

·文献分析·

胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动有效性及安全性 Meta 分析

孙琳琳^{1,2,3}, 李鑫^{1,2}, 刘建和³, 吴晶¹, 王建国^{1,2*}, 邹吉涛¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学中医诊断研究所,湖南长沙 410007;
3.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 评价胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的有效性及安全性。**方法** 全面检索 CNKI 中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊全文数据库、万方医药期刊数据库、SinoMed、PubMed 等数据库,同时手工检索相关杂志。按 Cochrane 评价员手册评价符合纳入标准的文献质量,采用 Review manager 5.3.5 软件进行统计分析。**结果** 最终共纳入 10 篇文献,共计 940 例患者。结果显示,采用胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的疗效优于单用美托洛尔($Z=7.63, P<0.01$);对左房内径及射血分数的改善也优于美托洛尔($P<0.01$);但胺碘酮联合美托洛尔组的不良反应发生率高于单用美托洛尔。**结论** 基于目前证据,胺碘酮联合美托洛尔口服控制心室率、改善左房内径及射血分数的效果显著优于单用美托洛尔,但其安全性逊于美托洛尔。由于本研究纳入的文献存在质量缺陷、异质性和区域局限性,今后应开展多中心、大样本、双盲、双模拟的随机对照试验以全面评价胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的临床疗效和安全性。

[关键词] 心房颤动;胺碘酮;美托洛尔;有效性;安全性;Meta 分析

[中图分类号]R541 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.05.022

Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of Amiodarone combined with Metoprolol on Treatment of Atrial Fibrillation

SUN Linlin^{1,2,3}, LI Xin^{1,2}, LIU Jianhe³, WU Jing¹, WANG Jianguo^{1,2*}, ZOU Jitao¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Institute of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of amiodarone combined with metoprolol on treatment of atrial fibrillation. **Methods** We search the literatures by following database: CNKI, VIP, WanFang, SinoMed and Pubmed, and manual searching the journals. The literatures which met the inclusion criteria evaluated by Cochrane Reviewers' Handbook, were statistically analyzed by Review Manger 5.3 software. **Results** A total of 10 papers including 940 patients were enrolled. The result showed that amiodarone combined with metoprolol on treatment of atrial fibrillation was superior to the metoprolol group ($Z=7.63, P<0.01$). In the aspect of left atrial diameter and ejection fraction, the amiodarone combined with metoprolol group was significantly superior to the metoprolol group ($P<0.01$). Unfortunately, the incidence of adverse reaction of amiodarone combined with metoprolol group was significant higher than the metoprolol group. **Conclusion** Based on current evidence, the effect of oral amiodarone combined with metoprolol in improving aspect heart rate control, the left ventricular internal diameter and ejection fraction was superior to the metoprolol only, but its safety was lower than metoprolol only. For the quality defects, heterogeneity and district limitation of enrolled literatures, it is necessary to conduct multi centers, large sample, double blind, double simulated randomised controlled trials to fully evaluate the clinical efficacy and safety of amiodarone combined with metoprolol for the treatment of atrial fibrillation.

[Keywords] atrial fibrillation; amiodarone; metoprolol; effectiveness; safety; Meta-analysis

[收稿日期]2015-12-04

[基金项目]湖南中医药大学中医诊断学国家重点学科开放基金项目(2015ZYD34);湖南省中医药科研计划项目(60010626);湖南中医药大学博士科研课题(9982-1001-016)。

[作者简介]孙琳琳,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药诊治心血管病的基础与转化医学研究。

[通讯作者]*王建国,男,副教授,硕士研究生导师,E-mail:707973244@qq.com。

心房颤动(atrial fibrillation, AF),是指规则有序的心房电活动丧失,代之以快速无序的激动与收缩的房性节律,是由心房-主导折返环引起许多小折返环导致的房律紊乱^[1]。AF是最常见的持续性心律失常之一,总发病率约为0.77%,且随着年龄的增长,心房颤动的发生率明显增加^[2]。研究表明,房颤可使卒中风险增加5倍、心力衰竭风险增加3倍,病情通常比较复杂和难以管理^[3]。

胺碘酮是临床上一种广谱抗心律失常药,主要用于心房颤动的转复和窦性心律的维持^[4]。然而,随着药物剂量的增加,胺碘酮的不良反应随之增加。美托洛尔阻滞 β 肾上腺素能受体,降低交感神经效应,减轻由 β 受体介导的心律失常^[5]。临床治疗心房颤动时,胺碘酮和美托洛尔常常联合用药^[6],然而其有效性和安全性尚缺乏循证医学证据。基于此,本文拟对胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的临床疗效及安全性进行评价,以期为其治疗心房颤动提供科学循证依据。

1 PRISMA 声明

本次系统评价基于目前文献证据,全程遵循《Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement》要求,特此声明。

2 资料与方法

2.1 文献纳入和排除标准

2.1.1 纳入标准 采用Cochrane系统评价方法进行文献纳入:(1)原始资料为已公开发表文献;(2)纳入患者的诊断必须参考符合美国心脏协会、心脏病学会、心律学会及胸外科学会联合发布的《心房颤动患者管理指南(2014)》;(3)原始文献必须是临床随机对照试验;(4)原始文献中治疗组为口服胺碘酮联合美托洛尔,对照组为口服美托洛尔;(5)各文献研究方法相似,有综合的统计指标;(6)结果中有明确的结局指标。疗效评定标准^[7]:①显效:用药治疗后患者发生心房颤动次数较用药前减少80%以上;有效:用药后患者心房颤动发生次数较用药前至少减少50%;无效:用药后房颤发生数同用药前比较减少不超过50%,治疗前后无显著差异。

2.1.2 排除标准 (1)原始资料为未公开发表的文献;(2)原始文献未设对照组;(3)原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交待不清或不全等);(4)重复发表的文章和新近发表论病例包括旧论文的病案,旧论文排除;(5)综述性文献。

2.2 结局指标

2.2.1 主要指标 总有效率。总体疗效指标:左房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、血、尿常规及肝、肾功能,观察患者用药期间心率、心律的变化情况以及不良反应情况。患者定期行超声心动图、心电图复查,必要时行心电监护。

2.2.2 不良反应发生情况 依据临床常见不良反应进行统计。

2.3 检索策略

计算机检索中国知网、维普、万方、SinoMed及PubMed等数据库,并手工检索相关专业杂志、学术会议论文集等,避免漏检。检索时限:截至2015-10-30。

2.3.1 中文检索关键词或主题词 (1)“胺碘酮联合美托洛尔”和“有效性”和“安全性”;(2)“心房颤动”;(3)“随机对照试验”或“随机”或“对照”,(4)包括(1)、(2)、(3)。

2.3.2 英文检索关键词或主题词 (1)“Amiodarone combined with Metoprolol”;(2)“Atrial fibrillation”;(3)“randomized controlled trials”or“random”or“controlled”;(4)包括(1)、(2)、(3)。

2.4 文献筛选与资料提取

由两位评价员根据纳入与排除标准独立筛选文献,按照资料提取表完成数据提取,交叉核对,如意见分歧,经讨论决定或由第三方专家协助裁定解决。提取的资料包括:(1)纳入文献基本信息:研究题目、第一作者和发表时间等;(2)研究特征:患者的基线情况、干预措施等;(3)结局指标;(4)研究统计方法、结果及结论等。

2.5 质量评价

文献质量评价根据Cochrane评价员手册Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(Version 5.1.0)对所纳入RCTs进行:从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚、其他偏倚六方面考量,根据各方面最具风险的项目,将RCTs每方面分为高风险、低风险、风险不清三个评估等级,以此评判所纳入RCTs文献的质量。

2.6 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manager 5.3.5 for windows进行Meta分析。计数资料比较用比数比(odds ratio, OR)表示,计量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示,各效应量均以95%可信区间(95%CI)表示。使用 χ^2 检验进行异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.05$)。经检验无异质性,采用固定效应模型(fixed)进行数据合并分析;如研究间存在异质性,则采用随机效应模型(random)进行Meta分析。发表性偏倚采用漏斗图显示。Meta分析检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 文献检索结果

按上述检索方法,共检索到 195 篇文献;通过阅读文献题目及摘要,剔除与主题不相关文献 87 篇,剔除重复发表文献 12 篇,剔除综述 7 篇,初筛获得文献 89 篇;通过阅读全文,剔除发表数据重复或数据错误的文献 25 篇,剔除临床治疗后无随访的文献 15 篇,剔除心房颤动复合其他疾病文献 39 篇,最终符合纳入标准的文献共 10 篇,共计 940 例患者,所有研究均在中国进行。检索纳入的每篇文献中所研究对象的年龄为 38~86 岁,平均年龄(62.5±6.4)岁,病程 2 个月~17 年(5.8±1.6)年,患者年龄、性别、既往病史、合并症等差异无统计学意义($P>0.05$),观察时间、过程基本相似,满足统计分析的条件。文献筛选流程及结果见图 1。(图 1)。

3.2 纳入文献的基本特征与方法学质量评价

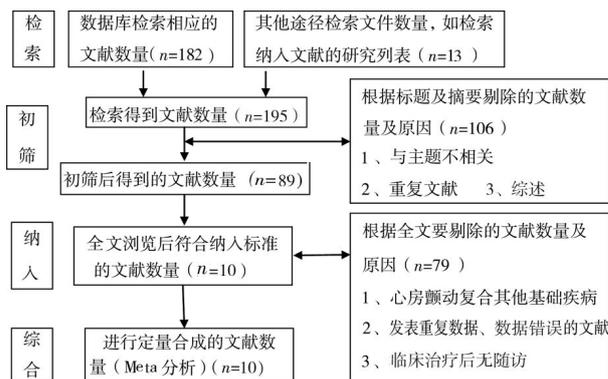


图 1 胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动相关文献筛选的 PRISMA 流程图

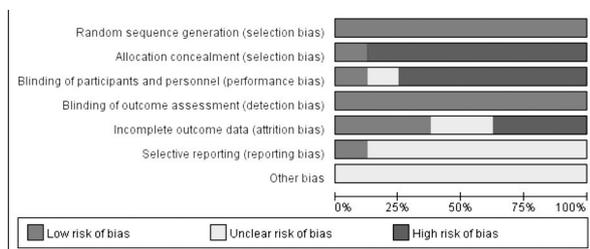
纳入 10 篇文献的基本特征见表 1。根据 Cochrane 协作网提供的专用软件 Review Manager 5.3.5 for windows 评价员手册进方法学质量评价,结果见表 2、图 2。

表 1 纳入文献的基本情况

纳入研究	干预措施		病例数 观察组/对照组	随访时间(月)	结局指标 *	失访与退出
	观察组	对照组				
2012 颜宇波 ^[8]	MTLE+ADT	MTLE	91/91	2	②,③	无
2013 郑新民 ^[9]	MTLE+ADT	MTLE	40/40	24	①,②	无
2014 李光新 ^[10]	MTLE+ADT	MTLE	49/49	12	①,②	2
2008 李 方 ^[11]	MTLE+ADT	MTLE	23/22	12/24	①,②	无
2013 赵 昱 ^[12]	MTLE+ADT	MTLE	36/36	6	③	无
2014 宋锡欣 ^[13]	MTLE+ADT	MTLE	43/42	12	①,②	1
2015 郑 委 ^[14]	MTLE+ADT	MTLE	30/30	1	③	无
2011 刘 燕 ^[15]	MTLE+ADT	MTLE	14/14	1	③	无
2014 卢春霞 ^[16]	MTLE+ADT	MTLE	20/20	1	①,②	无
2015 邹井丰 ^[17]	MTLE+ADT	MTLE	125/125	1	①,②	无

注: 1、MTLE 美托洛尔 ADT 胺碘酮,2、结局指标 * ①左房内径②射血分数③心室率。

表 2 纳入文献的偏移风险表



3.3 Meta 分析结果

3.3.1 总有效率比较 共纳入研究 10 篇文献,合并分析显示,上述研究的效应量无明显统计学异质性 Heterogeneity: $Chi^2=5.34, df=9 (P=0.80); I^2=0%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示治疗组和对照组间总有效率差异有统计学意义 ($Z=7.63, P<$

0.01), 多个研究的合并统计量有统计学意义。本研究结果显示,胺碘酮与美托洛尔联合治疗心房颤动疗效显著优于单用美托洛尔,结果见图 3。

3.3.2 对心脏射血分数改善的影响 共有 7 个试验(691 例)纳入对 AF 心脏射血分数改善研究。Meta 分析结果显示, Heterogeneity: $Chi^2=64.92, df=6 (P<0.01); I^2=91%$, 各试验间存在异质性,故采用随机效应模型。结果显示治疗组和对照组间改善心脏射血分数的差异有统计学意义($Z=9.66, P<0.01$), 多个研究的合并统计量有统计学意义。研究提示,相对于单独口服美托洛尔,胺碘酮与美托洛尔联合用药显著改善心脏射血分数。结果见图 4。

3.3.3 对左房内径改善的影响 共有 6 个试验(598

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
宋锡欣 2014	+	+	+	+	?	?	?
李光新 2014	+	+	+	+	?	?	?
李方 2008	+	+	+	+	?	+	?
王永红 2013	+	+	+	+	?	?	?
赵昱 2013	+	+	+	+	?	?	?
郑新民 2013	+	+	+	+	?	?	?
颜宇波 2012	+	+	+	+	?	?	?
黄鑫华 2013	+	+	?	+	+	?	?

图 2 纳入文献的偏移风险图

例)纳入 AF 左房内径改善情况研究。Meta 分析结果显示, Heterogeneity: $Chi^2=30.74, df=5 (P<0.01); I^2=84%$, 各试验间存在异质性, 故采用随机效应模型。结果显示治疗组和对照组间改善左房内径的差异有统计学意义 ($Z=4.78, P<0.01$), 多个研究的合并统计量有统计学意义。研究提示, 胺碘酮联合美托洛尔口服对左房内径改善情况明显优于单服美托洛尔。结果见图 5。

3.3.4 不良反应率比较 本研究共纳入 10 篇文献, 共计 940 例患者, 不良反应共计 87 例。不良反应率研究的效应量存在统计学异质性 Heterogeneity: $Chi^2=5.22, df=6(P=0.52); I=0%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示观察组和对照组间不良反应率差异有统计学意义 ($Z=2.19, P<0.03$), 多个研究的合并统计量具有统计学意义。研究表明, 相对于单独口服美托洛尔, 胺碘酮与美托洛尔联合口服的不良反应显著增加, 提示胺碘酮与美托洛尔联合用药治疗心房颤动时, 需高度关注其不良反应。见图 6。

3.3.5 发表性偏倚 以效应量为横坐标, 以其标准误差为纵坐标, 对所纳入 10 篇文献的有效率绘制漏斗图, 结果显示, 图形尚对称, 表明纳入的 10 篇文献研究报道的结果无明显偏倚。结果见图 7。本次 Meta

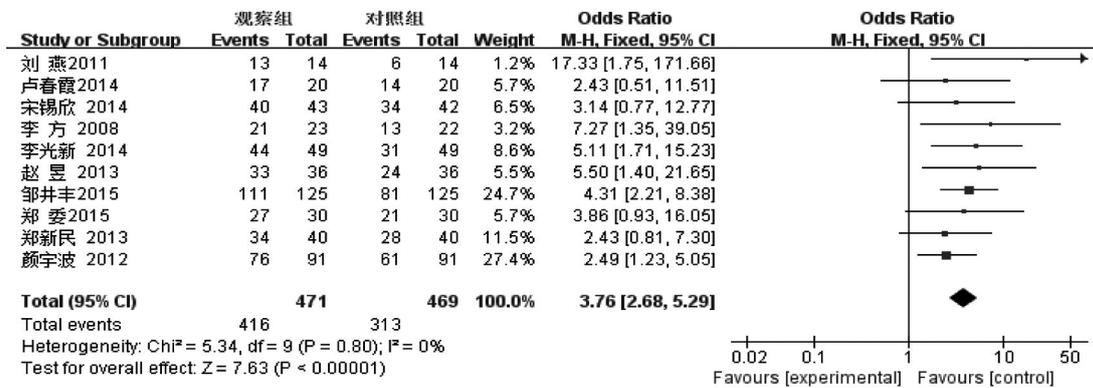


图 3 胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的有效性及安全性 Meta 分析

	刘燕 2011	卢春霞 2014	宋锡欣 2014	李光新 2014	李方 2008	赵昱 2013	邹井丰 2015	郑委 2015	郑新民 2013	颜宇波 2012
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Other bias	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

图 4 美托洛尔联合胺碘酮治疗 AF 与对照组对心脏射血分数影响比较 Meta 分析

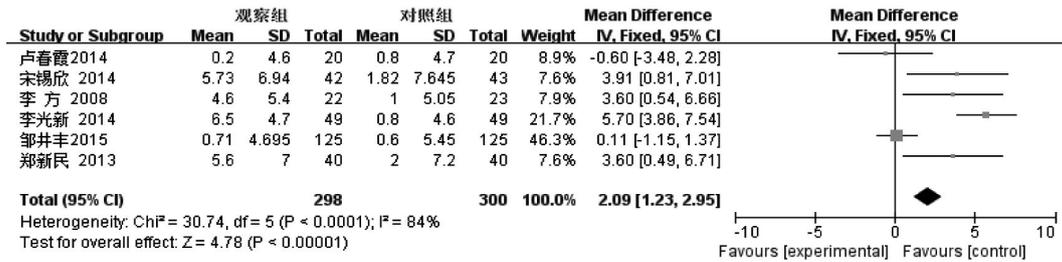


图 5 美托洛尔联合胺碘酮治疗 AF 与对照组对左房内径改善影响比较 Meta 分析

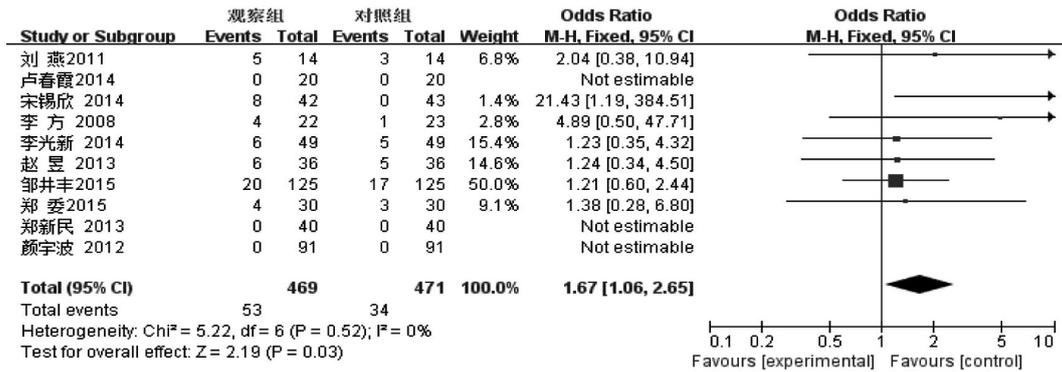


图 6 胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动不良反应 Meta 分析

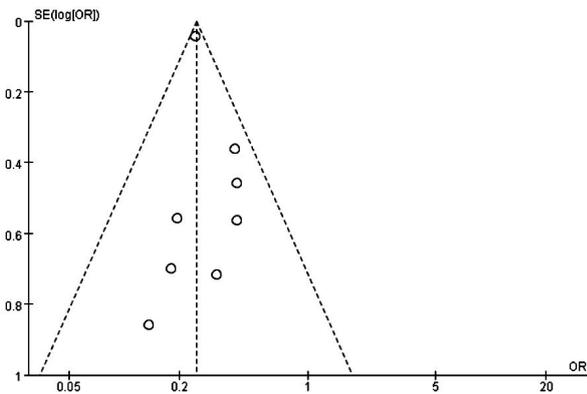


图 7 发表性偏倚漏斗图

分析纳入文献有非阳性结果，疗效判断指标较为一致，故漏斗图提示不存在明显发表性偏倚。

4 讨论

心房颤动是一种室上性快速心律失常，是最常见的心律失常之一。多由于心房结构/或电生理异常，进而促进异常脉冲的形成和/或传播^[18]，导致其发生。流行病学研究显示，我国心房颤动的总患病率约为 0.77%，且患病率随年龄增长而逐渐增高^[19-20]。

在心房颤动的防治中，无论是窦性心律的控制，药物仍为首选的治疗方法^[21]。胺碘酮是目前临床应用最广泛的抗心律失常药物之一，不仅能

较好地维持窦性心律，而且能够抑制心房肌的重构^[22-24]。然而，胺碘酮由于半衰期长，大剂量、长期服用易造成不良反应。美托洛尔因可较好的控制心房颤动时的心室率，也常用于心房颤动的临床治疗。胺碘酮和美托洛尔单独应用于控制心室率而治疗心房颤动的疗效已被各种指南及临床所认可^[25-26]。而心房颤动的临床诊疗中，两者也常常联合用药，联合用药时是否在减少阵发性心房颤动发作次数的同时，还能有效地控制心房颤动发作时的心室率？是否降低或增加胺碘酮的不良反应？目前，尚缺乏大样本的循证医学证据。

本研究显示，胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动，不仅总有效率显著高于单独口服美托洛尔($P < 0.01$)，而且对心脏射血分数和左房内径的改善也均优于单用美托洛尔($P < 0.01$)。但是，令人遗憾的是，胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动并不能有效降低胺碘酮的不良反应，因胺碘酮可升高美托洛尔在人体内的血药浓度，导致其发生不良反应的风险增加。因此在关注胺碘酮与美托洛尔联合用药疗效的同时，也需密切注视其不良反应的发生。

由于本研究所纳入的文献存在未提及随机、分配及方法，缺乏一致的疗效评价标准，缺乏长期的随访追踪等不足，因而影响了循证证据的强度。在今后的临床研究中，应开展多中心、大样本、双

盲、双模拟的随机对照试验以全面评价胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的临床疗效和安全性。

综上所述,基于目前证据,胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动时对心脏射血分数和左房内径具有较大的改善,但也存在一定的不良反应。因此,在临床治疗中,应严密地监测其不良反应,及时调整用药剂量。

参考文献:

- [1] Philip F, Becker M, Galla J, et al. Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4 (5):365-372.
- [2] Ost rander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, et al. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan [J]. *Circulation*, 1965, 31(6):888-898.
- [3] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 123:104-123.
- [4] 王璇,刘婧,王祖禄,等.利伐沙班用于心房颤动导管消融术后抗凝治疗有效性及安全性[J]. *心脏杂志*, 2015, 28(1):33-36.
- [5] 王霄山.美托洛尔与胺碘酮联合应用治疗心律失常临床研究[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(7):22-23.
- [6] 库尔班,热依汗古丽.胺碘酮联合美托洛尔在心律失常临床治疗中的应用研究[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(7):66-68.
- [7] 何水生,曾艳.胺碘酮联合美托洛尔在快速心律失常中的效果观察[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(31):43-44.
- [8] 颜宇波,罗亚衡.美托洛尔联合胺碘酮治疗房颤的临床效果分析[J]. *当代医学*, 2012, 18(26):149-150.
- [9] 郑新民.观察胺碘酮长期联合美托洛尔治疗房颤的疗效及安全性[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(8):156-157.
- [10] 李光新.胺碘酮长期联合美托洛尔治疗心房纤颤的临床效果观察及安全性评价[J]. *临床医学工程*, 2014, 21(6):747-748.
- [11] 李方,贾卫滨.胺碘酮与美托洛尔长期联合治疗慢性房颤疗效与安全性的研究[J]. *中国临床医生*, 2008, 36(7):31-32.
- [12] 赵昱.胺碘酮联合美托洛尔治疗心房颤动的临床效果观察[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(22):148-149.
- [13] 宋锡欣,夏淑敏,林继红,等.美托洛尔联合小剂量胺碘酮治疗阵发性房颤的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(11):215-216.
- [14] 郑委.研究胺碘酮与美托洛尔长期联合治疗房颤的疗效与安全性[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(18):3715.
- [15] 刘燕,孟宪春.联合应用胺碘酮与琥珀酸美托洛尔减少阵发性心房颤动复发的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(19):157-158.
- [16] 卢春霞.胺碘酮联合美托洛尔治疗阵发性心房纤颤的临床分析[J]. *河南医学研究*, 2014, 23(8):70-71.
- [17] 邹井丰.胺碘酮联合美托洛尔长期治疗心房纤颤患者的临床疗效及安全性评价[J]. *中国民康医学*, 2015, 27(11):35-37.
- [18] Skiba Marina A, Pick Adrian W, Chaudhuri Krishanu, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: beneficial effect of perioperative metoprolol [J]. *Heart, lung & circulation*, 2013, 22(8):627-633.
- [19] Thomas M. Munger, Li-Qun Wu, Win K. Shen. Atrial fibrillation [J]. *The Journal of Biomedical Research*, 2014, 1:1-17.
- [20] 刘宣,严金龙,汤宝鹏.心房颤动的药物治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(4):443-447.
- [21] 黄海燕,陈国峰,周爱琴,等.胺碘酮结合电复律治疗预激综合征并房颤 56 例抢救与护理 [J]. *长江大学学报 (自科版)*, 2014, 11(30):16-18.
- [22] 杨汉杰.静脉注射联合口服胺碘酮转复阵发性心房纤颤的疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(7):66-67.
- [23] 魏培珍,田才君.院前急救中胺碘酮治疗快速心房纤颤的疗效分析[J]. *上海医药*, 2014, 35(11):22-24.
- [24] 蒙应东.静脉胺碘酮和维拉帕米转复阵发性心房颤动疗效对比观察[J]. *中国医学工程*, 2014, 22(7):14-15.
- [25] 卫文喜.美托洛尔联合胺碘酮治疗快速心律失常的疗效观察[J]. *中西医结 K6 管病电子杂志*, 2015, 3(13):93-94.
- [26] 陈博雅,魏安华,王冉冉,等.胺碘酮、美托洛尔合用致不良反应 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(11):696-697.

(本文编辑 李杰)