

网络出版时间:2016-8-1 14:07 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160801.1407.028.html

◇ 临床医学研究 ◇

静脉注射地尔硫卓、美托洛尔控制房颤快速心室率疗效和安全性比较的 Meta 分析

杨青松¹ 陈永恒 王爱玲 程宝山

摘要 目的 比较静脉注射地尔硫卓、美托洛尔控制房颤快速心室率疗效和安全性。方法 检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库,收集所有比较地尔硫卓、美托洛尔治疗房颤快速心室率的随机对照试验(RCTs),检索时间均为各数据库建库时间至2015年10月。按照纳入和排除标准由2名评价者独立筛选并提取资料,采用Cochrane 5.1手册提供的偏倚风险评估方法,对纳入研究进行质量评价后,使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入6项研究,共366例患者。Meta分析结果显示:①有效性方面:地尔硫卓控制房颤快速心室率与美托洛尔相比总有效率无明显差异[相对危险度(RR)=1.12,95%可信区间(CI):0.96~1.31,P=0.14],房颤心室率下降幅度地尔硫卓组优于美托洛尔组[加权均数差(MD)=10.01,95%CI:3.95~16.07,P=0.001],平均起效时间两者无明显差别(MD=-0.50,95%CI:-1.68~0.67,P=0.40);②安全性方面:不良反应(包括收缩压<12.0kPa、心室率<60次/min)发生率两者相比差异无统计学意义[率差(RD)=-0.00,95%CI:-0.04~0.04,P=0.89]。结论 现有研究显示,地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率的总有效率、平均起效时间及安全性方面无差异,但地尔硫卓心室率下降幅度更大。因受纳入研究数量及部分研究质量限制,该结论尚需开展更多大样本、多中心的随机对照试验加以验证。

关键词 地尔硫卓;美托洛尔;心房颤动;心室率控制;Meta分析

中图分类号 R 541.75;R 971.94;R 972.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)09-1297-06

心房颤动是临床上常见的心律失常,其发病率随着年龄的增长而逐渐增高。大多数房颤患者的心

室率在休息和活动时增快,快而不规则的心室率是引起患者胸闷、心悸等不适症状的主要原因,同时过快的心室率使心室舒张期充盈时间减少、心排出量减少、血压下降,并可诱发心绞痛、心力衰竭,较长时间过快的心室率还可导致心动过速性心肌病,因此控制心室率是房颤治疗的基本目标之一。既往研究^[1-2]表明,房颤患者转复窦性节律后,药物维持窦性节律与房颤患者有效控制心室率相比,并未发现两者在主要心血管事件(脑卒中/栓塞、住院、心衰)和总体预后上存在差别,然而由于维持窦性节律的药物本身具有致心律失常的毒副作用,故房颤心室率控制较节律控制还可能存在一定的优势。静脉注射应用洋地黄类、 β 受体阻滞剂及非二氢吡啶类钙离子拮抗剂均能有效控制快速房颤心室率^[3-5]。由于在AFFIRM试验中洋地黄类药物使用与病死率升高相关^[6],现已推荐 β 受体阻滞剂(美托洛尔)、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂(地尔硫卓)作为控制房颤心室率的首选药物,洋地黄类药物已不作为优选药物^[7]。目前国内外对静脉注射地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率的有效性和安全性对比研究较少,并且部分研究结论各异,该研究旨在运用循证医学的方法和原理,对这两种药物的疗效和安全性进行客观评价。

1 材料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外所有针对静脉注射地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率疗效和安全性比较的随机对照试验(RCTs),无论是否进行分配隐藏或盲法,语种限于中、英文。

1.1.2 病例资料 临床症状、体征及12导联心电图检查结果符合心房颤动的诊断标准,年龄>18岁,心室率 ≥ 120 次/min,收缩压 ≥ 12.0 kPa。

1.1.3 干预措施 试验组静脉注射地尔硫卓,对照组静脉注射美托洛尔,余治疗在两组间相同。

2016-05-04 接收

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(编号:KJ2015ZD24)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:杨青松,男,硕士研究生;

王爱玲,女,主任医师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: wal@ah.edu.cn

1.1.4 结局指标 ① 疗效指标: 总有效率、心室率下降幅度、平均起效时间; ② 安全性指标: 不良反应发生率。判定标准: ① 有效: 静脉注射给药后至观察结束时, 心室率下降到 100 次/min 以下或较用药前下降 20% 以上或转为窦性心律; ② 无效: 心室率变化未达到上述标准者。不良反应发生率指出现低血压(收缩压 < 12.0 kPa)、心动过缓(心室率 < 60 次/min) 的例数。

1.1.5 排除标准 ① 只有摘要而缺乏全文, 联系作者未回复及图书馆查找纸质版未找到的研究; ② 重要的研究数据缺失且联系作者未回复者; ③ 同一研究机构, 重复发表或研究结果相似的研究(纳入最新发表或高质量者); ④ 试验组与对照组除干预措施不同外, 两组中其他治疗措施还存在差异者。

1.2 文献检索 检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库, 收集所有比较地尔硫卓、美托洛尔治疗房颤快速心室率的随机对照试验(RCTs), 检索时间均为各数据库建库时间至 2015 年 10 月。中文检索词“地尔硫卓”、“美托洛尔”、“心房颤动”、“心室率控制”; 英文检索词“Diltiazem”、“Metoprolol”、“Atrial Fibrillation”、“rate control”。各数据库检索策略均采用主题词和自由词相结合方式。

1.3 资料提取 阅读所检文章的标题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的研究, 对可能符合纳入标准的研究文献通读全文后决定是否纳入, 如仍无法决定是否纳入, 通过讨论或征求第三方意见解决。使用预先设计好的表格提取资料, 包括: 一般资料(标题、作者姓名、发表年份、文献来源)、研究特征(基线资料的可比性、干预措施、观察时间)、结局指标(总有效率、心室率下降幅度、平均起效时间、不良反应发生率)。

1.4 纳入文献的质量评价 采用 Cochrane 5.1 手册提供的偏倚风险评估方法, 对纳入研究进行质量评价, 评价的指标包括: ① 随机方法是否正确; ② 是否做到分配隐藏; ③ 是否对受试者、试验人员实施盲法; ④ 结果数据是否完整; ⑤ 是否选择性报告结果。全部满足上述质量评价标准, 发生各种偏倚风险最小(A 级); 部分满足上述质量评价标准, 发生各种偏倚风险为中度(B 级); 几乎全部不满足上述质量标准者, 发生各种偏倚风险为高度(C 级)。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的

RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR) 作为分析统计量, 如无法计算 RR, 则以率差(rate difference, RD) 作为分析统计量, 并计算相应的 95% 可信区间(confidence interval, CI); 连续性资料, 如测量工具相同及均数相差不大时, 采用加权均数差(mean difference, MD) 作为分析统计量, 如测量单位不同或均数相差较大时, 采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD) 作为分析统计量, 并计算其相应的 95% CI。首先对纳入的各项研究结果间的异质性进行 χ^2 和 I^2 检验, 当 $P > 0.1, I^2 < 50%$ 可认为各研究间同质性较好, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 当 $P < 0.1, I^2 > 50%$ 认为各研究结果间异质性较大, 采用亚组分析、敏感性分析探讨其异质性来源, 如仍无法找到统计学异质性来源时, 可采用随机效应模型进行 Meta 分析, 如果存在明显的临床或方法学异质性, 不能进行 Meta 分析时, 则进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的一般情况 初检相关文献 146 篇, 其中中文 82 篇, 英文 64 篇, 经逐层筛选后, 最终共纳入 6 篇 RCTs^[8-13], 其中中文 4 篇, 英文 2 篇, 共 366 例患者。文献筛选流程及结果见图 1, 纳入各项研究的一般情况比较见表 1。

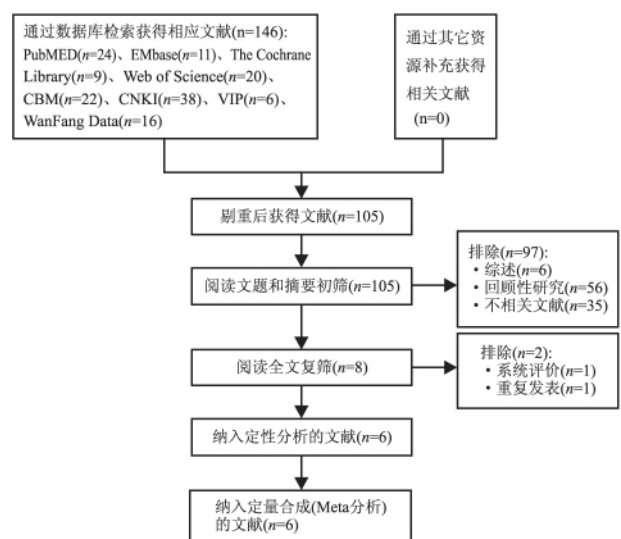


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的方法学质量评价 纳入的 6 篇研究均采用随机分组, 其中 2 篇文献^[12-13]详细说明了随机分组的方法, 4 篇文献^[8-11]仅提及随机, 并未描

述具体的随机方法;有2篇文献^[12-13]实施了分配隐藏和盲法,4篇文献^[8-11]均未提及分配隐藏和盲法;6篇研究均完整的报告了结果数据,但是否选择性报告结果均不清楚。本研究纳入的6篇研究文献中,有2篇质量等级为A级,4篇质量等级为B级。纳入6篇RCTs^[8-13]的方法学质量见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 比较纳入的6项RCTs^[8-13]均报道了总有效率,各研究间存在统计学异质性($\chi^2 = 20.66, P = 0.0009, I^2 = 76\%$)。敏感性分析探讨其异质性来源,去除Fromm 2015^[13]研究后,再进行异质性检验,各研究间不存在统计学异质性($\chi^2 = 3.85, P = 0.43, I^2 = 0\%$)。分析其原因可能与其有效的判定标准不同有关,Fromm 2015^[13]有效判定标准为观察期间心率 < 100 次/min,余下5篇研究^[8-12]有效判定标准为观察期间心率 < 100 次/min 或心率较用

药前下降20%以上或转为窦性心律,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,静脉注射地尔硫卓控制房颤快速心室率总有效率与美托洛尔相比无明显差别($RR = 1.12, 95\% CI: 0.96 \sim 1.31, P = 0.14$),差异无统计学意义(图2)。剔除Fromm 2015^[13]研究后,采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示两者总有效率无明显差别($RR = 1.03, 95\% CI: 0.96 \sim 1.10, P = 0.45$),差异仍无统计学意义,结果稳定。

2.3.2 心室率下降幅度 比较纳入的6项RCTs^[8-13]均报道了心室率下降幅度,各研究间存在明显统计学异质性($\chi^2 = 184.01, P < 0.00001, I^2 = 97\%$)。分析可能原因是各项研究给药后观察时间不同,有3项研究^[8-10]观察了120 min,2项研究^[11,13]观察了30 min,1项研究^[12]观察了20 min,导致心室率下降幅度差异较大,故采用随机效应模

表1 纳入研究的一般情况比较

纳入研究	N(E/C)	基线可比性	干预措施		结局指标
			试验组(地尔硫卓)	对照组(美托洛尔)	
叶显华 2007 ^[8]	72(37/35)	可比	10 mg 于 5 min 静脉注射,观察期间(间隔 15 min 以上)如无效,再重复 1~2 次,总剂量不超过 30 mg	5 mg 静脉注射,观察期间(间隔 15 min 以上)如无效,再重复 1~2 次,总剂量不超过 15 mg	①②④
钟思干 2010 ^[9]	80(40/40)	可比	0.25 mg/kg(0.9% 生理盐水稀释至 20 ml) 静脉注射,必要时 15 min 后重复 1 次,继以 10 mg/h 维持	5 mg 于 (5~10 min) 静脉注射,观察 5 min,如无严重低血压等反应或效果不明显,再重复 1~2 次,总剂量不超过 15 mg	①②③④
林斌 2007 ^[10]	74(35/39)	可比	2 min 静脉注射地尔硫卓 15 mg(用 0.9% 生理盐水稀释至 20 ml),必要时 15 min 后重复 1 次,继以 15 mg/h 维持	5 mg 缓慢静脉注射,1~2 mg/min,观察 5 min,如无效,间隔 5 min 可重复注射 1 次,总剂量 10~15 mg	①②③④
刁鸿英 2009 ^[11]	48(24/24)	可比	10 mg 于 3 min 内缓慢静注	5 mg 于 3 min 内缓慢静注	①②④
Demircan 2005 ^[12]	40(20/20)	可比	0.25 mg/kg 静脉注射,时间超过 2 min,最大剂量为 25 mg	0.15 mg/kg 静脉注射,时间超过 2 min,最大剂量为 10 mg	①②③④
Fromm 2015 ^[13]	52(24/28)	可比	0.25 mg/kg 静脉注射,时间超过 2 min,最大剂量为 25 mg,观察 15 min,如无效,剂量增至 0.35 mg/kg,最大剂量为 30 mg	0.15 mg/kg 静脉注射,时间超过 2 min,最大剂量为 10 mg,观察 15 min,如无效,剂量增至 0.25 mg/kg,最大剂量为 10 mg	①②④

N(E/C): 总例数(试验组/对照组); ①: 总有效率; ②: 心室率下降的幅度; ③: 平均起效时间; ④: 不良反应发生率(包括低血压、心动过缓例数)

表2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	质量等级
	生成					
叶显华 2007 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	B
钟思干 2010 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	B
林斌 2007 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	B
刁鸿英 2009 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	B
Demircan 2005 ^[12]	信封法	是	双盲	完整	不清楚	A
Fromm 2015 ^[13]	计算机随机法	是	双盲	完整	不清楚	A

型进行 Meta 分析。结果显示 静脉注射地尔硫卓治疗快速房颤心室率下降幅度较美托洛尔更大(MD = 10.01 95% CI: 3.95 ~ 16.07 P=0.001) ,差异有统计学意义(图 3)。

2.3.3 平均起效时间比较 纳入的 3 项研究^[9-10,12]报道了平均起效时间,各研究间无统计学异质性($\chi^2=3.60 P=0.17 I^2=44%$) ,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 静脉注射地尔

硫卓控制房颤快速心室率平均起效时间与美托洛尔相比无明显差别(MD = -0.50 95% CI: -1.68 ~ 0.67 P=0.40 >0.05) ,差异无统计学意义(图 4)。

2.3.4 不良反应发生率 比较纳入的 6 项 RCTs^[8-13]均报道了治疗过程中出现低血压(收缩压 <12.0 kPa) 、心动过缓(心室率 <60 次/min) 的例数,各研究间无统计学异质性($\chi^2=1.94 P=0.86 I^2=0%$) ,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结

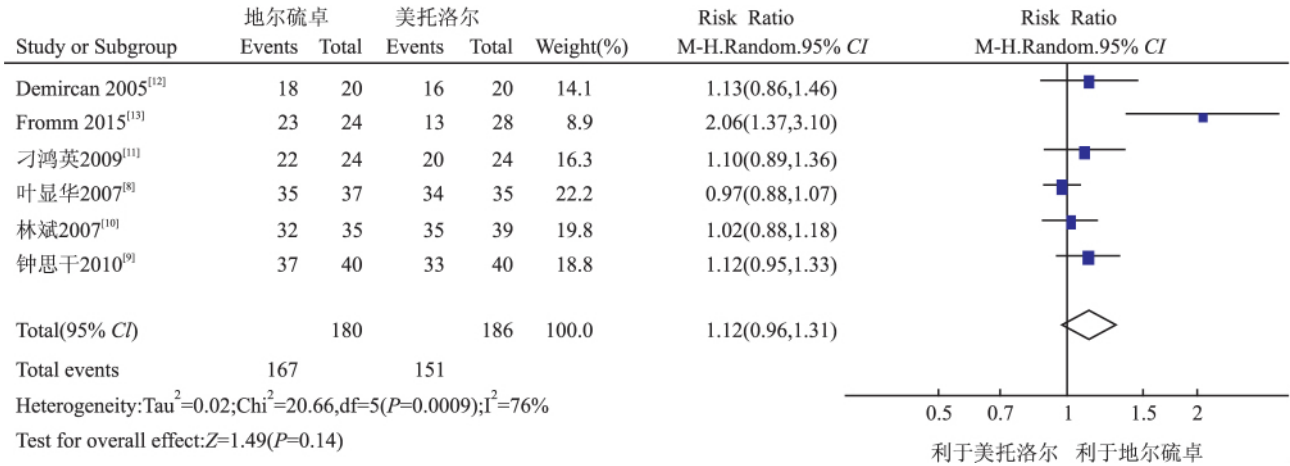


图2 地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率总有效率比较

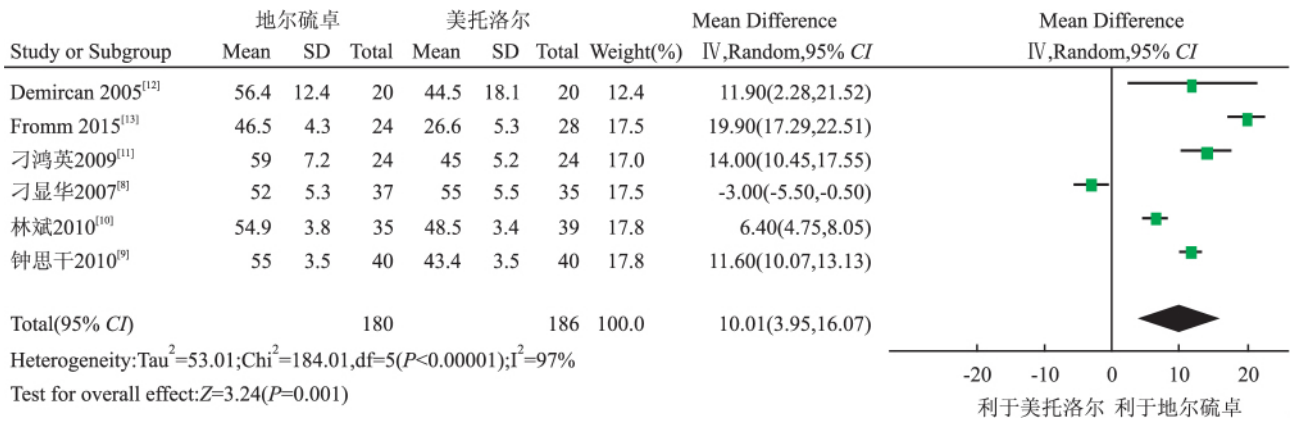


图3 地尔硫卓与美托洛尔治疗快速房颤心室率下降幅度比较

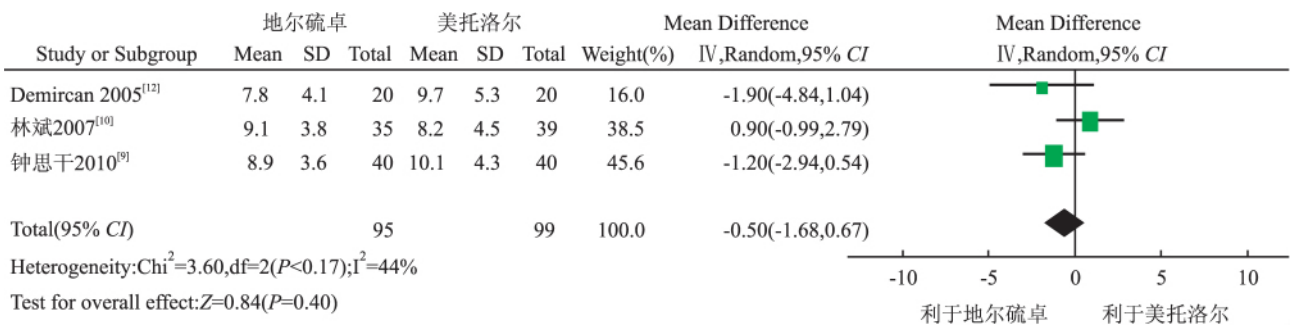


图4 地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率平均起效时间比较

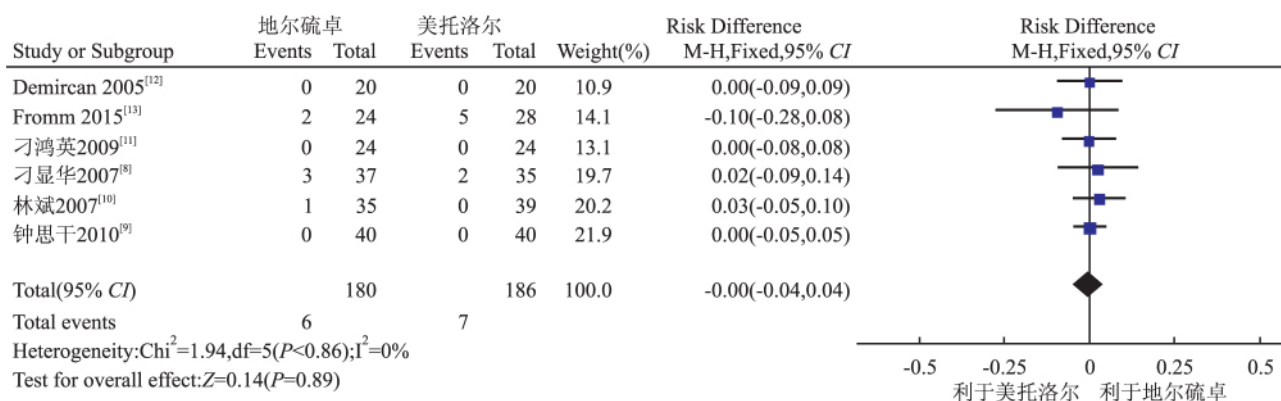


图5 地尔硫卓与美托洛尔控制房颤快速心室率不良反应发生率比较

果显示,静脉注射地尔硫卓控制房颤快速心室率不良反应发生率与美托洛尔相比无明显差异($RD = -0.00$, 95% $CI: -0.04 \sim 0.04$, $P = 0.89$), 差异无统计学意义(图5)。

3 讨论

心房颤动伴快速心室率是临床上常见的心血管急症,快速而有效地控制快速心室率是减少房颤急性并发症,保持血流动力学稳定的重要环节。静脉注射地尔硫卓、美托洛尔均能通过减慢房室结传导、延长房室结有效不应期,达到有效控制房颤快速心室率的目的^[13]。2015年中国专家对心房颤动的目前认识和治疗建议共识中^[7],明确指出地尔硫卓、美托洛尔作为控制房颤快速心室率的I类推荐药物。地尔硫卓为非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,属IV类抗心律失常药物,主要用于室上性心动过速,由于其负性肌力作用,临床上对心力衰竭合并快速房颤的患者应用受到限制,但一些研究^[8,14]表明,地尔硫卓也可较安全地应用于心力衰竭伴房颤快速心室率患者,可能与应用地尔硫卓后,心室率减慢、左心室充盈时间增加、肺循环瘀血减轻,并扩张外周血管、后负荷减轻,同时扩张冠状动脉、增加冠脉血流灌注,心功能得到不同程度的改善,从而抵消了其负性肌力有关。美托洛尔为选择性 β_1 受体阻滞剂,属II类抗心律失常药物,通过降低交感神经活性,可有效控制房颤患者心室率,在AFFIRM试验中 β 受体阻滞剂是应用最广、效果最佳的药物(70% β 受体阻滞剂使用率,54%钙离子拮抗剂使用率)^[6]。

本研究遵循Cochrane系统评价原则,对静脉注射地尔硫卓、美托洛尔控制房颤快速心室率疗效和安全性进行比较。Meta分析结果显示:有效性方面,地尔硫卓、美托洛尔治疗快速房颤总有效率、平

均起效时间无明显差别,但地尔硫卓较美托洛尔心室率下降幅度更大;安全性方面,两组患者在治疗过程中出现低血压、心动过缓等不良反应发生率上无明显差别,均较安全。鉴于本研究纳入的RCTs病例数较少,部分研究未说明随机方法、分配隐藏和盲法,以及研究间观察时间的差异,使得本研究结论的论证强度受到一定限制。同时本研究仅纳入6个RCTs,用绘制漏斗图法进行发表偏倚检测时,因纳入研究数较少(通常至少需要10项),不足以发现漏斗图真的不对称^[15],故未能进行漏斗图分析,也是本系统评价的局限性之一。因此,尚需进一步开展设计严格、大样本、多中心的随机对照试验,以明确两者控制房颤快速心室率的疗效与安全性比较,为临床提供科学的证据。

参考文献

- [1] Wyse D G, Waldo A L, DiMarco J P, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2002, 347(23): 1825-33.
- [2] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the strategies of treatment of atrial fibrillation(STAF) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(10): 1690-6.
- [3] Waldo A L, Prystowsky E N. Drug treatment of atrial fibrillation in the managed care era[J]. Am J Cardiol, 1998, 81(5A): 23C-9C.
- [4] 黄文凤, 朱继红. 静脉持续用美托洛尔控制快速心室率的有效性和安全研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(1): 82-4.
- [5] 夏云龙, 田晓晨, 杨延宗. 地尔硫卓在心房颤动心室率控制的应用现状[J]. 中华老年心血管病杂志, 2012, 14(7): 772-4.
- [6] Olshansky B, Rosenfeld L E, Warner A L, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management(AFFIRM) study—approaches to control rate in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(7): 1201-8.
- [7] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建

- 议[J]. 中华心律失常学杂志 2015 ,19(5):321-84.
- [8] 叶显华,袁洪,凌峰等. 静脉应用地尔硫卓和美托洛尔治疗老年心功能衰竭伴心房颤动快速心室率的疗效和安全性比较[J]. 中国动脉硬化杂志 2007 ,15(3):224-6.
- [9] 钟思干,陈爱文,彭娜. 静脉注射美托洛尔、地尔硫卓治疗快速房颤的临床疗效对比[J]. 国际医药卫生导报 2010 ,16(2):206-8.
- [10] 林斌,章耀,戴海岳. 静脉注射美托洛尔、地尔硫卓治疗快速心房纤颤的临床疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志, 2007 ,16(1):69-71.
- [11] 刁鸿英,刘斌,陈宏勃等. 快速型心房颤动患者静脉应用地尔硫卓和美托洛尔的疗效观察[J]. 中华急诊医学杂志 2009 ,18(10):1085-7.
- [12] Demircan C , Cikrikler H I , Engindeniz Z , et al. Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation [J]. *Emerg Med J* ,2005 ,22(6):411-4.
- [13] Fromm C , Suau S J , Cohen V , et al. Diltiazem vs. Metoprolol in the management of atrial fibrillation or flutter with rapid ventricular rate in the emergency department [J]. *J Emerg Med* ,2015 ,49(2):175-82.
- [14] 叶显华,李佩璋,王宁夫等. 地尔硫卓注射液治疗老年心力衰竭伴快速房性心律失常的疗效和安全性研究[J]. 心脑血管病防治 2006 6(6):359-61.
- [15] 张天嵩,钟文昭,李博. 实用循证医学方法学[M]. 2版. 长沙:中南大学出版社 2015:263.

Comparison of the efficacy and safety of intravenous diltiazem and metoprolol in controlling the rapid ventricular rate in patients with atrial fibrillation: a Meta-analysis

Yang Qingsong , Chen Yongheng , Wang Ailing , et al

(Dept of Cardiology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022)

Abstract Objective To compare the efficacy and safety of intravenous diltiazem and metoprolol for the control of rapid ventricular rate in patients with atrial fibrillation. **Methods** The databases of PubMed ,EMbase ,Cochrane Library ,Web of Science ,CNKI ,VIP ,CBM and Wan fang were retrieved with computer from their establishment to Oct. 2015 for collecting randomized controlled trials (RCTs) about comparison in curative effect and safety of diltiazem and metoprolol in treatment of atrial fibrillation with rapid ventricular rate. The data were screened and extracted by two independent reviewers according to inclusion and exclusion criterions. The bias risk assessment method , which was provided by the Cochrane5. 1 Handbook , was used to evaluate the quality of the included studies , and then a Meta-analysis was conducted by using RevMan 5. 3 software. **Results** There were totally 6 RCTs included involving 366 patients. The results of Meta-analysis showed that: ① efficacy indicators: there was no significant difference between diltiazem and metoprolol for the control of rapid ventricular rate in atrial fibrillation of total effective rate(RR = 1. 12 , 95% CI: 0. 96 ~ 1. 31 , P = 0. 14) and mean onset time (MD = - 0. 50 , 95% CI: - 1. 68 ~ 0. 67 , P = 0. 40) , while ventricular rate decreased amplitude of diltiazem group was more than metoprolol group (MD = 10. 01 , 95% CI: 3. 95 ~ 16. 07 , P = 0. 001) . ② safety indicators: both of the adverse reactions (including systolic blood pressure < 12. 0 kPa , heart rate < 60 bpm) incidence rate showed no significant difference(RD = - 0. 00 , 95% CI: - 0. 04 ~ 0. 04 , P = 0. 89) . **Conclusion** The existing evidence shows that diltiazem has no difference in total effective rate , mean onset time and safety compared with metoprolol in treatment of atrial fibrillation with rapid ventricular rate , but it has a greater ventricular rate decreased amplitude. This study is limited by the quantity and quality of included literature , and it is necessary to carry out more strictly-designed , large-sample and multi-center RCTs to confirm this result.

Key words diltiazem; metoprolol; atrial fibrillation; rate control; Meta-analysis