

复方丹参滴丸治疗抗精神病药所致 QTc 间期延长临床研究

朱毅平 卢胜利 周虎江

(浙江省湖州市第三人民医院 湖州 313000)

摘要 :目的 :探讨复方丹参滴丸治疗抗精神病药所致 QTc 间期延长的疗效及可能机制。方法 :首发精神分裂症患者 ,单一服用某种抗精神病药 ,首次复查 ECG 出现 QTc>440ms 者作为研究对象 ,给复方丹参滴丸口服 ,服药期间抗精神病药剂量不变。每周末复查 ECG、血 K⁺、心率(HR),研究周期为 3 周。结果 :服用氯氮平、利培酮、舒必利、氯丙嗪等药都可发生 QTc 间期延长 ,平均时间为(18.3依4.5) d。经服用复方丹参滴丸后 ,QTc 间期与治疗前比较有明显缩短 ,差异非常显著($P < 0.01$) ,经比较以第 1、2 周缩短最为显著($P < 0.01$) ;治疗前后 HR、血 K⁺ 无明显变化($P > 0.05$)。结论 :复方丹参滴丸治疗本病疗效确切 ,可能与心肌细胞内外的离子分布异常得到及时纠正有关。

关键词 :复方丹参滴丸 ;精神分裂症 ;抗精神病药 ;QTc 间期延长

Objective: To study the efficiency and possible mechanism of QTc prolonging resulted from the antipsychotic drugs together with Composite Salviae Dropping Pill. **Methods**: The first-episode of schizophrenia were chosen. Anal they took only one kind of antipsychotic drugs. The QTc of ECG (>440ms) were to be studied. They were asked to taken 10 pills three times a day after meals. At the same time they took the antipsychotic drugs like before. They had ECG, blood K⁺ and HR tested every weekend. **Results**: Taking Clozapine, Risperidone, Sulpiride and Chlorpromazine resulted in prolonging QTc and the average was 18.3依4.5 days. QTc is shortened by taking Composite Salviae Dropping Pill ($P < 0.01$). It was obvious in the 1st and 2nd weeks during the test ($P < 0.01$). HR and blood K⁺ almost kept the same before and after the treatment (> 0.05). **Conclusion**: It is certain that Composite Salviae Dropping Pill can prolong QTc when it is used to treat Antipsychotic drugs and it is likely to have something to do with the correction of the abnormal ion distribution in and out of cardiac muscle cells.

关键词 :复方丹参滴丸 ;精神分裂症 ;抗精神病药 ;QTc 间期延长

中图分类号 :R 749.3

文献标识码 :B

文献编号 :1671-4040(2004)02-0003-02

根据文献报道,目前绝大多数的抗精神病药物都可引起心电图(ECG)的异常,ECG异常中的QTc延长也十分常见,且有时相当严重,甚至可发生猝死。我们进行了前瞻性的复方丹参滴丸治疗抗精神病药物所致QTc延长的研究,并对其可能的机制进行了探讨。

1 对象与方法

1.1 对象 资料来自本院因精神病住院的患者。入组患者符合:(1)中国精神疾病分类与诊断标准第3版(CCMD-3)的精神分裂症诊断标准。(2)年龄在18~40岁之间;首次发病,入院前2周末服过任何抗精神病药。(3)女性患者为非妊娠期、哺乳期。(4)既往无心、肝、内分泌、神经系统等疾病史,无精神活性物质及药物滥用史。(5)入院时体检正常,血、尿常规,血脂、肝、肾功能及心、脑电图,脑部CT均正常。

1.2 方法 入组患者均单一服用某种抗精神病药物,剂量按患者个体情况而定。治疗期间不同时服用抗高血压、抗生素及抗抑郁药。服抗精神病药后首次复查 ECG 出现 QTc>440ms 者作为研究对象,

给复方丹参滴丸 10 粒,分早、中、晚餐后 3 次口服。服复方丹参滴丸期间抗精神病药剂量不变,每周末复查 ECG、血 K⁺、HR,研究周期为 3 周,采用自身对照法。研究期间如需要合用抗生素等药物者即退出本研究。

1.3 统计方法 采用自身对照的方法,所得数据输入计算机用 SPSS 10.0 统计软件包进行方差分析、Q 检验、t 检验等统计学处理。

2 结果

2.1 服精神病药情况 研究对象共 38 例,4 例患者因上呼吸道感染需使用抗生素退出研究外,余 34 例完成研究。男 18 例,平均年龄(25.8依4.3)岁;女 20 例,平均年龄(26.1依5.7)岁。男女年龄无显著性差异($P > 0.05$)。34 例患者中服用氯氮平 12 例,平均日剂量(263.5依4.2) mg;服用利培酮 15 例,平均日剂量(3.9依0.8) mg;服用舒必利 5 例,平均日剂量(486.7依2.3) mg;服用氯丙嗪 2 例,平均日剂量(426.5依5.2) mg;平均出现 QTc 间期延长时间为(18.3依4.5) d。

2.2 治疗前后 QTc 间期、HR、血 K⁺ 比较 见表 1。

表 1 治疗前后 QTc 间期、HR、血 K⁺ 的比较

	入组时	第 1 周末	第 2 周末	第 3 周末	F 值	P
QTc/ms	474.57 _依 1.54	454.32 _依 5.20*	439.82 _依 5.93*	436.47 _依 9.19*	14.58	<0.01
HR/min	109.47 _依 5.82	108.74 _依 2.66	111.18 _依 2.77	107.66 _依 4.63	0.56	>0.05
血 K ⁺ /mmol·L ⁻¹	4.19 _依 0.48	4.15 _依 0.44	4.22 _依 0.43	4.26 _依 0.51	0.36	>0.05

表 1 提示经服用复方丹参滴丸后,QTc 间期与治疗前比较有明显缩短,差异非常显著 (P<0.01)。经两两比较以第 1、2 周最为显著 (P<0.01),治疗前后 HR、血 K⁺ 无明显变化 (P>0.05)。

3 讨论

3.1 典型与非典型抗精神病药物都可引起 QTc 间期延长,只是程度不同^[1-3]。QT 间期是一个 ECG 的测量值,其包括除极和复极过程。Q 波起始心室除极,T 波为心室复极完成。由于随着心率的加快,QTc 间期可缩短,所以必须按心率来进行校正,即 QTc 间期。QTc 间期的长度通常在 400ms 左右,<440ms 被认为是正常的,常以 500ms 作为分界值。研究证实,药源性 QTc 间期延长和心肌梗死有着相同的病理机制,QTc 间期延长可能是发生尖端扭转型室速的警示,QTc 间期延长和药物剂量、服药时间有着密切的关系^[3,4]。本研究发现,服用氯氮平、利培酮、舒必利、氯丙嗪等药都可发生 QTc 间期延长,这和以往的文献报道相符^[1-3]。本研究提示,QTc 间期延长多发生在服药后的 2~3 周内,且多在治疗剂量范围之内。笔者认为对长期而高剂量服用抗精神病药物的患者进行 ECG 的检查固然必要,对那些初期而服用治疗剂量的患者定期进行 ECG 的检查同样也是十分重要的。

3.2 目前比较一致的意见认为 QTc 间期的延长:
(1) 可能是抗精神病药的抗胆碱能和对心肌细胞膜上抑制 Na-K-ATP 酶的作用,使细胞膜上的离子通道启闭功能发生障碍,进出细胞的离子流速及成分发生改变,细胞内外离子分布的比例异常,心肌除极和复极过程发生改变^[4,5]。(2) 抗精神病药强大的抗胆碱能作用可使心率加快,心室舒张时限缩短使心肌发生缺血,从而使心肌复极过程出现异常,QTc 间期延长。在心肌缺血情况得到改善后,QTc 间期可恢复正常。因此,心肌缺血被认为是 QTc 间期延长的重大原因之一^[6-8]。复方丹参滴丸是由丹

参、田七、冰片精制而成。复方丹参滴丸具有活血化瘀、通痹止痛的功效。现代医学研究发现复方丹参滴丸能显著扩张冠状动脉,增加冠脉供血量,改善心肌微循环,且有降低心肌耗氧、加速血液循环、降低左室壁张力、增强左心室收缩功能的作用^[5,9]。本研究提示 QTc 间期延长的患者,在服用复方丹参滴丸后 QTc 间期就较治疗前明显缩短,经比较以第 1、2 周最为显著 (P<0.01)。笔者认为复方丹参滴丸治疗抗精神病药所致的 QTc 间期延长可能机制:
(1) 复方丹参滴丸中的某些水溶性的物质,如酚性醛、酸性醛、二萜醛等成分能有效地解除抗精神病药对心肌细胞膜上 Na-K-ATP 酶的抑制作用,使心肌细胞内外的离子分布异常得到及时的纠正。(2) 复方丹参滴丸的活血化瘀作用能使血液流态改善,红细胞解聚,毛细血管网交叉点增加,从而有效地改善心肌微循环,增加心肌的供血量,使心肌缺血情况得以改善等作用有关^[7,9]。

参考文献

[1]薛振康,盛建华,曹秋云,等.利培酮对心电图的影响[J].上海精神医学,2002,14(1):41~42
 [2]彭华生,吴光杯.较大剂量氯氮平对心电图 QT 离散度的影响[J].临床精神医学,2002,12(4):201~202
 [3]王晓朵,陈月敏,颜文伟.抗精神病药物对 QTc 间期的影响[J].上海精神医学,2002,14(1):43~44
 [4]孙振晓,于相芬.抗精神病药所致 QTc 间期延、室速和猝死[J].国外医学·精神病学分册[J],2003,30(1):4~7
 [5]朱毅平,陈加美,俞柏润,等.复方丹参片治疗氯丙嗪所致心电图改变[J].浙江中西医结合杂志,1995,5(1):43~44
 [6]ROUKema G, Singh JP, Dphil, et al. Effect of exercise-induced is chema on QT interval dispersion [J]. Am Heart, 1998, 135: 88~92
 [7]Kelly RF, Parillo JE, H0lenbery SM, et al. Effect of coronary an gioplasty on QT dispersion [J]. Am Hean, 1997, 134: 399~405
 [8]Spoyton SC, Taggatr P, Sunon PM, et al. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion [J]. Lancet, 1997, 349: 306~309
 [9]周虎江,朱毅平.复方丹参滴丸治疗氯氮平所致心电图改变[J].现代实用医学,2003,15(2):100~101

(收稿日期:2003-11-10)

江西省中西医结合发展战略研讨会征文

由江西省中西医结合学会主办的首届江西省中西医结合医学发展战略研讨会定于 3 季度在井冈山或庐山举行。征文内容:对中西医结合、结合医学的认识与研究,中西医结合发展现状、优势及存在的问题,中西医结合医疗、教学、科研的发展思路与方法等。征文要求:论文内容要紧扣会议主题,

字数一般在 3000 以内,有条件者请寄交电脑打印稿(欢迎用电子邮件发送来稿或寄交软盘)。截稿日期:7 月 10 日(以当地邮戳为准)。来稿务必写清作者、单位、邮编、联系电话。来稿请寄:南昌市文教路 221 号江西省中西医结合学会张卫华收(邮编:330077)。联系电话:0791-8511741。E-mail: jxszyyyjg@sohu.com。