耐絞寧® 錠0.4 / 0.6公絲

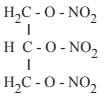
Nitrostat® Tablets 0.4 / 0.6mg

0.4 mg衛署藥輸字第021685號
0.6 mg衛署藥輸字第020802號

性狀

本品是一穩定硝化甘油舌下錠。每錠含有0.4或0.6公絲的nitroglycerin，此外本錠亦含有乳糖、單硬脂酸甘油酯、澱粉、硬脂酸鈣…。

Nitroglycerin爲有機硝酸鹽類，作爲血管舒張劑。其化學名爲1,2,3,Propanetriol trinitrate，分子式爲$C_3H_5N_3O_9$，化學結構式爲：



臨床藥理學

Nitroglycerin的主要藥理作用爲舒張血管平滑肌。雖然主要是作用在靜脈，但在足夠劑量下對靜脈和動脈管壁均有擴張作用。擴張微血管後的血管促進周邊血液量並減少心臟的靜脈回流，而降低左心室終點舒張壓(pre-load)。Nitroglycerin也會引起小動脈舒張，因此能減低全身血管阻力和動脈壓(after-load)。心肌的氧氣消耗或需求會因nitroglycerin對動脈與靜脈的作用而減少，達到較理想的供應與需求比率。Nitroglycerin也會舒張大冠狀動脈，但此作用在緩解運動性心絞痛方面的成效並不清楚。

Nitroglycerin治療劑量下能降低收縮壓、舒張壓和平均動脈壓，並能維持有效的冠狀灌流壓，但血壓降的太低或心跳太快而減少舒張填充時間時，此作用會被抵消。Nitroglycerin治療後，升高的中央靜脈壓和肺微血管楔狀壓，肺血管阻力和體血管阻力都會降低。心跳通常會稍增快，這可能是由於血壓降低引起代償作用。心臟指標可能升高、降低或不變。左心室填充壓力和體血管阻力升高且心臟指標低的病人，其心臟指標亦有改善。反之，當填充壓力與心臟指標正常時，心臟指標可能會因靜脈注射nitroglycerin而稍降低。

作用機轉

Nitrglycerin形成一氧化氮自由基(free radical nitric oxide)，此自由基會活化鳥嘌呤核甘酸環化酶(guanylate cyclase)，而使得平滑肌和其他組織內的環狀鳥嘌呤核甘3'5'單磷酸鹽[guanosine 3'5'monophosphate(cyclic GMP)]增加。這作用最終會導致調節平滑肌收縮狀態的肌蛋白氫鍵發生去燐基作用而引起血管舒張。

藥效學

當緩解心絞痛症狀的同時，以數位式體積描述法顯示其血管擴張作用起始時間約發生在舌下口含nitroglycerin1~3分鐘後，並在5分鐘時達到最大作用。藥理作用能在口服後至少持續25分鐘。

藥物動力學與代謝

吸收

Nitroglycerin置於舌下會迅速被吸收。平均血中濃度高峰期約發生在投與劑量後6~7分鐘(參閱**表1**)。Nitrostat以0.3至0.6mg給藥後，其血中最高濃度(C_{max})及藥物血中濃度曲線下面積(AUC)的增加與劑量成比例。耐絞寧®錠的nitroglycerin絕對生體可用率約40%，但某些因素會影響其吸收的不同，包括舌下水解及黏膜代謝。

表1

平均Nitroglycerin(SD)值
耐絞寧®錠

	2 X 0.3mg錠	1 X 0.6mg 錠
Cmax, ng/ml	2.3(1.7)	2.1(1.5)
Tmax, min	6.4(2.5)	7.2(3.2)
AUC(0-∞), min	14.9(8.2)	14.9(11.4)
$T_{2/1}$, min	2.8(1.1)	2.6(0.6)

代謝

Nitroglycerin迅速被代謝爲dinitrates和mononitrates，半衰期很短，約1~4分鐘。肝臟還原酶將nitroglycerin代謝成glycerol nitrate代謝物和有機硝酸鹽。肝外代謝部位包括紅血球及血管壁。此外，1,2-和1,3-dinitroglycerin是主要的兩個具活性的代謝物，其平均最高血中濃度發生在投藥後15分鐘，其半衰期分別爲36及32分鐘。研究報告指出1,2-和1,3-dinitroglycerin仍分別具有nitroglycerin活性的2%及10%。因dinitro代謝物有較高血中濃度，且爲原型藥物將近10倍長的半衰期；所以提供顯著較長的藥理作用時間。但nitroglycerin的代謝物glycerol mononitrate不具生理活性。

分佈

靜脈投與其分佈體積(V area)爲3.3L/kg。血中濃度介於50~500ng/ml時，nitroglycerin的血漿蛋白結合率約爲60%，而1,2- dinitroglycerin和1,3-dinitroglycerin約各爲60%和30%。

排泄

Nitroglycerin的血中濃度迅速下降，平均排除半衰期範圍在1.5~7.5分鐘，廓清率爲13.6 L/ml是遠超過肝臟血流，代謝是本藥排泄的主要途徑。

適應症

狹心症之治療及預防

說明

Nitroglycerin能有效緩解及預防因冠心病引起之心絞痛急性發作。

禁忌

嚴重貧血、顱內壓升高及對nitroglycerin或其他nitrates或nitrites過敏之患者。
患者服用nitroglycerin (Nitrostat®)的同時禁用sildenafil citrate (Viagra®)，因sildenafil citrate會加強nitrates的降壓作用。

警語

Nitroglycerin舌下錠對急性心肌梗塞(MI)或充血性心衰竭(CHF)病患的益處尚未確立。如果在這些情況下使用nitroglycerin時，必須特別注意監測其血液動力學或臨床狀況，因有可能引起低血壓及心搏過速的可能。

注意事項

一般：以最低有效劑量來緩解心絞痛之急性發作。使用過量可能會導致耐藥性的形成。

本劑由口腔及舌下服用，不可吞服。

低劑量也可能會引起嚴重的低血壓，在站立時特別容易發生。脫水或低收縮壓的患者應謹慎使用本藥。Nitroglycerin引起的低血壓可能會伴隨矛盾性的心跳徐緩和狹心症發作增加一起出現。硝酸鹽治療可能會使肥厚性心肌病變引起的狹心症更加惡化。

Nitroglycerin對血管和抗狹心症作用的耐藥性，和其他nitrates及nitrites的交叉耐藥性可能發生。其他劑型的Nitroglycerin會產生耐藥性，而nitroglycerin舌下錠亦會發生運動耐藥性，但機轉卻不甚清楚。某些工廠工人長期暴露在未知劑量的有機氮下(可能是高劑量)，仍有耐藥性發生。這些工人在暫時停止服用nitrates時會有胸痛、急性心肌梗塞，甚至猝死，因而證明有生理依賴性存在。

若發生視力模糊或口乾現象則應停藥。服用過量的nitroglycerin可能會引起嚴重頭痛。

病患用藥資訊

本劑不可吞服，只能口腔或舌下使用。最好坐下使用，以避免因頭暈而跌倒。服用後可能會立即發生頭痛(參閱**注意事項**)

Nitroglycerin置於舌下時可能會有灼燒或刺痛感，但此種感覺並不能用來作爲判定藥品是否有效的可靠依據。

Nitroglycerin應置於原容器內，並將瓶蓋蓋緊，儲存於乾燥室溫環境中。

藥物交互作用

硝酸鹽類與酒精同時服用時，可能會引起低血壓。硝酸鹽類與降血壓藥物、乙型交感神經阻斷劑或phenothiazines同時使用時，應觀察是否有加成的降壓效果。曾有報告指出鈣離子拮抗劑和硝酸鹽類同時服用，會引起嚴重的姿勢性低血壓。可能需要調整其中一類藥物的劑量。

Aspirin可能會使舌下nitroglycerin的廓清率降低，及促進其血液動力學方面的作用。長效型硝酸鹽類可能會降低舌下nitroglycerin的治療效果。

靜脈投與nitroglycerin會降低血栓溶解作用。當患者接受alteplase治療時，若服用nitroglycerin舌下錠應謹慎小心。

靜脈注射nitroglycerin會降低肝燐脂(heparin)的抗凝血作用，因此當患者同時接受肝燐脂(heparin)及靜脈投與nitroglycerin時，應監測其活化部分凝血質時間(APTT)。此作用是否發生在單次投與nitroglycerin舌下錠仍未知。

三環抗憂鬱藥(例如：amitriptyline, desipramine, doxepin,及抗交感神經用藥)可能引起口乾及唾液分泌減少，此會使nitroglycerin舌下錠不易溶解，可利用嚼口香糖或人工唾液有效幫助nitroglycerin的溶解。

口服投與nitroglycerin能明顯降低dihydroergotamine的首度效應，進而增加其口服生體可用率。Ergotamine會引起心絞痛，因此病患在服用nitroglcerin舌下錠應避免服用ergotamine及其相關藥物，或在不可避免併服時，監測其麥角中毒症狀。患者服用nitroglycerin (Nitrostat®)的同時禁用sildenafil citrate (Viagra®)，因sildenafil citrate會加強nitrates的降壓作用。(參閱**禁忌**)

與檢驗值的交互作用

硝酸鹽可能會干擾Zlatkis-Zak呈色反應，而造成血中膽固醇降低的錯誤報告。

致癌性與致畸性

尚無長期動物試驗評估nitroglycerin的致癌可能性。

大鼠每日餵食434mg/kg/day的nitroglycerin持續兩年，顯示出與劑量相關的肝臟纖維化及贅瘤的改變：包括癌病(carcinomas)及睪丸間質細胞瘤。在高劑量下，雄大鼠肝細胞癌發生率爲48%，雌大鼠爲33%，而對照組爲0%。睪丸腫瘤罹患率與對照組相較爲52%比8%。小鼠在平日飲食中投與高達1058mg/kg/day的nitroglycerin並不會致癌。

由兩個不同實驗室的Ames試驗顯示nitroglycerin有輕微的致畸性。儘管如此，在雄大鼠活體內餵食363mg/kg/day的劑量做致死量分析，或在大鼠及狗組織體外細胞遺傳試驗，仍無致畸性證據。

孕婦使用及生殖力的影響

尚無動物生殖試驗。Nitroglycerin用於懷孕婦女是否對胎兒有害或是否會影響生殖能力仍不清楚。目前針對孕婦無足夠完整且控制良好的研究，懷孕婦女應只在確定需要時才可使用nitroglycerin。

用於授乳婦女

尚未確定nitroglycerin是否會分泌於乳汁中。由於許多藥品會分泌於乳汁中，因此授乳婦女服用nitroglycerin時必須謹慎。

用於兒童

使用於兒童的安全性與療效性尚未確立。

用於老人

臨床研究中並未囊括足夠65歲或以上的老人數，因而無法判定老年人的反應是否異於年輕人。其他臨床經驗報告也未在老年人與年輕人之間發現反應的差異；一般而言，老年人應謹慎選擇劑量，通常由低劑量範圍開始，因爲此類病患常發生肝、腎、心臟功能減退、伴隨其他疾病或服用他種藥物。

副作用

服用本劑後可能立即引起頭痛，有時會很厲害且持久。偶而會發生眩暈、虛弱、心悸和其他姿勢性低血壓表徵，尤其是站立不動病人。有些病人在治療劑量下就對硝酸鹽的降壓反應異常敏感，而有噁心、嘔吐、虛弱、發汗、蒼白和昏厥等症狀。有因硝酸鹽的血管舒張作用而導致昏厥的報告。也有使用Nitrostat®後出現潮紅、藥物疹和剝落性皮膚炎的報告。矛盾性心跳徐緩和心絞痛頻率增加可能會伴隨著nitroglycerin引起的低血壓出現。(參閱**注意事項**)

過量

硝酸鹽過量的反應通常是硝酸鹽引起血管舒張、靜脈血量增加、嚴重低血壓、心輸出血量減低及低血壓。這些血液動力學變化的表現可能相當多變：包括顱內壓升高、伴隨持續的搏動性頭痛、精神紊亂或中度發燒等症狀；眩暈、心悸、心搏過速、視力障礙、噁心嘔吐(可能伴隨腹絞痛，甚至出血性腹瀉)、昏厥(特別在站立時)、呼吸困難、隨後減少換氣、出汗、皮膚潮紅、心臟傳導阻斷、心搏徐緩、麻痺、昏迷、痙攣、變性紅血球血症(methemoglobinemia)及死亡。生理上改變(例如：改變尿中的pH值)或血液透析是否加速nitroglycerin及其活性代謝物的排除仍不得而知。已知無特定拮抗劑能拮抗nitroglycerin的血管舒張作用。因爲nitroglycerin過量引起的低血壓是由於靜脈擴張及動脈血容積減少所致，因此過量的治療應補充中央血量。可將四肢抬高及給予靜脈注射生理食鹽水或類似輸液。

在這種情況，腎上腺素或其他動脈血管收縮劑的使用弊多於利。

腎臟疾病或充血性心衰竭患者，中央血量的增加治療結果並非不會造成危急。

此類nitroglycerin過量患者的治療是困難且複雜的，侵入性的監測是有其必要。

當患者雖有充足的心輸出量及動脈氧分壓，若有氧氣輸送損害症狀應被懷疑是變性紅血球血症患者。典型變性紅血球血症患者的血液呈巧克力咖啡色，其暴露在空氣中仍不會變色。

若有變性紅血球血症時，可靜脈給予甲烯藍(methylene blue)，劑量爲每公斤體重1~2mg。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

當急性心絞痛第一徵象發作時，迅速將一粒耐絞寧®錠至於舌下或口腔頰中，使其溶化吸收。在症狀緩解前，每隔五分鐘重複服用一粒。若在15分鐘內服用3粒後仍舊疼痛則應立即就醫。Nitrostat®作爲預防使用時，則在從事可能引起心絞痛發作的活動前5~10分鐘服用。

急性心絞痛發作時，最好休息並採取坐姿服用。

腎衰竭患者不須調整劑量。

包裝

2~1000粒瓶裝。

儲存

室溫20°C ~ 25°C (68°F ~ 77°F)，避免潮濕。

藥　商：**輝瑞大藥廠股份有限公司**
台北縣淡水鎮中正東路二路177號
製造廠：**Parke-Davis Pharmaceuticals, Ltd.**
Vega Baja, Puerto Rico, 00693, USA

IPI-520, August 1999