

抗抑郁药物相关心血管风险的研究进展

王龙飞 龚 山 余国龙[▲]

中南大学湘雅医院心内科, 湖南长沙 410008

[摘要] 心血管疾病(CVD)患者与抑郁共病发生率高,抑郁增加 CVD 患者的心血管不良事件、全因死亡及心血管病死亡的风险。因此,对 CVD 患者与抑郁共病患者进行包括药物治疗有必要性。不同类型抗抑郁药物在临床使用中的安全性和有效性存在很大的差异。本文基于不同类型的抗抑郁药物近期研究,重点关注当前常用的新型药物临床应用中的心血管相关风险,就临床常用的不同类型抗抑郁药物疗效及心血管相关不良反应概况进行综述,旨在为临床医生对 CVD 与抑郁共病患者正确地选择抗抑郁药物治疗提供依据。

[关键词] 抑郁;抗抑郁药物;心血管风险

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2018)9(c)-0024-04

Research progress in cardiovascular risk associated with antidepressants

WANG Long-fei GONG Shan YU Guo-long[▲]

Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Hu'nan Province, Changsha 410008, China

[Abstract] Depression incidence rate is high in patients with cardiovascular disease (CVD). Depression increases risks of adverse cardiovascular events including all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in patients with CVD. Therefore, it is necessary to treat including drug treatment for CVD patients combined with depression disorder. There are significant differences in the safety and effectiveness of different types of antidepressants in clinical use. In this paper, based on recent clinical researches about different types of antidepressants, it focus on cardiovascular risks associated with the new antidepressants commonly used in patients. The purpose is to help clinicians correctly to choice antidepressants for patients.

[Key words] Depression; Cardiovascular risks; Antidepressants

心血管疾病(CVD)患者合并抑郁发生率高,如冠心病或心力衰竭患者中有 20%~30%伴有抑郁,其患病率至少是一般人群的 3 倍^[1]。近期荟萃分析结果显示抑郁增加 CVD 患者猝死等心血管不良事件风险(90%)、脑卒中风险(45%),并大大加重卫生保健费用^[2-3]。

对 CVD 患者合并抑郁进行抗抑郁药物治疗是临床最有效的方法之一,能够显著改善患者的情绪状态^[4]。因不同类型抗抑郁药物临床使用中的安全性和有效性存在很大的差异,已有临床研究结果显示部分抗抑郁药物与患者心血管或非心血管不良事件有关,甚至可能增加患者死亡率^[4-5]。本文基于近期不同类型抗抑郁药物的临床研究,重点关注当前常用的新型药物临床应用中的心血管相关风险,就临床常用的不同类型抗抑郁药物疗效及心血管相关不良反应概况进行综述,旨在为临床医生对 CVD 与抑郁共病患者正确地选择抗抑郁药物治疗提供依据。

[基金项目] 湖南省卫生厅科研项目(湘财社指[2017]61-2 号)

[▲]通讯作者

1 选择性 5 羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)

SSRIs 是目前在临床上使用最为广泛的抗抑郁药,包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰及氟伏沙明。大多数临床研究结果显示 SSRIs 类药物心血管效应为中性或产生有益的心血管保护作用,特别是新型的 SSRIs 类药物^[4-5]。Thase 等^[6]对 3298 抑郁症患者应用艾司西酞普兰 5~20 mg/d 治疗,分别评估治疗后近期(8~12 周)和远期(24 周)药物的心血管效应。结果显示艾司西酞普兰治疗后对患者血压(BP)、心电图(ECG)并无影响,亦未发现药物相关心血管不良事件,仅有心率出现无临床意义的轻度下降。Hanash 等^[7]开展了类似的临床研究,对 240 例急性冠脉综合征并有抑郁症患者,随机分为药物治疗组与安慰剂对照组,治疗组艾司西酞普兰 10 mg/d,治疗 1 年。结果显示与安慰剂对照组比较,心电图 ST 段下移发作阵次、心律失常频率、QT 间期时限、超声心动图左室收缩、舒张功能指标以及包括死亡、再发急性冠脉综合征或需要重复血运重建术等不良心血管事件均无显著性差异。

Glassman 等^[8]开展的 SSRI 类药物舍曲林治疗急性心肌梗死或不稳定型心绞痛患者并抑郁症双盲、安慰剂对照临床试验,结果显示治疗 24 周后,与安慰剂对照组比较,治疗组汉密尔顿抑郁量表评分显著下降,但对左室射血分数、室早、QTc 间期患者无显著影响。一项加拿大随机、双盲、对照临床研究评价 SSRI 类药物西酞普兰与心理治疗的效果^[9],纳入 284 例冠心病及并抑郁患者,治疗 12 周。与单纯心理治疗组比较,西酞普兰试验组进一步降低汉密顿抑郁评分平均 3.3 分,对血压或心电图测量数据无显著影响。近期国外 Pizzi 等^[10]对 SSRI 类药物治疗冠心病与抑郁共病临床研究进行了荟萃分析,证实 SSRI 类药物治疗显著降低冠心病患者的再住院率 ($RR=0.63, 95\%CI 0.46\sim 0.86$) 和死亡率 ($RR=0.56, 95\%CI 0.35\sim 0.88$)。基于舍曲林与西酞普兰临床试验结果,2008 年 AHA 抑郁和冠心病科学咨询委员会建议舍曲林和西酞普兰作为冠心病患者的一线用药^[11]。近期研究结果提示超过 40 mg/d 的大剂量西酞普兰有导致 QTc 间期延长、体重增加的趋势,选择舍曲林更有优势^[4]。

目前认为 SSRI 类药物产生心血管保护作用^[4],主要通过其抗抑郁效应,拮抗抑郁对心血管产生不良影响外,还可抑制突触前末梢 5-HT 再摄取,增加神经元间隙 5-HT 活性,改善血管内皮功能、抑制血小板聚焦。

2 三环类抗抑郁药 (TCAs)

TCAs 类药物主要包括丙咪嗪、阿米替林、多塞平和马普替林等。TCAs 类药物有潜在致心律失常效应及引起低血压的风险^[4-5]。一项 14 784 例冠心病患者前瞻性队列研究、随访长达 8 年临床研究^[12],结果显示应用 TCAs 类药物治疗冠心病与抑郁共病患者的相关心血管事件风险增加 35%。有临床研究显示 TCAs 类药物可延长 QT 间期、诱发尖端扭转型室速,增加心性猝死概率,特别是与其他延长 QT 间期的药物如 I 类或 III 型抗心律失常药联合治疗时^[13]。TCAs 类药物去甲替林有类似 I 类抗心律失常药特性,影响心室复极过程,导致 QT 间期延长,还可降低心率变异性^[4]。TCAs 类药物地昔帕明可能促进血清去甲肾上腺素水平增高,增加运动相关性心律失常发生^[15]。故对室性心律失常的高危患者、心动过缓或并有室内传导阻滞患者应避免使用。阿米替林临床应用中观察到除引起 QTc 延长、心率增加,还可导致直立性低血压,尤其是老年人容易发生^[16]。

但是,也有个别临床研究结果未发现 TCAs 类药

物有负性心血管性效应。如 Thaysen 等^[17]对老年抑郁症患者应用丙咪嗪或去甲替林治疗,未发现对心脏传导时间或心律失常有显著影响。Hamer 等^[18]在临床队列研究中也发现 TCAs 类药物治疗,与患者冠心病事件或全因死亡率风险无明显关联。

已有研究显示阻断神经末梢再摄取去甲肾上腺素和 5-羟色胺是 TCAs 类产生心律失常等不良心血管效应主要机制^[19]。另一方面,TCAs 类药物有类似 I 类抗心律失常药特性,可阻滞心肌细胞细胞膜钠通道、钾通道,从而影响心肌细胞除极与复极。

3 选择性 5-色胺、去甲肾上腺素摄取抑制剂 (SNRIs)

代表药物为文拉法辛、西布曲明和度洛西汀。目前,SNRI 类药物对心血管系统影响的研究数量有限。Ho 等^[20]近期对 48 876 例接受文拉法辛治疗的老年抑郁患者进行回顾性研究,结果显示接受低至中等剂量文拉法辛治疗的患者,无不良心血管事件发生,与 SSRI 类药物舍曲林比较,发生心力衰竭风险也并不显著增多。Xue 等^[21]前瞻性评估接受度洛西汀治疗的 17 386 例抑郁症患者,结果显示度洛西汀治疗也不增加抑郁患者心血管事件发生率。Wernicke 等^[22]对度洛西汀随机、安慰剂对照治疗抑郁症患者的 42 项临床研究进行荟萃分析,病例总数为 8504 例。与安慰剂对照组比较,接受度洛西汀治疗患者仅有无统计学意义的心电图 R-R 间期,QRS 波时限,QT 间期降低,且无持续性血压升高的风险。

但是,另有临床研究显示文拉法辛可引起血压升高,并呈剂量依赖性^[23],如剂量 >200 mg/d 连续治疗 6 周后,5.5% 患者舒张压升高 ≥ 15 mmHg。SNRI 类药物对心血管系统的影响更多集中于西布曲明 (sibutramine)。James 等^[24]对超重/肥胖、2 型糖尿病和有心血管病史的高危人群,前瞻性评估西布曲明的疗效/安全性。结果显示长期接受西布曲明的患者,其非致死性心梗和非致命性脑卒中风险增加。Harrison-Woolrych 等^[25]研究也提示西布曲明治疗增加患者包括高血压、心动过速和直立性低血压等心血管不良事件的发生率。因此,肥胖、2 型糖尿病和有心血管病史的高危人群不应推荐西布曲明。

SNRI 类药物对心血管系统影响作用机制与其双重作用药理机制相关^[4],SNRI 类药物即可抑制外周神经末梢对 5-HT 再摄取,又能抑制对去甲肾上腺素 (NE) 再摄取,从而产生对血压、心率等心血管的影响效应。

4 5-羟色胺受体拮抗剂和再摄取抑制剂(SARIs)

其代表药物为曲唑酮。目前此类药物仅有曲唑酮对心血管系统影响的研究报道,Weeke等^[26]进行的病例对照研究结果显示,对抑郁症患者进行曲唑酮治疗,与患者的心性死亡无关联。Krahn等^[27]对100例顽固性失眠患者进行回顾性研究,结果显示与单纯接受电休克疗法的患者比较,同时接受电休克疗法与曲唑酮治疗的患者发生直立性低血压的概率明显增加,未增加其他心血管不良事件发生。Service等^[28]报道1例女性过量服用曲唑酮急性中毒患者,其心电图QT间期、PR间期延长。因此,常规剂量曲唑酮治疗对心血管系统产生不良的影响概率不大。大剂量曲唑酮对血压产生的影响可能机制是与其抑制神经元5-羟色胺再摄取有关^[9]。

5 去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺受体拮抗剂(NaSSAs)

此类代表药物为米氮平。NaSSAs类药物对心血管影响主要表现在心率的变异性变化,且目前的临床研究结果尚有矛盾。Kemp等^[29]荟萃分析结果显示米氮平对心率变异性无显著影响。但是,Terhardt等^[30]临床研究提示接受米氮平治疗的中度抑郁症患者,其平均心率增加和心率变异性降低,BP或BP变异性无变化。另外,Rajpurohit等^[31]报道正在接受普罗帕酮治疗的1例病例,服用米氮平常规剂量首次即发生心动过缓,心电图QRS和QT间期延长。

6 小结

综上所述,根据抗抑郁药物与心血管不良反应的相关性,建议将抗抑郁药分为三类:①安全且有心血管保护作用的药物,如SSRIs类药物。SSRIs对心血管的不利影响系统报道^[32]为0.0003%,并且仅见于药物剂量过大。②对心血管系统影响为中性作用的药物,如SNRIs类药物。③对心血管系统有不利影响的药物,如药物可能导致心律失常、血流动力学欠稳定性等,有TCAs、SARIs和NaSSAs类药物。根据抗抑郁药物与心血管不良反应的相关性,对抗抑郁药进行分类,有助于临床正确地选择抗抑郁药物,尤其是治疗心血管疾病与抑郁共病患者时。然而,这种分类方法还需开展更多的临床研究进一步评估与完善。

[参考文献]

- [1]Cohen BE,Edmondson D,Kronish IM.State of the art review:depression,stress,anxiety,and cardiovascular disease[J].Am J Hypertens,2015,28(11):1295-1302.
[2]Meijer A,Conradi HJ,Bos EH,*et al.*Prognostic association

of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events:a meta-analysis of 25 years of research[J].Gen Hosp Psychiatry,2011,33(2):203-216.

- [3]Pan A,Sun Q,Okereke OI,*et al.*Depression and risk of stroke morbidity and mortality:a meta-analysis and systematic review[J].JAMA,2011,306(10):1241-1249.
[4]Teply RM,Packard KA,White ND,*et al.*Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease[J].Prog Cardiovasc Dis,2016,58(5):514-528.
[5]Nezafati MH,Vojdanparast M,Nezafati P.Antidepressants and cardiovascular adverse events:a narrative review[J].Arya Atheroscler,2015,11(5):295-304.
[6]Thase ME,Larsen KG,Reines E,*et al.*The cardiovascular safety profile of escitalopram[J].Eur Neuropsychopharmacol 2013,23(11):1391-1400.
[7]Hanash JA,Hansen BH,Hansen JF,*et al.*Cardiovascular safety of one-year escitalopram therapy in clinically nondepressed patients with acute coronary syndrome:results from the depression in patients with coronary artery disease(DECARD)trial[J].J Cardiovasc Pharmacol,2012,60(4):397-405.
[8]Glassman AH,O'Connor CM,Califf,*et al.*Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina (the SADHART Trial)[J].JAMA,2002,288(6):701-710.
[9]Lesperance F,Frasure-Smith N,Koszycki D,*et al.*Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease:the Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy(CREATE)trial[J].JAMA,2007,297(4):367-379.
[10]Pizzi C,Rutjes AWS,Costa GM,*et al.*Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease[J].Am J Cardiol,2011,107(10):972-979.
[11]Lichtman JH,Bigger T,Blumenthal H,*et al.*Depression and coronary heart disease:recommendations for screening,referral,and treatment:a science advisory from the american heart association prevention committee of the council on cardiovascular nursing,council on clinical cardiology,council on epidemiology and prevention,and Interdisciplinary council on quality of care and outcomes research[J].Circulation,2008,118(12):1768-1775.
[12]Hamer M,Batty GD,Seldenrijk A,*et al.*Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease:the Scottish Health Survey[J].Eur Heart J,2011,32(5):437-442.

- [13]Wu CS, Tsai YT, Hsiung CA, *et al.* Comparative risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death across antidepressants in patients with depressive disorders[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1):32-39.
- [14]Jeon SH, Jaekal J, Lee SH, *et al.* Effects of nortriptyline on QT prolongation: a safety pharmacology study[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(10):1649-1656.
- [15]Waslick BD, Walsh BT, Greenhill LL, *et al.* Cardiovascular effects of desipramine in children and adults during exercise testing[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, 38(2):179-186.
- [16]Robinson DS, Nies A, Corcella J, *et al.* Cardiovascular effects of phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients[J]. *J Clin Psychiatry*, 1982, 43(5 Pt 2):8-15.
- [17]Thayssen P, Bjerre M, Kragh-Sorensen P, *et al.* Cardiovascular effect of imipramine and nortriptyline in elderly patients[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1981, 74(4):360-364.
- [18]Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, *et al.* Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the scottish health Survey[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(4):437-442.
- [19]Giardina EG, Barnard T, Johnson L, *et al.* The antiarrhythmic effect of nortriptyline in cardiac patients with ventricular premature depolarizations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 7(6):1363-1369.
- [20]Ho JM, Gomes T, Straus SE, *et al.* Adverse cardiac events in older patients receiving venlafaxine: a population-based study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(6):e552-e558.
- [21]Xue F, Strombom I, Turnbull B, *et al.* Treatment with duloxetine in adults and the incidence of cardiovascular events[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(1):23-30.
- [22]Wernicke J, Lledo A, Raskin J, *et al.* An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebocontrolled studies[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(5):437-55.
- [23]Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine[J]. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56(5):574-579.
- [24]James WP, Cateson ID, Coutinho W, *et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):905-917.
- [25]Harrison-Woolrych M, Ashton J, Herbison P. Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study[J]. *Drug Saf*, 2010, 33(7):605-613.
- [26]Weeke P, Jensen A, Folke F, *et al.* Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(1):72-79.
- [27]Krahn LE, Hanson CA, Pileggi TS, *et al.* Electroconvulsive therapy and cardiovascular complications in patients taking trazodone for insomnia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(2):108-110.
- [28]Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46(1):71-73.
- [29]Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, *et al.* Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(11):1067-1074.
- [30]Terhardt J, Lederbogen F, Feuerhack A, *et al.* Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2013, 36(6):198-202.
- [31]Rajpurohit N, Aryal SR, Khan MA, *et al.* Propafenone associated severe central nervous system and cardiovascular toxicity due to mirtazapine: a case of severe drug interaction[J]. *S D Med*, 2014, 67(4):137-139.
- [32]Sheline YI, Freedland KE, Carney RM. How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease?[J]. *Am J Med*, 1997, 102(1):54-59.

(收稿日期:2018-04-23 本文编辑:闫佩)