

胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并快速心律失常患者疗效的META分析

毕小雯¹, 赵娜¹, 王燕², 李云法², 郑雨², 韩迪^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

Email: *drhan2002@126.com

收稿日期: 2021年8月1日; 录用日期: 2021年8月22日; 发布日期: 2021年9月3日

摘要

目的: 探讨胺碘酮联合美托洛尔对心肌梗死合并心律失常患者的效果。方法: 检索EMbase、PubMed、知网、万方、Web of Science、维普、全球学术快报等数据库中从2015年始至2021年发表的文章, 包括中文和英文。结果: 最终纳入12篇文献RCTs进行META分析。与单用胺碘酮组比较, 胺碘酮联合美托洛尔治疗MI合并快速心律失常可以增加MI患者转复快速心律失常的有效率(RR = 1.20, 95%CI = 1.14~1.27, P = 0.00); 以及改善心功能LVESD (WMD = -7.59, 95%CI = -8.55~-6.63, P = 0.00); CO (WMD = 1.17, 95%CI = 1.08~1.25, P = 0.00)而对LVEF (WMD = 9.60, 95%CI = 7.93~11.27, P = 0.00); LVEDD (WMD = -11.39, 95%CI = -12.85~-9.92, P = 0.00)影响不大。结论: 胺碘酮联合美托洛尔治疗MI合并快速心律失常患者可改善患者心功能, 疗效显著, 有助于患者的预后。

关键词

胺碘酮, 美托洛尔, 心肌梗死, 快速性心律失常, META分析

META-Analysis of Efficacy of the Amiodarone Combined with Metoprolol in Patients with Myocardial Infarction Complicated with Tachyarrhythmia

Xiaowen Bi¹, Na Zhao¹, Yan Wang², Yunfa Li², Yu Zheng², Di Han^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 毕小雯, 赵娜, 王燕, 李云法, 郑雨, 韩迪. 胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并快速心律失常患者疗效的META分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 3876-3883. DOI: 10.12677/acm.2021.119568

Email: *drhan2002@126.com

Received: Aug. 1st, 2021; accepted: Aug. 22nd, 2021; published: Sep. 3rd, 2021

Abstract

Objective: To investigate the effect of amiodarone combined with metoprolol on patients with myocardial infarction complicated with arrhythmia. **Methods:** Literature published since 2015, including Chinese and English, were searched in EMBase PubMed, ZhiWang, Wanfang, Web of Science, VIP, Global Academic Express and other databases. **Results:** 12 literatures of RCTs were finally included for META analysis. Compared with the amiodarone alone group, amiodarone combined with metoprolol in the treatment of MI combined with tachyarrhythmia can increase the effective rate of MI patients to convert to tachyarrhythmia (RR = 1.20, 95%CI = 1.14~1.27, P = 0.00); and to improve cardiac function of LVESD (WMD = -7.59, 95%CI = -8.55~-6.63, P = 0.00); CO (WMD = 1.17, 95%CI = 1.08~1.25, P = 0.00), but has little effect on LVEF (WMD = 9.60, 95%CI = 7.93~11.27, P = 0.00); LVEDD (WMD = -11.39, 95%CI = -12.85~-9.92, P = 0.00). **Conclusion:** Amiodarone combined with metoprolol can improve the cardiac function of patients with MI complicated with tachyarrhythmia.

Keywords

Amiodarone, Metoprolol, Myocardial Infarction, Tachyarrhythmia, META-Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌梗死是冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致[1],从而导致左室舒张末期压增加,舒张和收缩末期容量增加,射血分数下降,心搏量和心排出量下降[2]。若在此基础上合并心律失常,时间过长且未进行有效治疗,心功能会严重受损并容易形成栓子,在脱落后进入循环系统进而堵塞血管形成血栓。胺碘酮与美托洛尔是目前治疗心律失常患者最为常见的两种抗心律失常药物。但单独用药的临床疗效欠佳,无法在短时间内快速有效地帮助患者稳定心室率,有研究建议两种药物联合应用,以提高临床治疗有效率与安全性[3]。该 META 分析目的是评估联合用药与单用胺碘酮相比,哪种治疗方式更有利于患者的症状改善及预后疗效。

2. 纳入及排除标准

2.1. 纳入标准

1) 研究对象为心肌梗死合并快速心律失常患者; 2) 干预措施为胺碘酮联合美托洛尔; 3) 对照措施为单用胺碘酮; 4) 观察结局: 胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并快速心律失常疗效有效数。(有效数 = 显效数 + 有效数)。心功能: LVEF、LVEDD、LVESD、CO; 5) 设计类型为随机对照试验。

2.2. 排除标准

1) 与本次研究不相符合的文献; 2) 文献分组没有分为胺碘酮联合美托洛尔组和胺碘酮组; 3) 没有

相应的预后效果指标及观察指标；4) 排除非随机对照试验的文献；5) 文献数据出现争议或者遗漏。

3. 文献检索

本次研究 2 位系统评价员对数据库进行检索，检索 2015 年 1 月至 2021 年 4 月的相关文献，检索的数据库有 Embase、PubMed、知网、万方、Web of Science、维普、全球学术快报等数据库。中文检索词汇：胺碘酮、美托洛尔、心肌梗死合并心律失常、随机对照试验、META 分析；英文检索词汇：“Miodarona”、“Toprol”、“Myocardial Infarctions”、“Arrhythmia”、“RCT”、“META-analysis”。

4. 数据提取和质量评价

由 2 位系统评价员进行数据提取，信息包括作者、发表时间、期刊名称、研究类型、美托洛尔类型、联合组总有效数(总有效数 = 显效数 + 有效数)、联合组总例数(总例数 = 总有效数 + 无效数)等。质量评价由 2 位研究人员使用 STATA16.0 软件上的 Cochrane 风险偏倚评估工具对文献进行评价。

5. 统计学方法与处理

使用 STATA16.0 软件对数据进行处理，对计数资料选用包括 RR、95%CI、I² 和 P 值，对计量资料选用加权均数差(WMD)和 95% (CI)用作功效分析统计数据。使用 Cochrane 系统评价的标准：I² ≤ 50% 时提示存在较少异质性，使用固定效应模型；I² > 50%，提示存在较大异质性，使用随机效应模型。

5.1. 文献检索结果

本次研究中共有 448 篇文献被检索纳入，其他方法未发现相关文献。流程图见图 1，最终纳入 12 篇文献[4]-[15]。数据提取最终总例数 1063 例，其中联合组总例数 532 例，胺碘酮组总例数 531 例。文献筛选流程(见图 1)。

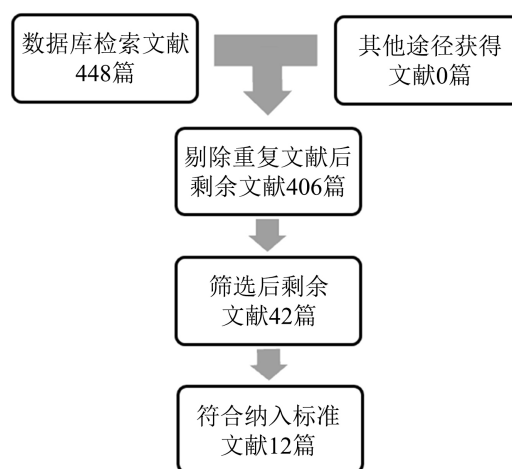


Figure 1. Flow chart of literature screening

图 1. 文献筛选流程图

5.2. 数据提取

纳入的 8 篇文献关于风险偏倚评估工具的条目提及较少，如盲法的选择、随访及退出等均未进行说明，随机的方法仅有 7 篇文献进行了说明，5 篇文献提及随机。可以认为本次研究的纳入的 12 篇文献质量介于低风险和高风险之间，质量尚可。具体文献质量的风险偏倚评估。具体拟纳入文献见表格(见表 1)。

Table 1. Basic characteristics and quality evaluation of the included studies**表 1.** 纳入研究的基本特征及质量评价

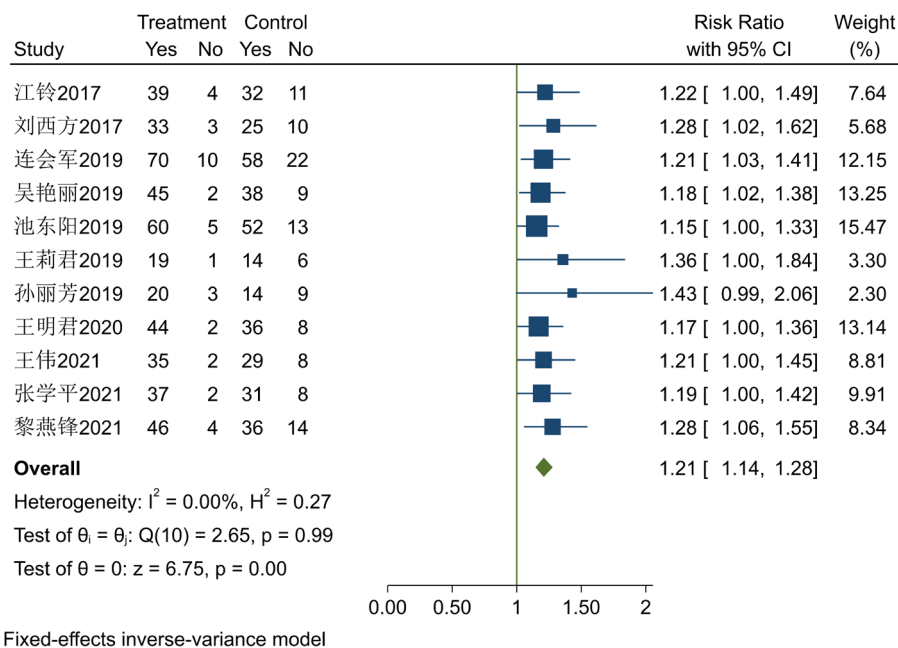
纳入文献	样本量	干预措施 观察组/实验组	随访时间	结局指标	盲法	分配隐藏	随机分配方法
江玲 2017	43/43	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 周	1234	不清楚	不清楚	随机平分法
刘西方 2017	36/35	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	2 月	1245	不清楚	不清楚	随机数字表法
李西红 2019	46/46	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 周	245	不清楚	不清楚	随机数字法
连会军 2019	80/80	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 周	1245	不清楚	不清楚	电脑随机
吴艳丽 2019	47/47	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	2 个月	1234	不清楚	不清楚	随机数字表法
池东阳 2019	65/65	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	60 天	1245	不清楚	不清楚	提及随机
王莉君 2019	20/20	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 个月	1234	不清楚	不清楚	提及随机
孙丽芳 2019	23/23	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	1 个月	1234	不清楚	不清楚	提及随机
王明君 2020	46/46	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 周	1245	不清楚	不清楚	提及随机
王伟 2021	37/37	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	3 周	1245	不清楚	不清楚	提及随机
张学平 2021	39/39	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮	2 月	1245	不清楚	不清楚	提及随机
黎燕锋 2020	50/50	胺碘酮/美托洛尔 + 胺碘酮		1245	不清楚	不清楚	提及随机

注：结局指标：1) 有效率 = (显效数 + 有效数) × 100%；2) 治疗后 LVEF 水平；3) 治疗后 LVESD 水平；4) 治疗后 LVEDD 水平；5) 治疗后 CO 水平。

6. META 结果

6.1. 有效率

有 11 个研究报道了胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常患者的疗效的结果。各个研究结果间无统计学异质性 $I^2 = 0.00\% < 50\%$ ，选择固定效应模型。试验组与对照组比较， $Z = 6.75$ ($P = 0.00 < 0.05$)， $RR = 1.21$ ， $95\%CI = (1.14, 1.28)$ ， $P = 0.00$ 差异有统计学意义(见图 2)。

**Figure 2.** Forest plot of META-analysis of effective rate in two groups after treatment**图 2.** 两组患者治疗后有效率的 META 分析森林图

6.2. 治疗后 LVEF 水平

有 12 个研究报道了治疗后患者的 LVEF 水平, $I^2 = 81.36\% > 50\%$, 采用随机模型后, $Z = -11.27$ ($P = 0.00 < 0.10$), $WMD = 9.60$, $95\%CI = (7.93, 11.27)$ 结果提示两组间无统计学意义(见图 3)。

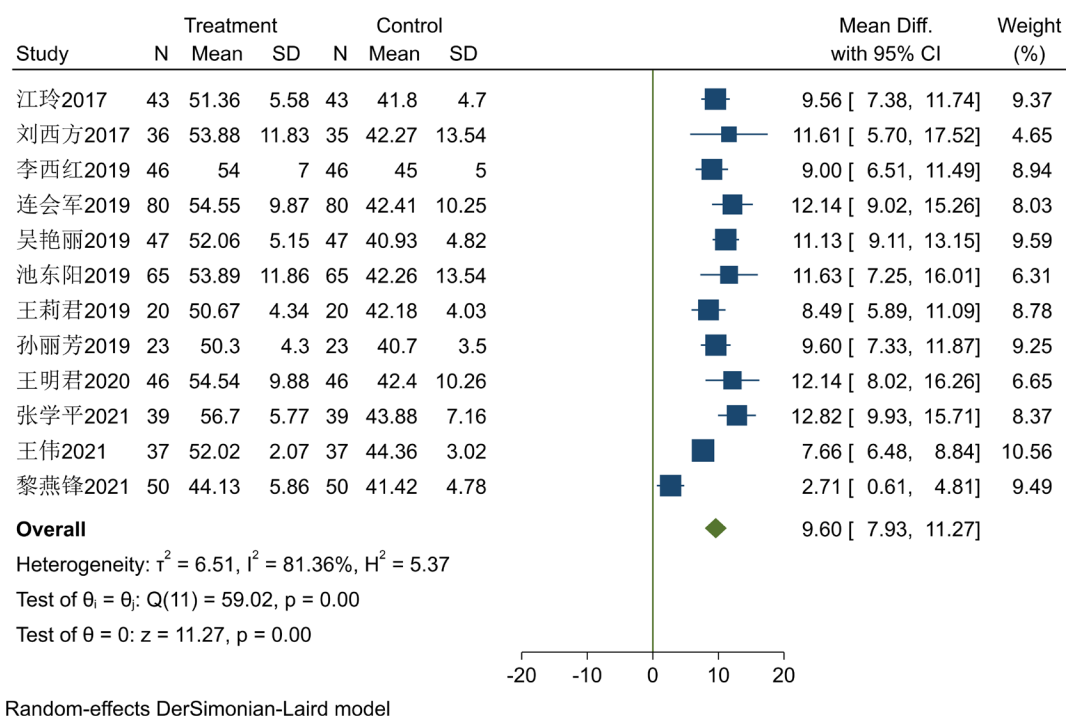


Figure 3. Forest plot of META-analysis of LVEF level in two groups after treatment
图 3. 两组患者治疗后 LVEF 水平的 META 分析森林图

6.3. 治疗后 LVESD 水平

有 4 个研究报道了治疗后 LVESD 水平, $I^2 < 50\%$, 选择固定效应模型, 试验组与对照组比较, $Z = -15.48$ ($P = 0.00 < 0.05$), $WMD = -7.59$, $95\%CI = (-8.55, -6.63)$, 差异有统计学意义(见图 4)。

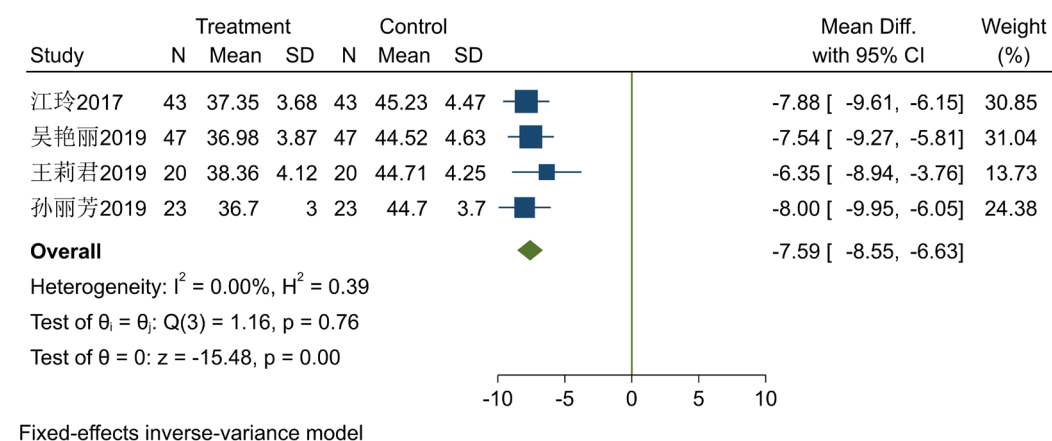


Figure 4. Forest plot of META-analysis of LVESD level in two groups after treatment
图 4. 两组患者治疗后 LVESD 水平的 META 分析森林图

6.4. 治疗后 LVEDD 水平

有 12 个研究报道了治疗后 LVEDD 水平, 结果显示: $I^2 = 86.10\% > 50\%$, 选择随机效应模型, 试验组与对照组比较, $Z = -15.21 (P = 0.00 < 0.05)$, $WMD = -11.39$, $95\%CI = (-12.85, -9.92)$, 采用随机模型后结果提示两组间无统计学意义, 采用固定模型进行敏感性分析后仍提示无统计学意义(见图 5)。

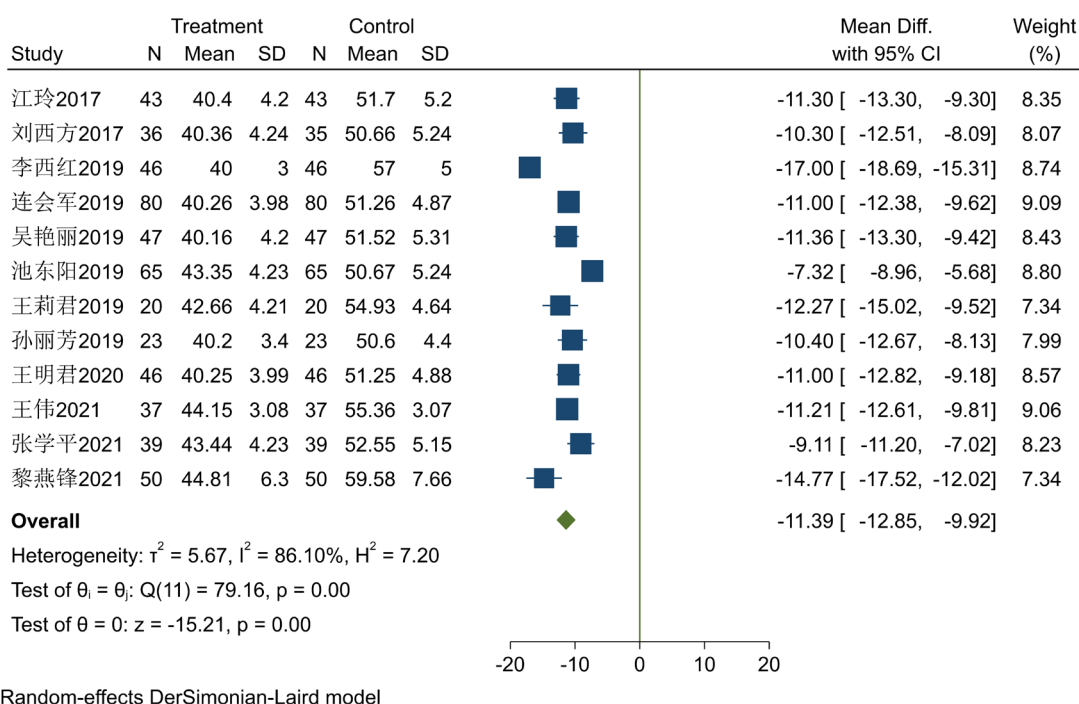


Figure 5. Forest plot of META-analysis of LVEDD level in two groups after treatment
图 5. 两组患者治疗后 LVEDD 水平的 META 分析森林图

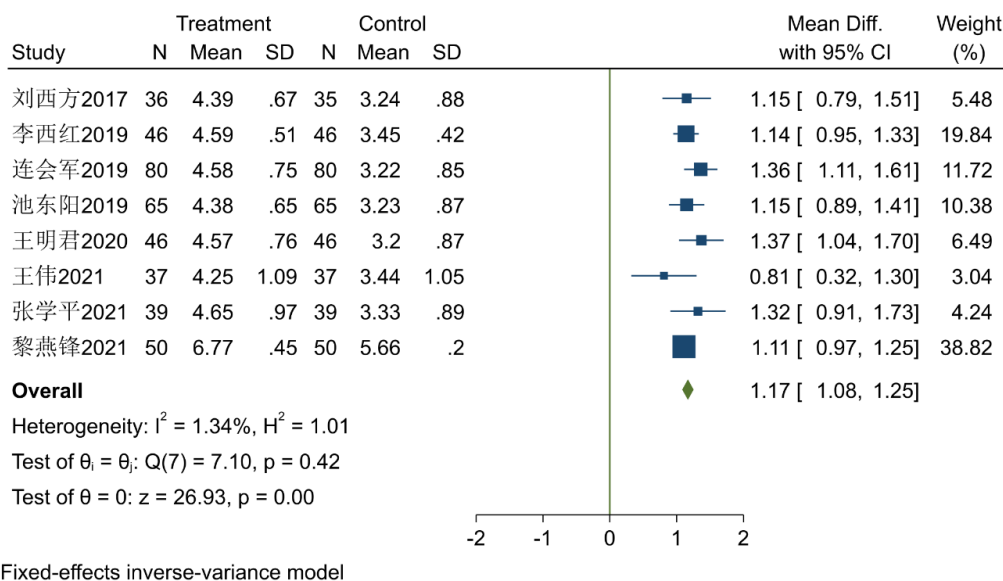


Figure 6. Forest plot of META-analysis of CO level in two groups after treatment
图 6. 两组患者治疗后 CO 水平的 META 分析森林图

6.5. 治疗后 CO 水平

有 8 个研究报道了胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并心律失常患者的疗效的结果。I² < 50%，选择固定效应模型，试验组与对照组比较，Z = 26.93 (P = 0.00 < 0.05)，WMD = 1.17，95%CI = (1.08, 1.25)，差异有统计学意义(见图 6)。

7. 讨论

心肌梗死是临床上心血管系统中一种急危重疾病，心肌梗死后出现心律失常是发生心室颤动的危险信号。然而，心肌梗死患者恢复期发生快速心律失常甚至心脏猝死，与心肌梗死后交感神经重构密切相关，其主要表现为去神经支配、交感神经芽及交感神经分布密度增高[16]。对于心肌梗死患者来说，控制心室率对患者心肌梗死预后，以及对患者心梗并发症的预防来说是重要的治疗手段。美托洛尔作为 β 肾上腺素受体阻断剂的一种，可通过选择性抑制心脏 β_1 受体达到控制患者症状的目的。其能抑制过度激活的交感神经系统，对心脏产生抑制作用，从而控制心率，减弱心肌收缩力，减少心排出量[17] [18]。同时，美托洛尔还有降糖作用[19]，胺碘酮，作为 III 类抗心律失常药物，可以阻断 K⁺通道[20]，可通过延长心肌细胞动作电位时程和有效不应期，延长 Q-T 间期和 QRS 波，从而控制心率，也可以抑制肾上腺受体，扩张冠脉及周围动脉，提高心脏射血功能。小剂量使用胺碘酮联合美托洛尔治疗[21]与单用胺碘酮治疗相比，小剂量胺碘酮联合美托洛尔治疗心肌梗死合并快速心律失常患者至少治疗 3 周时间后可改善 LVEF、LVESD、CO，即改善心功能。而对于 LVEF、LVESD 的影响两者并无统计学意义。

本次研究的局限性：1) 纳入的研究个体数量有限，并且部分研究病例数较少，对于 MI 合并心律失常患者的疾病严重程度、患病时间、是否合并其他疾病有差异，其次对胺碘酮使用的方法存在差异，可能导致结果存在一定的异质性。2) 本系统评价仅纳入中文文献，可能会存在一定的系统误差。本研究所得结论仍需要更多大样本、高质量的 RCTs 进一步证实。3) 各个研究的关于纳入心律失常的类型并不完全一致以及胺碘酮与美托洛尔的应用剂量并不完全一致，可能会存在一定的误差。4) 各个研究中有效、显效的指标不一致，会造成一定的误差。

综上所述，对于 MI 后心律失常患者来说，应用美托洛尔联合胺碘酮治疗对患者的疗效及心功能的转归大有裨益。本研究是对心肌梗死后心律失常患者预后的研究，干预与对照措施均选用胺碘酮的口服制剂，但在心肌梗死急性发作期，若是合并心律失常，静脉胺碘酮用药对患者预后，即心功能的改善是否具有统计学意义还待进一步研究。另外，胺碘酮与美托洛尔之间是否存在某种药物作用[22]以及哪种比例的最佳的药物配比更加适合于心肌梗死后心率失常患者还有待进一步研究。目前也有相关新的分子疗法对心肌梗死相关心律失常患者的治疗方案可供选择[23]，但其相对于药物、射频等治疗方法是否有更好的疗效还待进一步研究。

参考文献

- [1] Alpert, J.S., et al. (2000) Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **36**, 959-969. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00804-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00804-4)
- [2] Smit, M., Coetsee, A.R. and Lochner, A. (2020) The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **34**, 2501-2512. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.005>
- [3] 刘华伟. 胺碘酮联合美托洛尔治疗心律失常患者的临床研究进展[J]. 医疗装备, 2021, 34(6): 193-195.
- [4] 江玲, 等. 美托洛尔联合胺碘酮治疗 AMI 并发快速心律失常的可行性及安全性[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(21): 3986-3988.
- [5] 李西红, 孙黎博. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死合并心律失常患者的效果及对患者心脏功能的影响分

- 析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(22): 2734-2737.
- [6] 连会军. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死合并心律失常患者的效果及对患者心脏功能的影响[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(12): 75-77.
- [7] 刘佳佳, 曹宇, 盛喆. 冠状动脉钙化的病理生理机制及钙化评估进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(8): 768-772.
- [8] 王明君, 崔众芹. 胺碘酮联合美托洛尔对急性心肌梗死合并心律失常患者心脏功能的影响[J]. 中国社区医师, 2020, 36(9): 42-43.
- [9] 王伟. 美托洛尔联合胺碘酮治疗急性心肌梗死合并心律失常患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(2): 26-28.
- [10] 吴艳丽, 路素品. 美托洛尔联合胺碘酮治疗急性心肌梗死并发快速性心律失常[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(8): 67-68.
- [11] 张学平, 等. 胺碘酮联合美托洛尔治疗急性心肌梗死合并心律失常的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(3): 100-102.
- [12] 池东阳, 丁福祥. 胺碘酮联合琥珀酸美托洛尔对急性心肌梗死并室性心律失常患者心功能的影响[J]. 医学食疗与健康, 2019(15): 91, 93.
- [13] 孙丽芳. 胺碘酮联合 β 受体阻滞剂治疗急性心肌梗死并发快速心律失常的效果观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(23): 15-17.
- [14] 王莉君, 刘晓梅. 胺碘酮联合 β 受体阻滞剂治疗急性心肌梗死并发快速心律失常的疗效及安全性[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(8): 1223-1225.
- [15] 黎燕锋. 胺碘酮联合美托洛尔对急性心肌梗死合并心律失常患者心脏功能的影响研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(5): 1124-1125.
- [16] Yu, T.S., Ge, L.Z. and Cao, J.M. (2019) Research Advances in Sympathetic Remodeling after Myocardial Infarction and Its Significance in Forensic Science. *Scimago Journal & Country Rank*, **35**, 68-73.
- [17] Liqun, Z., et al. (2021) Metoprolol Attenuates Intracerebral Hemorrhage-Induced Cardiac Damage by Suppression of Sympathetic Overactivity in Mice. *Autonomic Neuroscience*, **234**, Article ID: 102832. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102832>
- [18] Pakkir, M.N.M., et al. (2021) A Review on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions of Adrenergic β -Blockers with Clinically Relevant Drugs—An Overview. *Current Drug Metabolism*.
- [19] Eylem, C., et al. (2021) The Prophylactic Effects of Metoprolol, Diltiazem, and Pilocarpine on Hypoglycemia-Induced Prolongation of QT Interval. *Cureus*, **13**, e14058.
- [20] Staudacher, I., et al. (2018) Cardiovascular Pharmacology of K(2P)17.1 (TASK-4, TALK-2) Two-Pore-Domain K(+) channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **391**, 1119-1131. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1535-z>
- [21] Damien, B., et al. (2021) Beyond-Use Dates Assignment for Pharmaceutical Preparations: Example of Low-Dose Amiodarone Capsules. *Journal of Pharmacy Technology*, **37**, 178-185. <https://doi.org/10.1177/87551225211015566>
- [22] McDonald, M.G., Au, N.T. and Rettie, A.E. (2015) P450-Based Drug-Drug Interactions of Amiodarone and Its Metabolites: Diversity of Inhibitory Mechanisms. *Drug Metabolism and Disposition*, **43**, 1661-1669. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.065623>
- [23] Driessen, H.E., van Veen, T.A.B. and Boink, G.J.J. (2017) Emerging Molecular Therapies Targeting Myocardial Infarction-Related Arrhythmias. *Europace*, **19**, 518-528. <https://doi.org/10.1093/europace/euw198>