

有機硝酸鹽的

臨床藥物動力學

文 / M.G. Bogaert Heymans Institute of Pharmacology,
University of Gent Medical School, Gent.

譯 / 唐煌鎰

摘要

在人體血漿內 glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate 及 isosorbide 2-mononitrate (2-ISMN), isosorbide 5-mononitrate (5-ISMN) 的濃度可從各種用法的路徑而測出。在用這些藥時，要做適當的預防以免靜脈注射期間有所損失，同時在取樣及鑑定時也該注意相關問題。由於這些硝酸鹽在血漿中濃度有限，且很快會消失，所以要建立一個適當的動力模型及確實的計算比較困難（因計算是依據藥物的血漿濃度來做的），故測濃度時要非常小心。

三硝甘油在血漿中幾分之內就會消失，並可被發現具有高度明顯的分配量及強清除力。該鹽口服後血漿濃度很低，改用舌下或皮膚方面的用藥，則濃度會提高，這兩者之差異可以假設前者乃產生一種“high first-pass extraction”，但仍缺少生物利用度的定量數據。

雖然體內對 isosorbide dinitrate 的清除力高，但是還比不上對於三硝甘油的清除力。即前者在血漿中消失速率慢，而且用藥後其血漿濃度較高，對於這一點也是缺乏利用度的定量數據。使用 isosorbide dinitrate 後，在血漿中可發現高濃的 2-ISMN 及 5-ISMN，這兩代謝物之生物利用度很好，其半衰期大約各為 2.5hrs 及 5hrs。

影響有機硝酸鹽之動力學的因素有①疾病狀態②藥與食物的交互作用③其他藥物，但有關資料很有限。欲使硝酸鹽的藥效和其在血漿的濃度產生相關性是很難的，因兩者的相互節制及劑量的產生和代謝物的存在將會破壞該相關性。目前尚不能從硝酸鹽在血漿中濃度預測其藥效或劑量。

正文

早在 1970s，有關硝酸鹽的命運（代謝情形）從動物方面的數據而言，就是指其“important first-pass extraction”及快速而大量的代謝，

這些早已為人所知（for viewed see Needham, 1976）。那時尚無方法可以測出其在血漿中的濃度，因此有人發展出一種氣液相層析法（

來測定人體服下治療劑量的硝酸鹽後其在血漿的濃度 (Bogaert and Rosseel, 1972 ; Rosseel and Bogaert, 1973)。

1. 鑑定方法

藉著靠電子捕獲而檢出 (detect) 的 GLC 來檢驗。

1.1 Glyceryl Trinitrate

以 GLC 來檢驗三硝甘油有些事項必須注意：

①代謝快，其在血中及血漿中半衰期各為 6.2 分及 53.4 分 (Armstrong et al., 1980) ②即使存於零下 20°C 的血漿中，經 40 天後有 10 % 會喪失活性，或說硝酸銀可減低此損失程度 (Maier et al. 1979)，但却有爭議之處。③取樣位置及注射位置會產生濃度的差異。可能是由於取樣位置的不同 (Armstrong et al., 1980c ; Brymer et al., 1979 ; Hill et al., 1981)，或因藥被血管所吸收 (Fung and Kamiya, 1981)。④採用塑膠尿管 (導管)、塑膠注射器或塑膠試管也會致使藥物的損失或污染該藥。

縱然如此，血液可以收集在冷凍的試管中 (4°C)，立刻離心以分離血漿，並以有機溶媒萃取之。最近有用氣液相層析—質量分光計的方法 (GLC-MS) (Gerardin et al., 1982 ; Idzu et al., 1982 ; Qtoila et al., 1982)，以及高效的液相層析法 [Spangord and Keck, 1980] 來檢定血漿的三硝甘油。

1.2 Isosorbide Dinitrate

對於 isosorbide dinitrate 的檢驗，一些 GLC 的方法曾被報導過，其中有些尚可定量 mononitrated metabolites，即 2-ISMN 及 5-ISMN (Chin et al., 1977 ; Rosseel and Bogaert, 1979)，藉著某些 GLC，檢驗的工作可以很快完成 (Laufen et al., 1978 ; Sioufi and Pommier, 1982)。有了以下的防備則檢驗一定會令人滿意
①避免用塑膠注射器來取樣
②血漿分離後迅速冷
③採用 siliconised glassware。

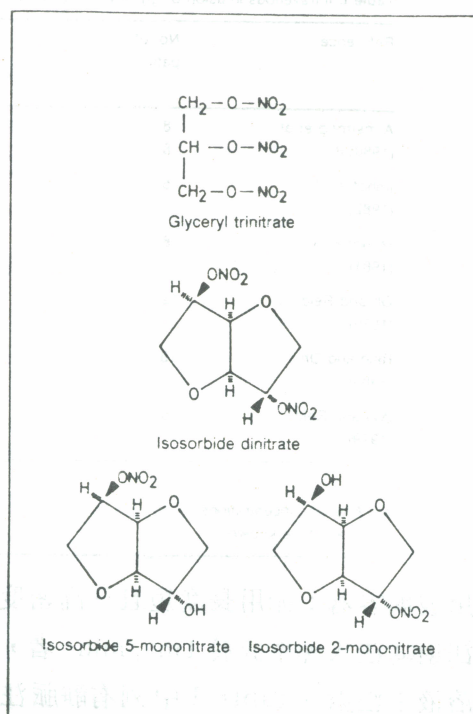


Fig. 1. Structural formulae of the organic nitrates discussed in this review.

1.3 Isosorbide 2-and 5-Mononitrates

如上述，用於鑑定 isosorbide dinitrate 的 GLC 法亦可用於 Isosorbide Mononitrates，兩者同時檢驗也可以。

2. 硝酸鹽之基本藥物動力學性質

2.1 Glyceryl Trinitrate

(1)靜脈注射 由於注射位置、取樣位置及容器壁的吸附導致藥量的損失，都使研究三硝甘油的藥物動力學變得更複雜。就藥物動力學來講，注射液的傳送速率應該確實得知且應減至最小；所以臨床實習時，注入速率將配合其效力且該劑量是安全的 [Baaskc et al., 1982 ; Elliott and Quinn, 1982 ; McNiff et al., 1979 ; Scheife et al., 1982]。

於注射時所需採行的防範措施有①避免和橡皮

Table 1. Intravenous infusion of glyceryl trinitrate in man: reported plasma concentrations and half-lives

Reference	No. of patients	Infusion rate ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Plasma concentration at end of infusion (ng/ml)	Plasma half-life (min)
Armstrong et al. (1980b) ^a	8	15-94	1.2-11.1 ^a	
	8	59-440	18.7-481.3	0.9-2.7
Imhof et al. (1982)	5	3.4 ^b	0.35 ± 0.06	
		7.5	0.64 ± 0.22	
McNiff et al. (1981)	8	18 ^b	≈ 0.5	2.8 ± 0.9
Oh and Reid (1979)	12	24.5 ± 4.1	1.04 ± 0.27	3.3 ± 0.6
Reid and Oh (1980)	18	37.7 ± 7	1.0 ± 0.2	3.3 ± 0.4
Wei and Reid (1979)	5	37.5-175	1.6 ± 0.4	

a Arterial concentrations.

b Exact dose known.

接觸②採用玻璃容器：如用長度短且具高密度的聚乙烯管來注射③注入速率低於 $1\text{ml}/\text{min}$ 者，不用高濃度的溶液來注射。table 1 中列有靜脈注射後的各種穩定態濃度，其中McNiff et al. (1981) 的研究，有些自願受試者在 30 分注射期間內並未達到穩定狀態濃度；而 Imhof et al (1982) 的研究指出，把注速增倍血漿中濃度並不增至兩倍。

如表所見，注射終止時血漿中濃度的半衰期為 0.9 到 3.3 分之間，而這些數值少於全血中三硝甘油的半衰期 (Armstrong et al., 1980)。

鑒於注射時可能產生損失及爲了確定得到穩定狀態的濃度，吾人必須小心地觀察該藥物的分配量及清除力之有關報導。McNiff et al (1981) 研究得到高分配量 ($\approx 3\text{L}/\text{kg}$) 及很強的清除力 (0.3 到 $1\text{L}/\text{min}/\text{kg}$)；後者使人聯想到 extrahepatic degradation，而水解或血中酶的崩解不能對此清除力做一個令人滿意的解釋。按研究者之意，血管中之“first-pass uptake”才是其原因。

(2)舌下用藥 1972 年，Bogaert and Rosseel 報導有關三硝甘油舌下用藥後之血漿濃度，此後更有一些用法相同的報導，這些報導隨著使用的劑量及製劑而有很大的改變；此外，某些研究指出，用藥幾分鐘後口有被清洗過的感覺，某些則無，而大部分對於此類的細節都漏而不言。不論如何，各種報導均顯示出相同的遠景 (Armstrong et al., 1979 ; Blumenthal et al., 1977 ; Colfer

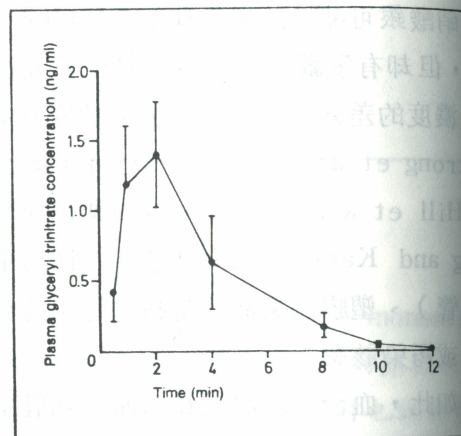


Fig. 2. Plasma concentrations of glyceryl trinitrate after sublingual administration of 0.4mg glyceryl trinitrate in 5 volunteers (reproduced with permission from Colfer et al., 1982).

et al., 1982 ; Wei and Reid, 1979) 。Fig 是個典型的例子 (Colfer et al., 1982)：度在藥與口腔粘膜接觸後很快達到最高，而期過後幾分內快速下降。最大濃度隨著受試不同而大不相同，例如 Blumenthal et al.) 所報導則爲 0.3mg 三硝甘油可達 $1\text{ng}/\text{ml}$ 度，而 Imhof et al. (1980) 所報導則爲三硝甘油可達之濃度却低於 $1\text{ng}/\text{ml}$ ；對於盾不得歸咎於製劑設計上的差異或用藥的程。故由血漿濃度欲求藥物動力學的變數及生度是不可能的。

(3)口服 服用三硝甘油膠囊 6.5mg 血漿中只發現 0.1 到 $0.2\text{ng}/\text{ml}$ 的低濃度 Blumenthal et al., 1977)，這些濃度都低於 2.5mg 後的極限值；其他人則報導說：服

mg 或 10 mg，其濃度可達 5 或 10 ng/ml (Girre et al., 1980; Givant and Sulman, 1978)，然而這却是不希望見到的現象。

口服三硝酸甘油後的生物利用度，其定量方面的數據不適用於人類，但事實顯示該藥至少部份逃脫過“first-pass extraction”，這和以動物功為基礎所做的設想相反。

(4) 皮膚用藥 三硝酸甘油軟膏：

通常含 2% 的三硝酸甘油與 Occlusive dressing 所制成的軟膏可用於身體各不同部位。予病人 8~16 mg 的劑量，其血漿濃度大約在 1 ng/ml 左右 (Blumenthal et al., 1977; Karim et al., 1981; Maier-Lenz et al., 1980; Sved et al., 1981; Wei and Reid, 1979)，而 Armstrong et al. (1980) 發現其在動脈濃度約是 3 ng/ml，Sved et al. (1981) 表示說同一劑量的三硝酸甘油，如果用於較大的皮膚表面則其血漿濃度會較高。

同樣地，由這些數據無法求得藥物動力學的變數及其生物利用度，亦不能對各軟膏的價值及相關性下一個結論。

控制性的運送系統：

至目前止，使用三硝酸甘油軟膏，其血漿濃度都不穩定。人體血漿藥濃度受到兩個運送系統的控制，一個是 transdermal therapeutic system (in vitro release $\approx 40 \mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$; Muller et al., 1982)，另一個是 nitroglycerin polymer gel matrix system (in vitro release = 30 to 60 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$; Colfer et al., 1982)，雖是運送兩者相似，但前者控制下的血漿濃度低於後者，此二系統正等待進一步的評價。

2.2 Isosorbide Dinitrate

(1) 靜脈注射 仍不免會吸附容器壁及注射器惟其程度輕於三硝酸甘油。同樣地，使用玻璃容器長度短且具高密度的聚乙烯管可降至最小程度 (Ossum and Roberts, 1981; Lee and Fenton-

May, 1981)。

Taylor et al. (1982) 注入 8.8 mg 的 isosorbide dinitrate，在兩個小時的注射中，血漿濃度慢升至最大值 13 ng/ml；注射終止時迅速下降，在一些病患中發現攝食與濃度的下降是不同時發生的，基於此，可假定一種 2-compartmental open model。Taylor 等計算出其清除力 4.1 L/min，分配量 473 L 及 terminal half-life 79 分。

將大約 12.5 mg 的 isosorbide dinitrate，靜脈注射於高血壓患者之後，Frydman et al. (1982) 曾報導過其濃度，注射 90 分後達到最高 20 ng/ml，此結果與 Taylor et al. (1982) 所報導者相符合。或許是因為藥會影響 liver perfusion，個體內這些值的改變，都在最高處附近。Frydman 等計算出平均分配量 317 L，平均清除力 3.8 L/min、平均 elimination half-life 64 分。

Morrison et al. (1982) 用大約 2 mg 的 isosorbide dinitrate，在 15 分的注射期中，無穩定態的濃度出現，其平均 terminal half-life 18 分、分配量 101 L，清除力 3.4 L/min，對某些患者把注射時間延長，則所得結果相近。

Platzer et al. (1982) 以 18 mg 及 3 mg 的 isosorbide dinitrate，對某些特定的受試者行注射，注射期分別為 3 hrs 及 4 分，結果發現前者血漿濃度有很大的改變。從這些有限的數據，藉著 Compartmental method 及 non-compartmental method，可以計算出藥物動力學的變數，其值如下：分配量約 80 L、清除力約 1.5 L/min；同時亦可測到 isosorbide mononitrates 的濃度，其中 2-ISMN 的濃度高於 5-ISMN，這與其他用法所得到的結果相反，對於此現象尚無一個合理的解釋。

(2) 舌下用藥 舌下服用含有 5 mg isosorbide dinitrate tablet 後，Chasseaud 等曾報導其濃度：在 15 分到 30 分後會達到最高值 10~20 ng/ml，30 分後則會下降 (Assinder et al., 1977; Mansel-Jones et al., 1978)，此外尚

有其他學者認同以上之結果 (Laufen et al., 1978 ; Malbica et al., 1977)，光就以上結果，不足以對適用於舌下的各種劑型間的可能差異下一個結論，且其生物利用度亦不知。

(3)口服 口服 5mg 的 isosorbide 後，該藥及其代謝物 (mononitrates) 可自血漿中檢查出來 (Rosseel and Bogaert, 1973)。Fig 3 乃是服用 10mg isosorbide dinitrate 後該藥及其代謝物在血漿中濃度的一個大致情形；此不帶電荷的藥，於用後 30 ~ 60 分鐘達到最高濃度，之後就迅速降下，半衰期在 30 分鐘左右。服用 15mg 到 120mg 的單劑量，Fung et al (1981) 發現其血漿濃度會呈現 biexponential decline。

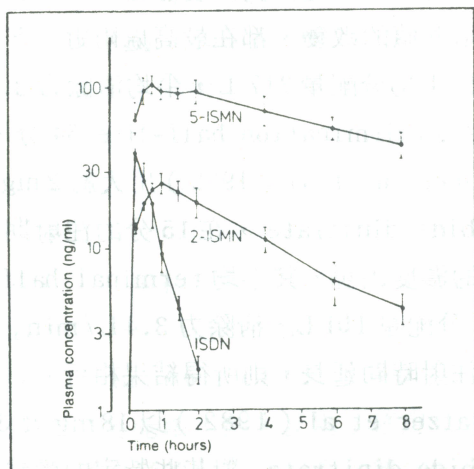


Fig. 3. Plasma concentrations of isosorbide dinitrate (ISDN), isosorbide 2-mononitrate (2-ISMN) and isosorbide 5-mononitrate (5-ISMN) after 10mg isosorbide dinitrate orally. Means (\pm SEM) are given for 4 volunteers (reproduced with permission from Bogaert et al., 1981a).

鑒於 Needleman (1976) 在動物方面的研究報告及靜脈注射後的高清除力，吾人可以相信 isosorbide dinitrate 有一種重要的 “ hepatic first-pass effect ”。就一 10mg 的單劑量而言，口服後其生物利用度為 23% (Taylor et al, 1982)。Fung et al (1981) 發現口服單劑量後其濃度有直線關係。

複劑量的研究：

有關 isosorbide dinitrate 複劑量方面的報導很少，Taylor et al (1982) 曾做過連續服用 5 次 10mg 劑量的藥，每次間隔 6 小時，結果發現

其濃度在第 5 次服用後與第 1 次者相似。使 mg 到 120mg 之間的複劑量，Fung et al 發現其濃度比服用單劑量時還高，Bruyneel (1982) 的報告亦支持此結果。Fung 等亦用複劑量後，濃度對時間之曲線所表示的劑量的增加而成比例增加，此一非直線關係 Shane et al (1978) 所提出；Fung 等也討論致使血漿中單、複劑量濃度差異的因素配量的改變 (此乃由於代謝物的堆積) 及 first pass metabolism 的改變或清除力的改變。

口服 isosorbide dinitrate 後，5-ISMN 到很高的濃度，再次服用後該高濃度更明確 (Bruyneel et al., 1982 ; Schneider et al., Shane et al., 1978)。

持續性釋放製劑的研究：

口服持續性釋放的製劑後，isosorbide dinitrate 及其代謝物的濃度已被許多人報導過 (Bogaert and Rosseel, 1980 ; Taylor et al 1978)；Geigenberger et al (1982) Gladigau et al (1981) 發現不同的持續製劑，其血漿濃度有重大差別，Platzer et al (1982) 亦發現此等製劑的生物利用度範圍從 10% 到 29%。

(4)皮膚用藥 Mansel-Jones et al (1981) 把平均劑量 77.5mg 的 isosorbide dinitrate 用於皮膚，6 小時後發現血漿濃度一般會達到 100 ng/ml 的高峯，Imhof et al (1981) 服用 100mg isosorbide dinitrate，10 小時後到約 40 ng/ml；由這些研究得知此藥是經皮膚吸收且具高濃度。

2.3 Isosorbide mononitrates

使用 isosorbide dinitrate，其代謝物是 isosorbide mononitrates (即 2-ISMN 及 5-ISMN) 口服後的 mononitrates，在生物方面幾乎是全部利用的；其分配量大約 50 L，IV 及口服的 plasma half-lives 分別為 2.5 hrs 及 5 hrs (Bogaert et al., 1981 ; Chasseaud and

1981)。就 5-ISMN 而言, Abshagen et al. (1981) 認同以上之數據, 並且與 Sporl-Radun (

1981) 發現 10 mg 到 50 mg 的劑量, 其數據具直線關係。

3. 病態對硝酸鹽之藥物動力學的影響

Armstrong et al (1980) 研究患有充血性心臟衰竭的病人, 發現其對三硝甘油的清除力低於患有嚴重靜脈充血的病人。患有嚴重腎衰竭者, 口服 isosorbide dinitrate 及 isosorbide mononitrates 後, 無法檢出其與腎功能正常者有何引人注意的差別, 惟患有尿毒症者, 口服 isosorbide dinitrate 及 5-ISM

N 後, 其 5-ISMN 的濃度較高半衰期較長而已 (Bogaert et al, 1981)。對心臟衰竭的病人給予 isosorbide mononitrates, 與心功能正常者相比較, 可發現前者 5-ISMN 之半衰期較長。

Bogaert 等也研究患有蔓延性肝硬變徵象的人, 口服 isosorbide dinitrate 後, 7 個病人有 5 個其血漿濃度高於已控制病情之患者的濃度。

4. 食物、吸煙及其他藥物對藥物動力學的影響

對於 isosorbide dinitrate 的持續性釋放製劑而言, 當此等製劑含有 pindolol (為 β -adrenoceptor blocking agent) 時, 血漿中 isosorbide dinitrate 的濃度沒有變化 (Chasseaud et al, 1981)。予受試者口服 isosorbide dinitrate 後, 其濃度及 mononitrates 的濃度不受 β -blockade 處理之影響 (Bogaert et al., in prepara-

tion)。

Taylor et al (1982) 發現口服複劑量 isosorbide dinitrate 後, 食物對生物利用度沒有影響; 而進食後與禁食 6 小時後, 血漿的高峯濃度以後者較高。對吸煙及不吸煙的病人給予 isosorbide dinitrate, Fung et al (1981) 並未發現其濃度有任何引人注意的差別。

5. 有機硝酸鹽有一種“血漿濃度—效應”的關係嗎?

人們雖可以從文獻上的敘述而知道硝酸鹽的濃度在那個範圍內具有治療效果, 但却難了解這些敘述是根據那些資料而來的。事實上只有少數的研究可使由之評估出“血漿濃度—效應”的可能關連性。

(1) Glyceryl Trinitrate Armstrong et al (1980) 研究得心衰竭者, 皮膚及 IV 給藥後血漿藥濃度與改進靜脈充血之間, 沒有一點相關的跡象。Imhof et al (1980, 1982) 在一些自願受試者中, 發現 flat “Concentration-effect” relationship, Muller et al (1982) 對於同一

群受試者, 於皮膚給藥後, 發現縱使血漿濃度維持穩定, 其血液動力效應幾小時後會下降。

(2) Isosorbide Dinitrate Fung et al. (1981)、Thadani et al (1980, 1982) 曾研究有心絞痛者, 口服單複劑量藥後, 其“血漿濃度—效應”的關係。服單劑量後, 有嚴重低血壓反應者, 其清除力降低; 在 15 mg 到 120 mg 內的單劑量, 其“濃度—時間”曲線涵蓋的面積與某些藥理效應間有一種微弱而具特殊意義的關係。口服複劑量後, 其血漿濃度雖高, 但抗心絞痛的功用會減弱, 可能是耐藥量導致此結果。

器具(3)使“血漿濃度—效應”關係複雜化的因子耐藥量的增加及相互節制的機轉會使該關係顯得更複雜，不過有一點必須重視的就是這種關係與 Imhof et al (1980) 所研究得到的可能完全不同；且有一種衆所皆知的觀察報告，即 isosorbide dinitrate 用於舌下後，“the course of headache is completely different from that of the hypotension and the reflex tachycardia”。

當給予硝酸鹽後，其代謝物是否也會產生同樣

效果，引起很大的關注，這也是使該關係複雜原因之一。如早先所提到的，服用單、複劑 isosorbide dinitrate 後，血漿中 2-ISMN、5-ISMN 呈現高濃度，且舌下用藥幾小時後產生的頭痛與其代謝物有關，但不知這些代謝物的功效有何助益。

最後一點，未來研究方向最可能走的路線就是「三硝甘油的藥理效應可能與血管壁的有關，而非血漿中濃度」(Fung et al., 1980)。

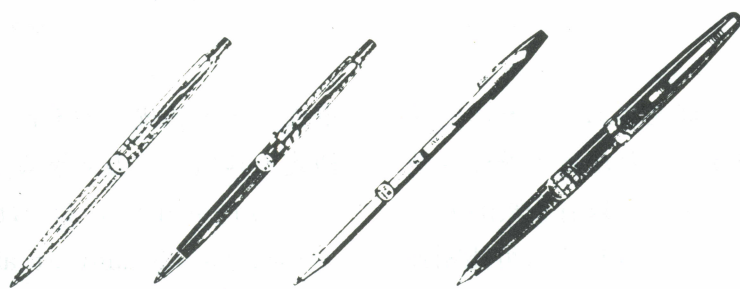
6. 結論

目前要準確測量人體內 glyceryl trinitrate、isosorbide dinitrate 及 2-ISMN、5-ISMN 的濃度已是可能的事。一些因素像①藥在注射期間的損失②鑑定方面的問題，以及③所從事研究對象的異質性，都可能是文獻上記載造成測量不符的原因；此外，基於各血漿濃度而欲求藥物動力變數，

這是冒險的事。

研究硝酸鹽“血漿濃度—效應”之關係時又要使人承認有關的結論，這可說是非常難事，而且要發現影響該關係的因子也是很難。此，意圖以該結論及影響因子為根據來預測的藥理效用、效力及作用時間，可說是不智

明明 文具公司



● 文具、事務用品、學生用品、批發零售 ●

☎ 701-1984

地址：台北市吳興街215號