

# 胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭并室性心律失常疗效和安全性的 Meta 分析

江洪 易春峰 李元红

**【摘要】** 目的 评价胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库(网络版)、中国期刊全文数据库、万方数据库、重庆维普中文科技期刊全文数据库中有美托洛尔和胺碘酮治疗慢性心力衰竭并室性心律失常疗效的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至2013年10月。客观评价文献质量后, 采用 Revman 5.1 软件对纳入的试验结果进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 篇 RCT 文献。Meta 分析结果显示: 心律失常总有效率( $OR=4.01$ , 95%  $CI$ : 2.49~6.47,  $P<0.000\ 01$ ), 心功能总有效率( $OR=3.96$ , 95%  $CI$ : 2.56~6.12,  $P<0.000\ 01$ ), 治疗前后左室射血分数变化( $WMD=7.70$ , 95%  $CI$ : 5.25~10.14,  $P<0.000\ 01$ ), 心脏不良事件发生率( $OR=0.13$ , 95%  $CI$ : 0.05~0.37,  $P=0.0001$ ), 再住院发生率( $OR=0.26$ , 95%  $CI$ : 0.15~0.44,  $P<0.000\ 01$ ) 五项指标比较, 两组差异均有统计学意义。不良反应发生率( $OR=1.55$ , 95%  $CI$ : 0.89~2.70,  $P=0.13$ ) 两组差异无统计学意义。结论 胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭并室性心律失常的疗效优于单用胺碘酮, 不增加药物不良反应发生率, 且降低心脏不良事件和再住院发生率。因纳入研究较少, 样本量小, 且质量不高, 故仍需开展大样本、多中心、高质量的随机对照试验加以验证。

**【关键词】** 心力衰竭; 心律失常, 心性; 胺碘酮; 美托洛尔; Meta 分析

**Efficacy and safety of Amiodarone and metoprolol for treating chronic heart failure with ventricular arrhythmias: a Meta-analysis** JIANG Hong\*, YI Chun-feng, LI Yuan-hong. \*Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: LI Yuan-hong, Email: lyh0101@vip.163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of amiodarone and metoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure with ventricular arrhythmias. **Methods** The databases of PubMed, CBM, CNKI, Wanfang and VIP were retrieved for collecting the randomized controlled trials (RCT) about amiodarone combined with metoprolol in treating chronic congestive heart failure with ventricular arrhythmias from the date of establishment of the databases to October 2013. After the critical evaluation on the quality of literature. The extracted data was analyzed by RevMen 5.1 software. **Results** A total 10 RCTs were discovered. Meta-analysis showed that there were statistical difference between two groups in evaluating the total effective rate of arrhythmias efficacy( $OR=4.01$ , 95%  $CI$ : 2.49-6.47,  $P<0.000\ 01$ ); the total effective rate of heart function efficacy ( $OR=3.96$ , 95%  $CI$ : 2.56-6.12,  $P<0.000\ 01$ ); the changes of LEVf after treatment( $WMD=7.70$ , 95%  $CI$ : 5.25-10.14,  $P<0.000\ 01$ ); the incidence of adverse cardiac events( $OR=0.13$ , 95%  $CI$ : 0.05-0.37,  $P=0.0001$ ); the incidence of rehospitalization( $OR=0.26$ , 95%  $CI$ : 0.15-0.44,  $P<0.000\ 01$ ); there was no statistical difference between two groups in the incidence of side effects( $OR=1.55$ , 95%  $CI$ : 0.89-2.70,  $P=0.13$ ). **Conclusion** Amiodarone combined with metoprolol may be more effective than Amiodarone alone in the treatment of chronic congestive heart failure with ventricular arrhythmias without increase the side effects, and decrease the incidence of adverse cardiac events and rehospitalization. Due to the limitation of the included studies, more large-sample, multiple-center and high-quality RCTs are required.

**【Key words】** Heart failure; Arrhythmias, cardiac; Amiodarone; Metoprolol; Meta-analysis

慢性心力衰竭是大多数心血管疾病的终末阶段,是临床上常见的危重病症,常因并发室性心律失常而死亡,约半数慢性心力衰竭患者死于心律失常<sup>[1]</sup>,尤其是室性心动过速(VT)或心室颤动(VF),可使病情恶化,增加病死率。胺碘酮是一种广谱抗心律失常药,对充血性心力衰竭所致的室性心律失常患者有较好疗效,同时具有抗心肌缺血,抑制交感兴奋作用,改善心力功能<sup>[2]</sup>的作用。美托洛尔作为 $\beta_1$ 受体阻滞剂可对抗心力衰竭后交感神经的激活,减少室性心律失常发生,提高运动耐量,延缓心力衰竭进展,降低死亡率。近年来有很多胺碘酮或美托洛尔等治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常的研究报道,发现二者联合应用优于单一使用,为探讨两种方法治疗的疗效和安全性,本文通过循证医学分析方法,对胺碘酮联合美托洛尔与单用胺碘酮的文献进行综合比较,为慢性充血性心力衰竭伴室性心律失常患者治疗的选择提供依据。

## 资料和方法

### 一、文献纳入和排除标准

1. 研究设计:胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭伴室性心律失常疗效比较的随机对照试验(RCT)。

2. 研究对象:研究对象为慢性心力衰竭并室性心律失常患者,符合美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II~IV级,且左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 。经详细询问病史、体格检查、普通心电图、动态心电图、心脏超声、胸部X线及生化检查等。排除严重电解质紊乱,药物中毒所致室性心律失常,无II度以上房室传导阻滞、窦性心动过缓及窦房传导阻滞等缓慢性心律失常及病态窦房结综合征、长QT综合征、甲状腺功能亢进或减退、慢性肺部疾病患者以及胺碘酮和美托洛尔等的其他禁忌证。

### 二、方法

1. 干预措施:所有患者根据情况采取卧床休息、吸氧,常规使用强心剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等抗心力衰竭治疗,停用其他抗心律失常药物。监测心电图、血清电解质、肝肾功能、甲状腺功能、胸部X线、动态心电图及超声心动图等。对照组服用胺碘酮负荷量200 mg,每日3次;1周后减至:200 mg,每日2次;2周后减至:200 mg,每日1次至终点。治疗组在对照组的基础上加用美托洛尔6.25 mg 每日2次开始,2~4周后剂量加倍直至25 mg,维持2周,以后逐渐增加至最大耐受量,保持静息时心室率 $\geq 55$ 次/min,维持至观察终点。测量心率减慢至50次/min或QT间期 $>0.50$  s或II度以上房室传导阻滞时应考虑减量或停药。

2. 结局指标:心律失常评价按ESVEN标准,心功能分级按NYHA分级标准。疗效分为显效、有效及无效。总体有效率=显效率+有效率。

(1)心律失常疗效判定标准:显效:室性早搏及心动过速消失或减少90%以上;有效:室性早搏及心动过速消失或减少50%以上;无效:室性早搏及心动过速消失或减少不足50%或无变化。(2)心功能疗效评定标准:显效:心功能改善2级以上或达到心功能I级,症状、体征基本消失;有效:心功能改善1级或未达到心功能I级,但症状、体征有所改善;无效:心功能改善未达到有效水平或心功能无改善。(3)LVEF等检测指标及随访情况。

3. 检索策略:检索PubMed、CNKI数据库、万方数据库、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBD)。检索时限为建库至2013年10月。中文检索词为“胺碘酮,美托洛尔,倍他乐克,心力衰竭,室性心律失常”,英文检索词为“Amiodarone, Metoprolol, Heart failure, Ventricular arrhythmias”。

以PudMed为例,英文检索策略为:#1 Amiodarone; #2 Metoprolol; #3 Heart failure; #4 Ventricular arrhythmias #5#1and#2and#3and#4。

以CNKI为例,中文检索策略为:#1胺碘酮; #2美托洛尔或倍他乐克; #3心力衰竭; #4室性心律失常; #5#1 and #2 and #3 and #4。

4. 文献质量评价:根据Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估方法对纳入的RCT研究进行评估,方法如下:(1)随机分配方案的产生;(2)分配方案的隐藏;(3)对患者和医生实施盲法;(4)结果数据不完整;(5)选择性的结果报告。(6)其他偏倚来源。偏倚风险评估:“Low risk”表示低偏倚风险,“High risk”表示高偏倚风险,“Unclear risk”表示文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。由2名评价员根据上述方法和标准经过讨论,达成一致意见。

5. 资料提取:提取文献资料内容包括:样本的入选标准和样本量,抽样与分组的方法和过程,研究对象特点,干预的内容,研究对象疾病疗效判定方法,结局指标中连续性指标的均数和标准差,二分类指标的百分比等。

### 三、统计学分析

采用软件Revman 5.1对资料进行Meta分析。首先分析各临床试验是否存在异质性。如果 $P>0.1$ , $I^2<50\%$ 可认为多个同类研究具有同质性,可选用固定效应模型进行Meta分析;如果 $P<0.1$ , $I^2\geq 50\%$ 但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择

随机效应模型;如果  $P < 0.1$  且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。对连续性资料采用加权均数差(WMD)进行分析;如果对相同的变量采用不同的测量工具,则采用标准化均数差(SMD)进行分析;而对分类资料则计算 OR 值。所有分析均计算 95% CI。

## 结 果

### 一、纳入研究的一般情况

初检出相关文献 63 篇,其中中文 53 篇,英文 10 篇。经阅读文献标题和摘要,剔除重复发表和不符合纳入标准的文献;进一步阅读全文,剔除数据不完整

表 1 纳入研究一般情况

纳入研究	年份	样本例数 (T/C)	干预措施	
			对照组	治疗组
李道鸿 <sup>[3]</sup>	2011	30/20	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗)	对照+美托洛尔(6.25 mg, 2 次/d, 7~14 d 剂量加倍, 直至剂量增加至 25 mg/次, 2 次/d)
黄廷生 <sup>[4]</sup>	2006	20/22	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗)	对照+倍他乐克(6.25 mg 2 次/d, 2 周后剂量加倍, 直至达到目标量 25 mg, 2 次/d)
吕红松 <sup>[5]</sup>	2009	33/37	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 之后 100~200 mg/d 维持治疗)	对照+美托洛尔 6.25 mg 2 次/d, 2~4 周后剂量加倍, 维持 2 周, 以后逐渐增加至最大耐受量
张春瑛 <sup>[6]</sup>	2010	36/36	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗 12 周, 根据患者具体情况调整用药剂量)	对照+美托洛尔(6.25 mg 2 次/d 开始, 2 周后剂量加倍, 直至达到目标量 25 mg, 2 次/d, 长期维持 3 个月)
张玉英 <sup>[7]</sup>	2010	17/19	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗)	对照+美托洛尔(6.25 mg 2 次/d 开始, 2~4 周剂量加倍至 25 mg, 2 次/d, 长期维持)
于文敏 <sup>[8]</sup>	2010	48/34	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗)	对照+倍他乐克(6.25 mg, 2 次/d 开始, 1 周后如患者能耐受则加至 12.5 mg, 2 次/d)
胡晓芬 <sup>[9]</sup>	2010	42/40	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗 12 周, 根据心率及心律适当调整用药剂量)	对照+美托洛尔(6.25 mg Bid, 每周递增单次剂量 6.25 mg, 目标剂量 25 mg, 2 次/d)
杨丽萍 <sup>[10]</sup>	2010	30/30	常规+胺碘酮(150 mg 加 5% 葡萄糖溶液 20 ml 稀释静推, 静脉泵重复给药 150 mg, 心率达目标值后, 口服胺碘酮 200 mg, 第 1 周 2 次/d, 至第 3 周后调整为 1 次/d, 维持量根据病情进行调整)	对照+美托洛尔(5 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 20 ml 稀释静脉给药, 若效果不佳, 可以在 5 min 后重复上述给药 1 次, 总剂量控制在 15 mg 以内)
周俊荣 <sup>[11]</sup>	2009	35/30	常规+胺碘酮(0.2~0.4 g/d, 一次或分 2 次口服, 根据患者具体情况调整用药剂量)	对照+倍他乐克(6.25 mg/d, 逐渐加至 12.5~50 mg/d, 治疗 6 周, 根据情况调整用药)
侯焕成 <sup>[12]</sup>	2006	43/43	常规+胺碘酮(200 mg, 第 1 周 3 次/d, 第 2 周 2 次/d, 第 3 周时 1 次/d, 维持治疗)	对照+美托洛尔(6.25 mg 2 次/d 开始, 2~4 周剂量加倍至 25 mg, 2 次/d, 长期维持)

纳入研究	观察时间	结局指标	结论
李道鸿 <sup>[3]</sup>	未描述	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标	联合治疗临床疗效优于单用胺碘酮组, 不良反应发生率无明显增加
黄廷生 <sup>[4]</sup>	3 个月, 随访 2 周/次	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标+不良反应	联合治疗优于单用胺碘酮组, 不良反应无增加
吕红松 <sup>[5]</sup>	1 年	心功能疗效+心律失常疗效+不良反应	联合疗效明显优于单用胺碘酮或美托洛尔, 不良反应无增加
张春瑛 <sup>[6]</sup>	6 个月	心功能疗效+心律失常疗效+不良反应	联合治疗临床疗效可靠、安全, 但具体适用剂量、安全性有待进一步的临床实践观察
张玉英 <sup>[7]</sup>	5 个月, 随访 2 周/次	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标+不良反应	联合治疗优于单用胺碘酮, 不良反应无增加
于文敏 <sup>[8]</sup>	3 个月	心功能疗效+心律失常疗效+不良反应	联合治疗效果优于单用胺碘酮, 不良反应无增加
胡晓芬 <sup>[9]</sup>	12 周	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标+不良反应	联合治疗疗效确切, 不良反应较少
杨丽萍 <sup>[10]</sup>	未描述	心功能疗效+不良反应	联合治疗心律失常起效快, 安全有效, 具有协同作用, 不良反应少, 值得临床推广应用
周俊荣 <sup>[11]</sup>	未描述	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标	联合治疗安全、有效, 优于单用胺碘酮组
侯焕成 <sup>[12]</sup>	未描述	心功能疗效+心律失常疗效+检测指标+不良反应	联合治疗有效改善心功能、缓解症状, 同时获得更好远期疗效, 不良反应少, 值得推广

注: 常规指卧床休息、吸氧, 使用强心剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等抗心力衰竭治疗

和非随机对照试验的文献 49 篇, 剔除 RCT 中分组不符合的 14 篇, 最终纳入 RCT 的文献 10 篇<sup>[3-12]</sup> (全为中文)。一般情况见表 1。

## 二、纳入研究的偏倚风险评价

根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法, 在纳入的 10 项研究中, 1 项研究<sup>[12]</sup>充分描述具体随机分组方法, 1 项研究<sup>[3]</sup>未进行随机分组, 其余研究<sup>[4-11]</sup>提及随机分组, 但未明确具体方法; 10 项研究<sup>[3-12]</sup>均未描述是否隐蔽分组及是否采用双盲等信息; 9 项研究<sup>[3-9, 11-12]</sup>报道了完整的结果数据, 1 项研究<sup>[10]</sup>结果数据不完整; 10 项研究<sup>[3-12]</sup>对选择性报道的描述清楚。见图 1, 2。

## 三、疗效评价

1. 心律失常疗效评价: 有 9 项研究<sup>[3-9, 11-12]</sup>进行心律失常改善情况疗效报告, 比较总有效率, 异质性检验得  $P=1.00$ ,  $I^2=0\%$ , 认为纳入的 9 项研究具有同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。治疗组 304 例, 对照组 281 例, Meta 分析结果显示  $OR=4.01$ , 95%  $CI$  为 2.49, 6.47, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 5.69,  $P<0.000 01$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时, 说明两组差异有统计学意义, 即联合治疗组的心律失常疗效明显优于胺碘酮组。结果见图 3。根据漏斗图评价发表偏倚, 漏斗图各点基本对称, 提示发表偏倚小。见图 4。

2. 心功能疗效评价: 10 项研究<sup>[3-12]</sup>均报道了心功能改善情况疗效情况, 比较总有效率, 异质性检验得  $P=0.88$ ,  $I^2=0\%$ , 认为纳入的 10 项研究具有同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。治疗组 334 例, 对照组 311 例, Meta 分析得出  $OR=3.96$ , 95%  $CI$  为 2.56, 6.12, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 6.20,  $P<0.000 01$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时, 说明两组差异有统计学意义, 即联合治疗组的心功能疗效明显优于胺碘酮组。结果见图 5。

3. 治疗前后射血分数改善情况: 有 6 项研究<sup>[3-4, 7, 9, 11-12]</sup>进行心律失常改善情况疗效报告, 治疗前所有研究均提示射血分数等基线条件一致, 比较两组治疗后射血分数改善程度, 异质性检验得  $P<0.000 01$ ,  $I^2=91\%$ , 认为纳入的 6 项研究具有异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。治疗组 187 例, 对照组 174 例, Meta 分析结果显示  $WMD=7.70$ , 95%  $CI$  为 5.25, 10.14, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 6.17,  $P<0.000 01$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时, 说明两组差异有统计学意义, 即联合治疗组的心律失常疗效明显优于胺碘酮组。结果见图 6。

4. 治疗期间不良反应 (如窦性心动过缓、I 度房室传导阻滞、甲状腺功能亢进、肝功能损害等。经调

整胺碘酮或美托洛尔剂量后改善, 未引起血流动力学改变症状而终止治疗) 发生率: 有 8 项研究<sup>[3-10, 12]</sup>比较了治疗期间不良反应发生情况报告, 比较发生率, 异质性检验得  $P=1.00$ ,  $I^2=0\%$ , 认为纳入的 8 项研究具有同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。治疗组 269 例, 对照组 261 例, Meta 分析结果显示  $OR=1.55$ , 95%  $CI$  为 0.89, 2.70, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 1.53,  $P=0.13$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时,  $P>0.05$ , 说明两组差异无统计学意义, 即不能认为联合治疗组较胺碘酮组在治疗期间不良反应发生率高。结果见图 7。漏斗图基本对称, 发表偏倚小。见图 8。

5. 心脏不良事件发生率: 有 5 项研究<sup>[4-7, 12]</sup>进行心脏事件发生率报告, 异质性检验得  $P=0.98$ ,  $I^2=0\%$ , 认为纳入的 5 项研究具有同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。治疗组 149 例, 对照组 157 例, Meta 分析结果显示  $OR=0.13$ , 95%  $CI$  为 0.05, 0.37, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 3.87,  $P=0.0001$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时, 说明两组差异有统计学意义, 即胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭并室性心律失常的心脏事件发生率明显少于胺碘酮治疗组。结果见图 9。

6. 再住院发生率: 有 5 项研究进行再住院疗效报告, 比较发生率, 异质性检验得  $P=0.98$ ,  $I^2=0\%$ , 认为纳入的 5 项研究<sup>[4-7, 12]</sup>具有同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。治疗组 149 例, 对照组 157 例, Meta 分析结果显示  $OR=0.26$ , 95%  $CI$  为 0.15, 0.44, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 4.99,  $P<0.000 01$ , 故在  $\alpha=0.05$  水准时, 说明两组差异有统计学意义, 即胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭并室性心律失常的再住院发生率明显少于胺碘酮治疗组。结果见图 10。

## 讨 论

1. 纳入研究的特征及质量: 本研究共纳入 10 篇文献, 645 例研究对象。所有研究均比较了患者年龄、治疗方案等基线资料, 结果显示两组间基线可比。所有研究均存在不同程度的设计缺陷, 仅侯焕成的研究<sup>[12]</sup>描述了进行随机分组的方法 (按入院顺序随机); 李道鸿<sup>[3]</sup>的研究根据患者自愿进行分组, 所以其随机方案产生、分配隐藏及实施盲法为高风险; 其他研究仅提及随机分组, 未描述是否分配隐藏及实施盲法; 杨丽萍<sup>[10]</sup>的研究结果数据不完整, 干预措施与其他组有差异, 但没有影响治疗的安全性; 因此可能存在实施偏倚、选择性偏倚和测量性偏倚的可能性, 纳入研究的总体质量不高。对纳入研究进行敏感性分析, 剔除风险较高的研究<sup>[3, 10]</sup>后, 合并效应量仍都具有统

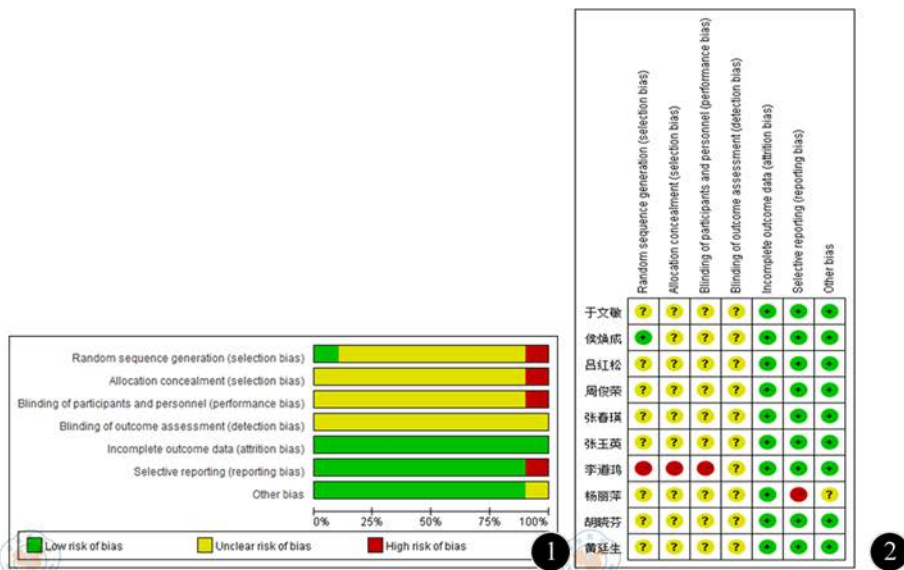


图1 偏倚风险图: 对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断 图2 偏倚风险图: 对所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

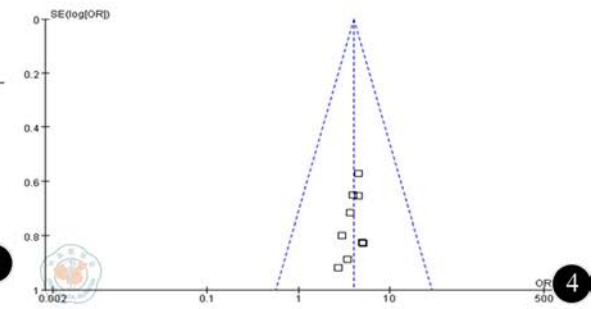
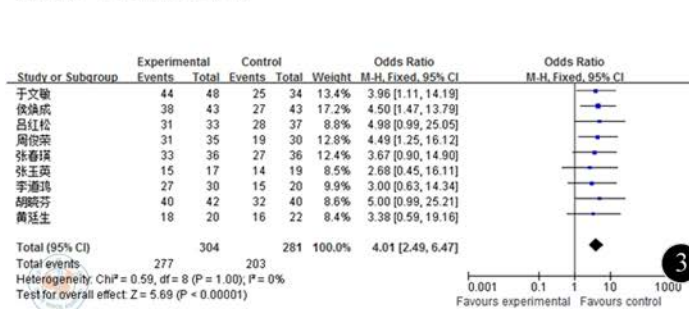


图3 联合治疗组和胺碘酮组心律失常疗效总有效率的森林图 图4 联合治疗组和胺碘酮组心律失常疗效总有效率的漏斗图

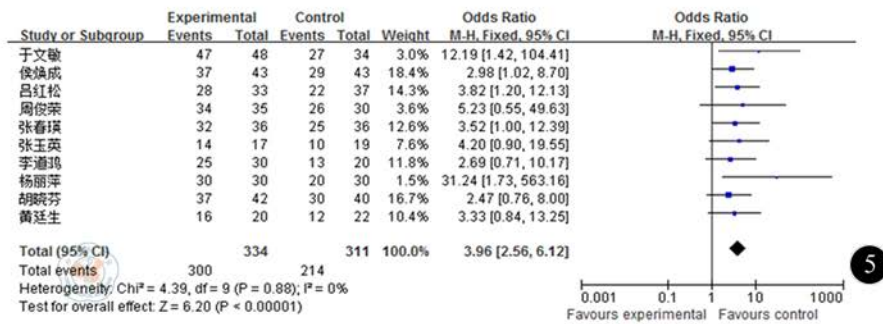


图5 联合治疗组和胺碘酮组心功能疗效总有效率的森林图

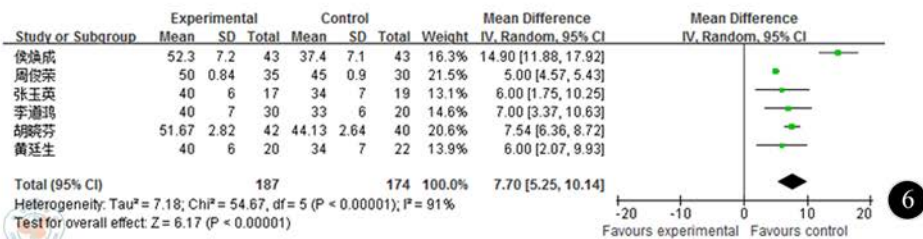


图6 联合治疗组和胺碘酮组射血分数改善情况的森林图

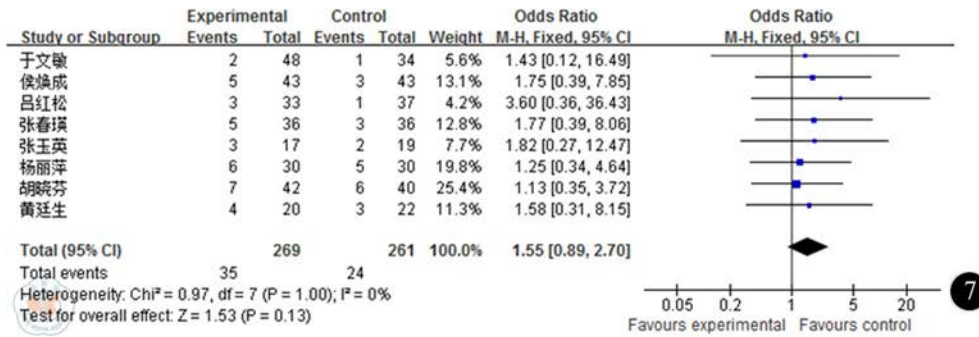


图7 联合治疗组和胺碘酮组在治疗期间的不良反应发生率的森林图

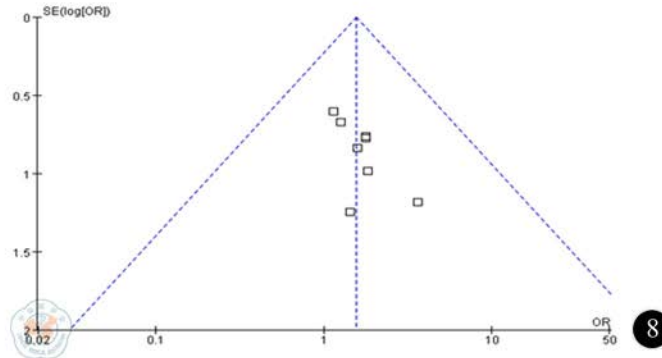


图8 联合治疗组和胺碘酮组在治疗期间的不良反应发生率的漏斗图

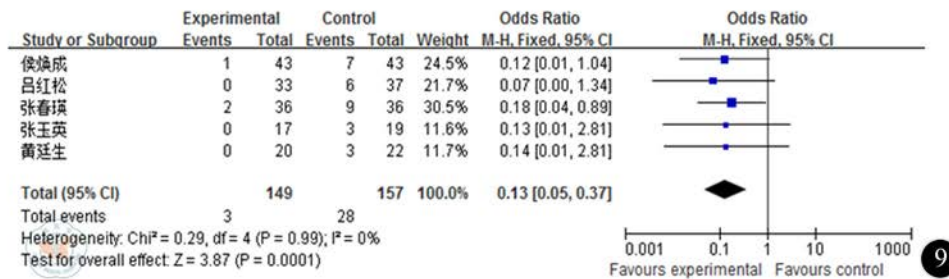


图9 联合治疗组和胺碘酮组心脏事件发生率的森林图

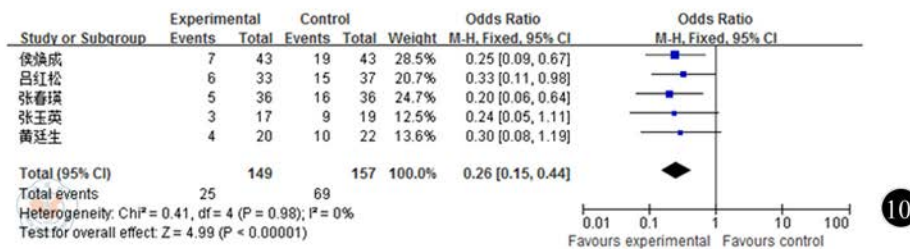


图10 联合治疗组和胺碘酮组再住院发生率的森林图

计学意义。

2. 本研究对临床的指导意义: 慢性心力衰竭是心内科常见的疾病, 常伴随心肌重塑、电重构以及交感神经张力增加等, 促进了心律失常产生, 甚至猝死发生<sup>[13]</sup>。胺碘酮具有 I、II、III 和 IV 类抗心律失常药物的作用, 其中以作为 III 类抗心律失常药物作用为主, 有一定的抗心肌缺血和扩血管作用, 并有抗交感神经、对心力衰竭时神经内分泌激素的激活有调节作用<sup>[14]</sup>, 研究<sup>[15]</sup>认为胺碘酮是致心律失常作用最小的抗心律失常药, 也是对心功能不全患者相对安全的药。但短期

静脉使用与慢性口服作用不尽相同, 口服胺碘酮主要发挥第 III 类抗心律失常药物的作用, 延迟心肌复极时间; 静脉应用主要表现为 II 类及 IV 类抗心律失常药的作用, 主要发挥其非选择性  $\alpha$ 、 $\beta$ -肾上腺素能受体阻断作用, 对抗交感神经和儿茶酚胺对心脏的作用, 能抑制自律性<sup>[16]</sup>。陈顺平研究<sup>[17]</sup>认为恶性心律失常的治疗中, 采用静脉注射联合口服胺碘酮进行治疗效果好, 安全性高。美托洛尔属 II 类抗心律失常药物, 阻滞  $\beta$ 1 肾上腺素能受体, 降低交感神经效应, 减轻心律失常。此药抑制室性心律失常的作用虽弱, 却有效提高心血

管疾病的治疗效果,降低的心血管疾病的死亡率<sup>[18]</sup>。CIBISIII研究<sup>[19]</sup>也显示 $\beta$ 受体阻滞剂具有不可替代的降低猝死的作用,尤其在新发的轻中度伴频繁室性期前收缩、室性心动过速的患者。研究发现<sup>[20]</sup>静脉注射后口服美托洛尔,可以提高急性心肌梗死患者的心率变异性,抑制急性心肌梗死后发生的房性和室性心律失常,应在血流动力学稳定后开始使用,避免增加心源性休克的风险。由于胺碘酮和美托洛尔静脉应用的不良反应主要是低血压(大多和注射过快有关)和心动过缓,应用时需要注意患者的生命体征。

尽管胺碘酮和美托洛尔都有抗心律失常作用,但作用机制不同,胺碘酮主要阻断钾通道来延缓复极,而美托洛尔主要稳定心肌细胞膜的稳定性和抗儿茶酚胺作用,两种药物具有很好的协同作用,从而起到较好的临床效果<sup>[21]</sup>,两药联合使用后药物用量均较单用时减少,可以延长有效不应期,降低复发率和减少猝死,且药物不良反应发生率较单用组无明显增加<sup>[5]</sup>。

3. 本研究的局限性及未来临床研究的方向:本次纳入的研究较少、样本量小,总体质量不高;仅检索到了公开发表的中文文献,国外相关文献及中文灰色文献没能纳入,会造成文献选择性偏倚;纳入研究的随访时间有差异也可能影响到随访期观察指标。因此,仍需要开展大样本量、多中心、方法规范科学的RCT来验证该联合疗法在慢性心力衰竭伴室性心律失常中的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. Qt dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation*, 2001, 103: 831-835.
- [2] Toyama T, Hoshizaki H, Seki R, et al. Efficacy of amiodarone treatment on cardiac symptom, function, and sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with beta-blocker therapy. *J Nucl Cardiol*, 2004, 11: 134-141.
- [3] 李道鸿. 美托洛尔联合胺碘酮治疗慢性心力衰竭并室性心律失常的疗效分析. *医药论坛杂志*, 2011, 32: 75-77.

- [4] 黄廷生, 高淑芳. 联合应用小剂量胺碘酮和倍他乐克治疗慢性心功能不全并室性心律失常患者 42 例临床观察. *中国社区医师: 综合版*, 2006, 8: 10-11.
- [5] 吕红松, 贺彬彬, 黄贵华. 胺碘酮和美托洛尔治疗慢性心功能不全合并室性心律失常的疗效分析. *南方医科大学学报*, 2009, 29: 1240-1242.
- [6] 张春瑛. 胺碘酮和美托洛尔治疗慢性心功能不全合并室性心律失常的疗效分析. *中国医学工程*, 2013, 29: 114-115.
- [7] 张玉英, 高艳玲. 胺碘酮和美托洛尔联合治疗室性心律失常并慢性心力衰竭的疗效观察. *山东医药*, 2003, 43: 12-14.
- [8] 于文敏. 胺碘酮联合小剂量美托洛尔治疗室性心律失常的临床观察. *中国社区医师*, 2009(2): 22.
- [9] 胡晓芬, 徐建国, 周松吉. 胺碘酮联合美托洛尔治疗充血性心力衰竭合并室性心律失常疗效观察. *心脑血管病防治*, 2010(1): 44-46.
- [10] 杨丽萍. 胺碘酮联合美托洛尔治疗心律失常的临床疗效. *中国伤残医学*, 2012(10): 71-72.
- [11] 周俊荣. 胺碘酮与 $\beta$ 受体阻滞剂治疗心力衰竭并室性心律失常. *河南诊断与治疗杂志*, 2002, 16: 73-74.
- [12] 侯焕成, 林敏川, 丁海峰. 胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭合并心律失常. *中国基层医药*, 2012, 19: 2974-2975.
- [13] 蔡军. 充血性心力衰竭伴室性心律失常的发生机制及有关药物治疗. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2002, 16: 67-69.
- [14] 郭继鸿. 胺碘酮的现代观点. *临床心电学杂志*, 2007, 16: 143-151.
- [15] 胡大一, 许玉韵. 恶性室性心律失常药物治疗中的一些问题. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 1998, 12: 12-13.
- [16] 高卫国, 胡青, 郑鹏. 口服及静脉胺碘酮的临床应用异同. *中国现代医药杂志*, 2006, 8: 70.
- [17] 陈顺平. 胺碘酮不同给药方法治疗恶性心律失常. *中国当代医药*, 2010, 17: 48-49.
- [18] Go AS, Yang J, Gurwitz JH, et al. Comparative effectiveness of Beta-Adrenergic Antagonist(Atenolo, Metoprolol Tartrate, Carvedilol) on the Risk of Rehospitalization in Adults With Heart Failure. *AM J Cardiol*, 2007, 100: 690-696.
- [19] CIBISIII Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence: Results of the randomized cardiac insufficiency bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005, 112: 2426-2435.
- [20] 苏瑞瑛, 陈亚丽, 赵娟, 等. 急性心肌梗死早期静脉及口服应用美托洛尔对心率变异性的干预作用. *临床荟萃*, 2009, 24: 571-574.
- [21] 詹少卿, 张冬梅, 黄建飞, 等. 胺碘酮对美托洛尔药代动力学的影响. *临床合理用药*, 2009, 1: 26-27.

(收稿日期: 2013-10-08)

(本文编辑: 戚红丹)