

# 三环类抗抑郁药的抗心律失常作用

James Nickas (美国, 洛杉矶大学药物情报服务部)

从历史上看,三环类抗抑郁药(TCAs)在临床上已用于治疗内源性抑郁症。但由于TCAs具有令人感兴趣的药理作用,故其它可能的应用正在进行研究。其中之一就是它们可能作为抗心律失常的药物。

因为TCAs高剂量对心脏能引起毒性,所以曾认为TCAs用于心脏病患者可能是不安全的。TCAs之所以会有心脏毒性的各声,主要源出于剂量过大所导致的心律紊乱及心室内传导阻滞。仔细分析TCAs的心脏作用表明,某些TCAs似乎有奎尼丁样抗心律失常性能。从而引起了人们对TCAs可能用于此领域的研究兴趣。1977年Bigger等研究了丙咪嗪的抗心律失常作用,并成功地治愈两名伴有心律失常的老年抑郁症患者,以此促进了对TCAs心血管作用的研究。

如能证实TCAs是抗心律失常的有效药物,则它们治疗伴有心律失常的抑郁症病人就可能有益。抑郁症常使心脏病的病程复杂化,特别在心肌梗塞或心脏手术后更为常见。如果心律失常也成为此类病人的一个难题,那末TCAs也许是有用的。

## 动物实验研究

动物实验表明,丙咪嗪能抑制室性心律失常,与奎尼丁和普鲁卡因胺相似,它能降低自律性,减慢传导速率及延长复极时间。传导速度减慢可使单向阻滞转变为双向阻滞,从而中止激幼析返。与利多卡因相似,丙咪嗪也能缩短动作电位时程和相对不应期,因之使复极化恢复正常。

不仅丙咪嗪已进行了广泛的研究,而其它TCAs对狗的研究也证明有抗心律失常作

用。除丙咪嗪外,阿密替林、去甲丙咪嗪、普罗替林、多虑平、氯丙咪嗪和2-羟基丙咪嗪(丙咪嗪的代谢物)也均能使哇巴因(ouabain)诱发的狗室性心律失常转变为正常窦性节律。在研究中所有这些药物均采用低剂量,故对心血管功能的影响极小。心律、血压及心电图PR或QRS间期均未见显著改变。全部药物对异位起搏点活动都有与剂量相关的抑制作用,但每种TCA的作用强度有所不同。丙咪嗪、阿密替林和多虑平及所有季铵类作用最强,比利多卡因要好。Wilkerson等经动物研究证明,迅速给予对心血管功能无损害的剂量的阿密替林,能抑制心肌梗塞引起的心律失常。总之,动物实验表明,低剂量的TCAs能稳定心脏节律而不引起血流动力学的阻抑。

## 临床实验研究

临床大多数研究对象是抑郁症的病人,其中某些人已有心脏病。1977年首次观察了两名老年伴有右束支传导阻滞的抑郁症患者。丙咪嗪给予剂量为3.5mg/Kg/日,其血浆药物浓度为150~250ng/ml。结果两名患者房性和室性期前去极化明显降低,同时增加PR、QRS及QT间期。此种奎尼丁样ECG变化表明,丙咪嗪的抗心律失常作用是直接对心肌细胞作用的结果。这一初步结果又被他们随后的两次研究所证实。从全部观察的13例伴有室性早搏(每小时超过10次,平均82次)的老年患者来看,用治疗剂量的丙咪嗪进行抗抑郁治疗期间,有11例患者室性早搏减少90%以上。另两名患者室性早搏也显著减少。

最近, Veith等对24例伴有心脏病的抑郁患者观察了四周此项双盲法采用低剂量的丙咪嗪、多虑平或安慰剂, 结果只有丙咪嗪能持续降低室性早搏次数, 但丙咪嗪或多虑平对室性节律或血液动力功能均无不良影响。在研究中最主要的困难是患者需要其它的心脏病药物治疗。其中许多患者曾同时服用地高辛、心得安、奎尼丁、硝酸酯类和利尿药。此类药物有些能加强抗心律失常作用, 因此研究结果可能发生偏差。

这一课题的最新研究是观察每小时只有30次以上的室性早搏而无抑郁症的心脏病患者。治疗期间这些病人都未服用其它抗心律失常药。将丙咪嗪给予病人, 剂量逐渐增加到室性早搏消失或出现毒性为止。丙咪嗪剂量平均为 $210 \pm 89.5$ mg。22例患者中18例(占82%)室性早搏平均减少90%。2例未见抗心律失常效应, 另2例因出现副作用而停药。此项最新研究证明。丙咪嗪具有直接抗心律失常作用。而并非出于抑郁症缓解的结果。Giardina等研究了一例患者亦得出类似结论。该患者在其抑郁症治愈停药约十个月后, 发现其室性早搏次数又与用丙咪嗪之前相同; 不过当再次应用丙咪嗪后, 其室性早搏次数又降低90%以上。

### 不良反应

体位性低血压是TCAs迄今为止对心血管系统最常见而严重的不良反应, 病人因此常要中断治疗或降低剂量。尽管许多报告认为这种不良反应没有临床显著意义, 但严重者足以引起急性心肌梗塞、心律不齐甚至突然死亡。Kantor等研究7例患者应用丙咪嗪治疗后, 其体位性低血压症状均较前加重, 但一项文献综述指出, 用丙咪嗪治疗的患者大约有20%的人可发生体位性收缩压降低。很可能所有TCAs都可引起这种副作用。据报道去甲替林产生体位性低血压的作用最小, 也许是老年患者或伴有症状性或体

位性低血压患者的首选药物。体位性低血压是否与年龄、心血管状态或对TCAs的内在性质有关尚不清楚, 需要进一步研究。体位性低血压的发生未见得与剂量有关。

TCAs减慢传导速度成为一个潜在的问题, 是对原有传导障碍的患者可引起心脏传导阻滞。Kantor等所研究的全部7例患者, 均出现PR、QRS和QT间期延长, 说明存在临床明显的心室内传导延迟。虽然其中三例有过右束支阻滞, 但无一人产生不良反应。Glassman和Bigger在几名原有室内传导障碍的患者用TCA治疗中, 曾见到有二度心脏传导阻滞的发生, 但在200多例以前没有心脏传导障碍的患者中, 则未观察到二度或三度传导阻滞。如同体位性低血压一样, 这样的副作用需要进一步评价, 以查明其原因是否与年龄、心血管状态或是TCAs的特性有关。由TCAs常用剂量所引起的心室内传导延迟, 亦能导致晕厥或突然死亡。这种副作用与奎尼丁晕厥相似, 应用此类药物治疗的心脏病人可见发生率约为3~5%。产生晕厥的主要机理是心室纤颤或扑动, 可能因传导延滞而产生。

三环类抗抑郁药对心脏的其它效应并不太重要。三环类诱导的心动过速, 对冠心病患者可加重心绞痛发作, 但通常在临床上是不足道的。对左室功能损害的副作用需进一步研究。但是对原有心血管病的老年患者, 在开始TCA治疗之前, 需要对充血性心脏衰竭症状作出估计。

因为TCAs具有I型抗心律失常药的抗心律失常特性, 故与奎尼丁、普鲁卡因胺或双异丙吡胺合用能加强抗心律失常的控制或增加心脏毒性的可能性。同样, I型抗心律失常药也能加重一种三环药超量对心脏的毒性, 或许不应该用于TCAs引起的心律失常的治疗。

TCAs治疗的患者可见到的其它副作用尚有抗胆碱能效应(如口干、视力模糊、便

秘或尿潴留等)。最近对无抑郁症的心脏病患者研究发现, 21例患者中17例出现的副作用包括疲乏、口干、动作震颤、口吃、直立性症状、幻觉、静坐不能、多汗及头痛等。尽管Veith<sup>[1]</sup>等研究中采用了低剂量, 但仍可见明显的抗胆碱能样副作用。

### 小 结

仅有的临床研究证明, 丙咪嗪具有抗心律失常活性。但是, 这种抗心律失常作用是否为丙咪嗪所特有还是由于其它抗抑郁药的共同导致, 尚需进一步评价。能充分抑制室性早搏所需要的剂量有待明确, 但看来低剂量是有效的。TCAs的抗心律失常作用是直接作用于心脏的。很可能是由于抑制传导、消除单向阻滞的作用而抑制室性早搏的。但是对于心室内传导异常的患者, 传导速度的过份延滞可能引起心脏传导阻滞、晕厥, 甚

至突然死亡。

同样, 因为在TCAs治疗约有20%的患者收缩压体位性降低可超过35mmHg, 故病人需注意监测血压。不过, TCAs的毒性发生率比目前使用抗心律失常药所见到的实际毒性要少些。回答这个问题尚需进行比较研究。TCAs的长效性正是临床所需要的, 因常规的抗心律失常药由于它们作用持续时间短而常需频繁给药。

TCAs对血液动力学稳定的室性早搏患者, 尤其伴有抑郁症者证明是有效的。据报道去甲替林比其它TCAs更少产生体位性低血压, 故对该药应特别予以更多的研究。

(Hospital pharmacy 《医院药  
学》, 18(5): 276, 1983 (英  
文) ]

吴春福译 张宝生校 张紫洞审

## 老 药 新 用 集 锦

广西壮族自治区南溪山医院 杨俊何

### 一、硝酸甘油

一、近年来硝酸甘油软膏和膜剂已用于临床。最近报道<sup>(1)</sup>, 硝酸甘油软膏对因输注多巴胺引起的指(趾)局部缺血的疗效满意。因急性疾病所致心脏功能不足时常用多巴胺作为支持疗法, 某些病人在连续应用大剂量多巴胺后可出现数指(趾)局部缺血、发紫、发冷、毛细血管回流障碍。用稀薄的2%硝酸甘油软膏平敷各指(趾), 在30分钟内指(趾)温变暖、色转红、毛细血管回流改善, 作用可持续6小时, 无发生副作用。到目前为止, 硝酸甘油舌下或口服给药仍禁用于急性心肌梗塞的病人, 主要原因是难以控制可能出现的低血压或心动过速。Roberts<sup>(2)</sup>通过硝酸甘油静脉注射的双盲实验研究表明, 此法对急性心肌梗塞或局部出血的心脏病人有效而安全。其用法是: 硝酸甘油溶于

5%葡萄糖溶液制成200 $\mu$ g/ml的注射液。先给予病人10 $\mu$ g/min的最初剂量, 10分钟后每分钟增加10 $\mu$ g, 观察血压和心率的变化。收缩压减少10%或最大剂量达到200 $\mu$ g/min为终点。此外, 在心肌缺血的临床条件下如手术后低血压、冠状动脉搭桥物痉挛或麻醉期低血压等均可用硝酸甘油静脉注射以扩张血管。

### 二、四环素

四环素已成功地用于治疗癌症引起的胸膜积液。Ryan<sup>(3)</sup>等用四环素治疗复发性甲状腺肿瘤积液获得成功。对确诊为良性的甲状腺囊肿(2Cm), 吸尽积液后注入1ml含四环素100mg的溶液, 轻压力结扎。2个月后肿块几乎消失(<0.5Cm)。四环素产生的局部“灼烧”作用, 使病灶部位组织硬化。