG	术前	静脉	84/59	15/41	5
李庆志 2010 <sup>[22]</sup>	176 (90/86)	CABG	术后	静脉+口服	81/66	9/20	5
肖巍 2012 <sup>[11]</sup>	200 (100/100)	CABG	术前	静脉+口服	90/64	10/36	4
吕振乾 2013 <sup>[21]</sup>	60 (30/30)	OPCABG	术前	静脉+口服	26/18	4/12	4
Guarnieri 1999 <sup>[4]</sup>	300 (158/142)	CABG	术前	静脉	10/75	56/67	4
Lee 2000 <sup>[35]</sup>	150 (74/76)	CABG	术前	静脉	65/50	9/26	4
Basel 2001 <sup>[37]</sup>	192 (100/92)	CABG	术前	静脉+口服	60/60	40/32	4
Yaqdi 2003 <sup>[34]</sup>	157 (77/80)	CABG	术后	静脉+口服	69/60	8/20	4
Kerstein 2004 <sup>[33]</sup>	143 (51/92)	CABG	术前	静脉+口服	8/68	3/24	4
Budeus 2006 <sup>[5]</sup>	110 (55/55)	CABG	术前	静脉+口服	45/19	8/34	6
Turk 2007 <sup>[36]</sup>	144 (76/68)	CABG	术后	静脉+口服	67/50	9/18	4
Roshanali 2008 <sup>[6]</sup>	100 (50/50)	CABG	术前	静脉+口服	42/6	8/44	3

T/C: 实验组/对照组; CABG: 冠状动脉旁路移植术; OPCABG 非体外循环下冠状动脉旁路移植术

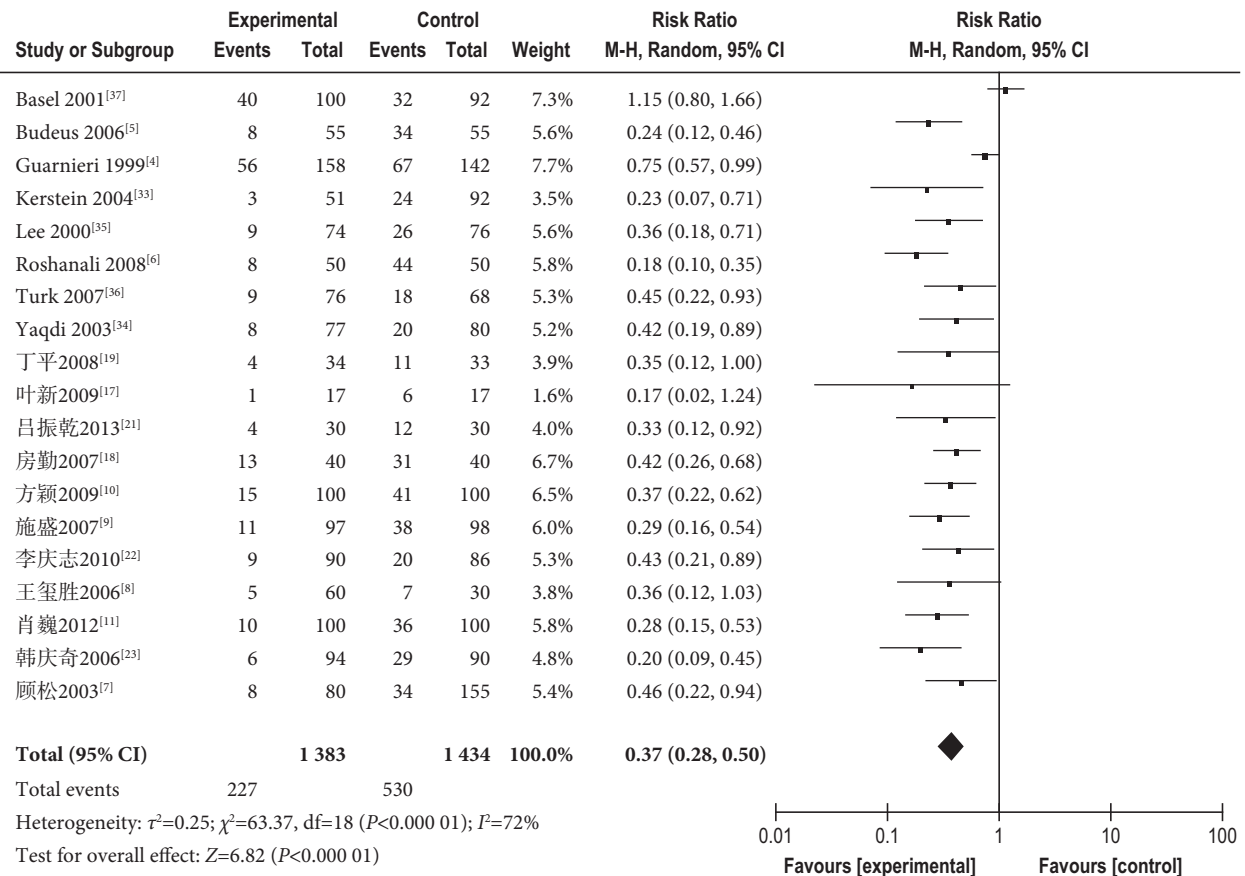


图2 胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性评价的 Meta 分析

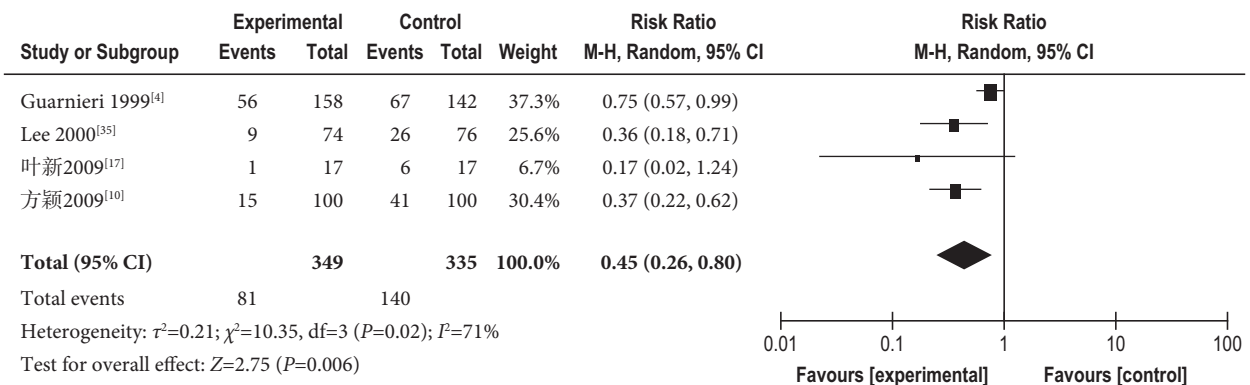


图3 静脉给药有效性分析的 Meta 分析

酮与安慰剂比较, 预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性有统计学差异[RR=0.45 95% CI (0.26, 0.80), 总效应检验  $Z=2.75$ ,  $P=0.006$ , 图3]。(2) 联合给药: 各研究异质性较大 ( $P<0.000 01$ ,  $I^2=72\%$ ), 故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示: 胺碘酮与安慰剂比较, 预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性有统计学差异[RR=0.35, 95% CI (0.24, 0.50), 总效应检验  $Z=5.8$ ,  $P<0.000 01$ , 图4]。**2.3.2 按照不同首次给药时间对胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性进行亚组分析** (1) 术

前给药: 各研究异质性较大 ( $P<0.000 01$ ,  $I^2=79\%$ ), 故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示: 酮与安慰剂比较, 预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性有统计学差异[RR=0.38, 95% CI (0.27, 0.55), 总效应检验  $Z=5.33$ ,  $P<0.000 01$ , 图5]。(2) 术后给药: 各研究异质性较小 ( $P=0.60$ ,  $I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 胺碘酮与安慰剂比较, 预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效性有统计学差异[RR=0.35 95% CI (0.25, 0.50), 总效应检验  $Z=5.77$ ,  $P<0.000 01$ , 图6]。

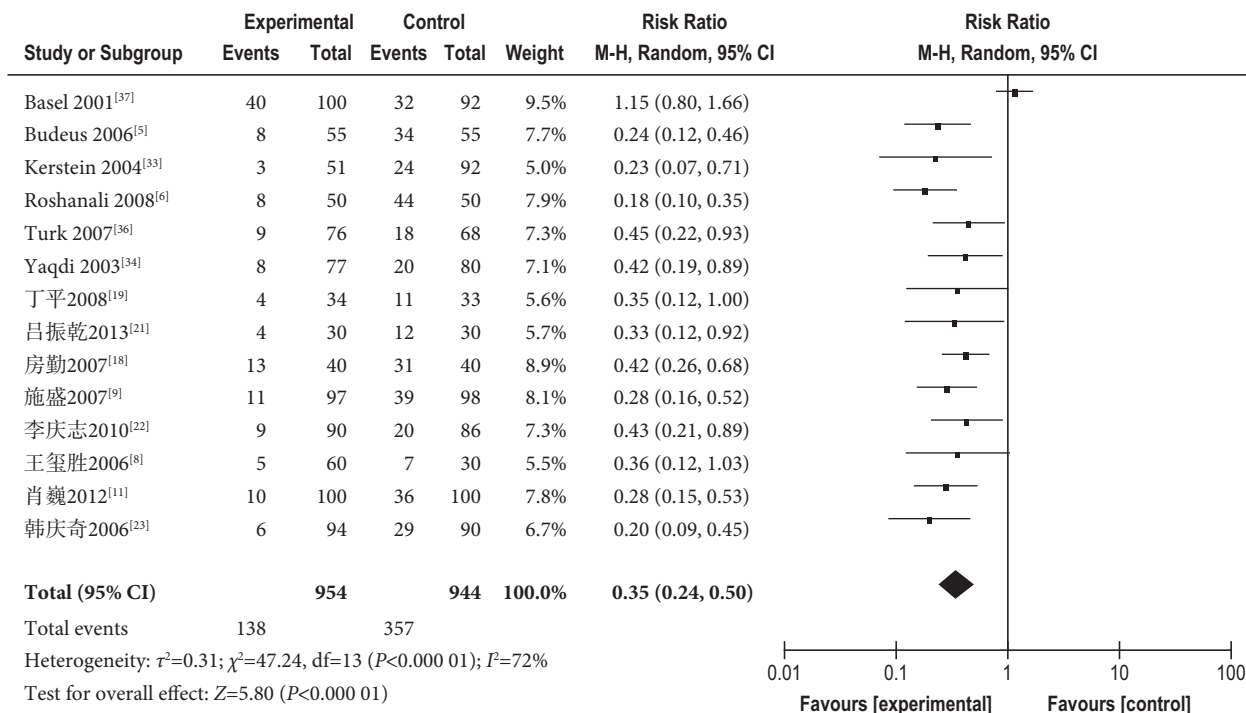


图 4 联合给药有效性分析的 Meta 分析

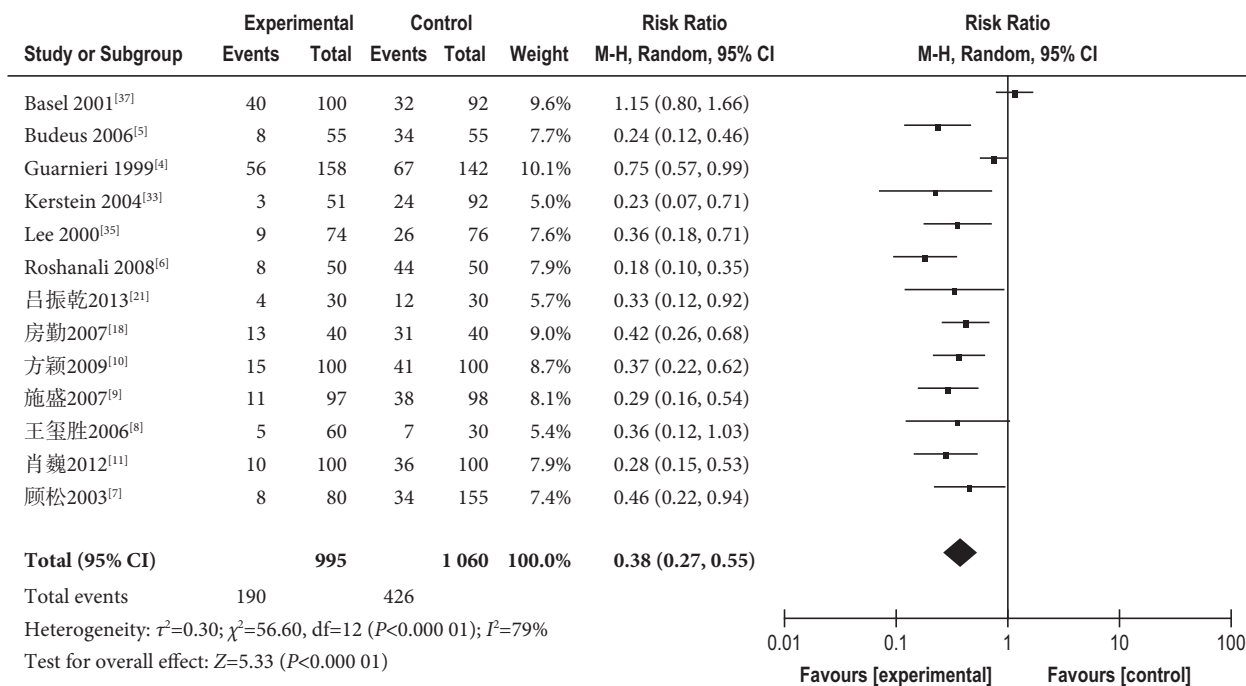


图 5 术前给药有效性分析的 Meta 分析

### 3 讨论

房颤为冠状动脉旁路移植术术后常见的心率失常之一。房早的频率明显增加，术后交感神经兴奋均可能导致房颤的发生。胺碘酮属于第三类抗心率失常的药物，不仅阻断钾离子通道，延长不应期，而且增强膜稳定性，降低窦房结自律性，还能

直接扩张冠状动脉及周围血管。与其他抗心率失常药物相比具有一定优势；（1）可明显减慢心率，对基础心率偏快者尤其适用；（2）阻断钾离子外流延长复极，T波延长导致QT间期延长；（3）具有抗缺血作用，改善心肌灌注；（4）对房室结有抑制作用，有效控制心室率；（5）无负性肌力作用，可用于心力衰竭者。胺碘酮静脉注射可有效改善

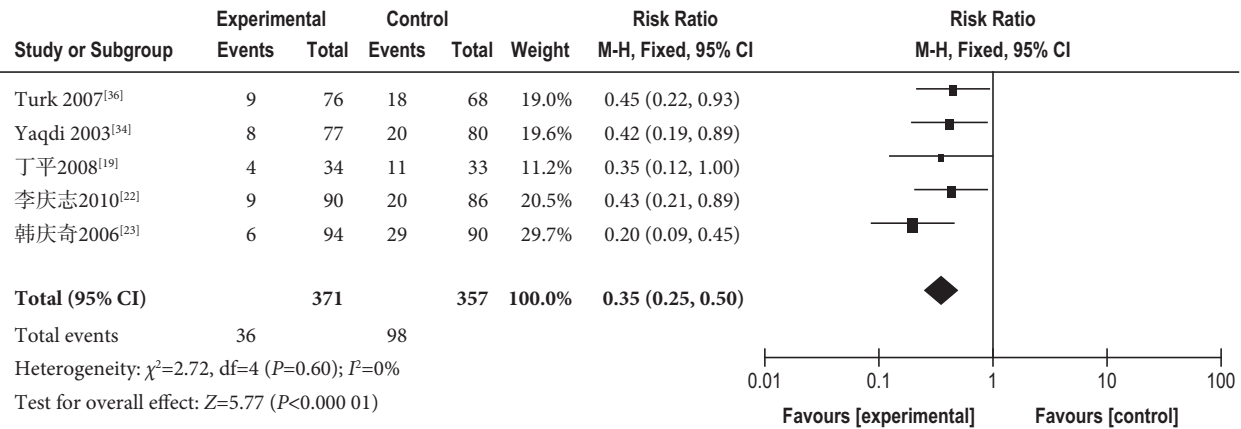


图6 术后给药有效性分析的 Meta 分析

CABG 术后患者的血流动力学, 与其他抗心率失常药物相比, 其转复率较高, 维持窦性心律效果较好。

本研究通过对不同给药方式及给药时间亚组进行 Meta 分析, 结果均显示与安慰剂相比胺碘酮对冠状动脉旁路移植术后房颤有一定的预防作用, 与总效应一致。

本系统评价比较了胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后房颤的有效率, 结果表明, 与安慰剂 (对照组) 相比胺碘酮 (实验组) 对冠状动脉旁路移植术后房颤有一定的预防作用。本研究虽然制定了相对严格的纳入标准和排除方法, 选择偏移性小, 但是由于对心脏病患者的常规治疗方法不同, 治疗的剂量和疗程, 给药时间, 给药方式也存在一定的差异, 故仍需要大样本量和高质量的国内外研究进一步证实, 以得出更可靠, 更有理论依据的结论指导临床实际应用。

参考文献

- 何日德. 静脉胺碘酮急诊转复高龄房颤的疗效与安全性. 吉林医学, 2016, 37(5): 1178-1179.
- 黄千晓. 探讨胺碘酮在重度左心衰竭合并房颤临床治疗中的应用. 心血管病防治知识, 2016, (6): 64-66.
- Guarnieri T. Intravenous antiarrhythmic regimens with focus on amiodarone for prophylaxis of atrial fibrillation after open heart surgery. Am J Cardiol, 1999, 84(9A): 152R-155R.
- Budeus M, Hennersdorf M, Perings S, et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. Eur Heart J, 2006, 27(13): 1584-1591.
- Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, et al. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting via atrial electromechanical interval and use of amiodarone prophylaxis. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(4): 421-425.
- 顾松, 苏丕雄, 刘岩, 等. 小剂量胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术

- 后心房纤颤. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19(2): 89-91.
- 王玺胜, 梅运清, 李爱萍, 等. 胺碘酮对冠状动脉旁路移植术后心房纤颤的预防作用. 中华胸心血管外科杂志, 2006, 22(3): 208.
- 施盛, 虞敏, 叶一舟, 等. 围术期应用胺碘酮对冠状动脉旁路移植术后心房颤动的作用. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2007, 21(1): 29-31.
- 方颖, 张兆光, 顾承雄, 等. 术前低剂量胺碘酮预防非体外循环冠状动脉旁路移植术后心房颤动. 中华老年医学杂志, 2009, 28(6): 457-459.
- 肖巍, 张健群, 孔晴宇, 等. 围术期应用胺碘酮预防心脏不停跳冠状动脉搭桥术后房颤的研究. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 06(13): 39-44.
- 黄丹, 黄鹤, 王志强, 等. 胺碘酮预防心脏外科术后房颤有效性和安全性的 Meta 分析. 中国循证心血管医学杂志, 2015, (2): 165-169.
- 梅阳, 黄鹤. 胺碘酮治疗慢性心力衰竭并发室性心律失常的 Meta 分析. 疑难病杂志, 2014, (9): 942-946, 951.
- 虞敏, 王利民, 施盛, 等. 冠状动脉搭桥术后心房颤动高危者的胺碘酮预防试验. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2010, 24(3): 226-229.
- Alves RJ, Geovanini GR, Brito Gd, et al. Prevention of atrial fibrillation with moderate doses of amiodarone in the postoperative period of cardiac surgery is safe and effective in patients with high risk for developing this arrhythmia. Arq Bras Cardiol, 2007, 89(1): 22-27.
- 叶新, 马挺, 杨大昕, 等. 术中静脉注射胺碘酮对体外循环冠状动脉旁路移植术患者转归的影响. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(9): 800-802.
- 房勤, 谷天祥, 王春, 等. 胺碘酮预防冠状动脉旁路移植术后心房颤动. 中华心血管病杂志, 2007, 35(10): 933-935.
- 丁平. 心脏术后心房纤颤药物治疗临床研究. 第二军医大学, 2008.
- 杨彦伟, 李书闻, 金沐, 等. 单次胺碘酮预防男性急诊体外循环冠状动脉旁路移植术后心房颤动的疗效评价. 心肺血管病杂志, 2014, 33(3): 398-401.
- 吕振乾, 徐平, 杨春悦. 低剂量胺碘酮对 OPCABG 术后早期房颤预防作用的研究. 交通医学, 2013, 27(2): 183-184, 187.
- 李庆志, 祝沪军, 李欣, 等. 冠状动脉旁路移植术后新发房颤的围术期预防方案的研究. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(16): 2532-2534.
- 韩庆奇, 徐志云, 张宝仁, 等. 胺碘酮在预防冠状动脉旁路移植术

- 后房颤中的作用研究. 第二军医大学学报, 2006, 27(9): 973-976.
- 22 蒋正怀. 冠状动脉旁路移植术治疗冠心病的临床应用. 中国医药导刊, 2001, 3(4): 252-254.
- 23 Vahdati SS, Samadikhah J, Hakim SH, *et al.* Comparison of the length of hospital stay between the patients with atrial fibrillation treated with amiodarone and patients with normal sinus rhythm after coronary artery bypass graft. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2012, 4(1): 17-20.
- 24 Piccini JP, Zhao Y, Steinberg BA, *et al.* Comparative effectiveness of pharmacotherapies for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*, 2013, 112(7): 954-960.
- 25 Hoffmann MC. Evaluation of an evidence-based practice implementation: prophylactic amiodarone following coronary artery revascularization. *Dimens Crit Care Nurs*, 2012, 31(3): 193-201.
- 26 Akbarzadeh F, Kazemi-Arbat B, Golmohammadi A, *et al.* Batrial pacing vs. intravenous amiodarone in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Pak J Biol Sci*, 2009, 12(19): 1325-1329.
- 27 Patel AA, White CM, Gillespie EL, *et al.* Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(9): 829-837.
- 28 Cagli K, Ozeke O, Ergun K, *et al.* Effect of low-dose amiodarone and magnesium combination on atrial fibrillation after coronary artery surgery. *J Card Surg*, 2006, 21(5): 458-464.
- 29 Alcalde RV, Guaragna JC, Bodanese LC, *et al.* High dose of amiodarone in a short-term period reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation and atrial flutter. *Arq Bras Cardiol*, 2006, 87(3): 236-240.
- 30 Mooss AN, Wurdeman RL, Sugimoto JT, *et al.* Amiodarone versus sotalol for the treatment of atrial fibrillation after open heart surgery: the Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) trial. *Am Heart J*, 2004, 148(4): 641-648.
- 31 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: the GAP study. *Chest*, 2004, 126(3): 716-724.
- 32 Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, *et al.* Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(6): 1420-1425.
- 33 Lee SH, Chang CM, Lu MJ, *et al.* Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(1): 157-161.
- 34 Turk T, Ata Y, Vural H, *et al.* Intravenous and oral amiodarone for the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(4): E299-E303.
- 35 Cardona F, Seide H, Cox RA, *et al.* Effect of right atrial pacing, intravenous amiodarone and beta blockers for suppression of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a pilot study. *P R Health Sci J*, 2003, 22(2): 119-123.
- 36 王海平, 姜先雁, 凤玮, 等. 口服胺碘酮预防 70 岁以上老年患者冠状动脉旁路移植术后心房颤动的发生. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, (04): 406-409.
- 37 宋静华, 李培军, 李军山. 静脉胺碘酮治疗冠状动脉旁路移植术后心房颤动伴快速心室率的疗效和安全性. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005, 19(6): 517.

本文编辑: 董敏