

阿普利素寧 糖衣錠 10 公絲 (綠色為標準化之內容)  
糖衣錠 25 公絲

Apresoline Sugar-Coated Tablets 10 mg/25 mg  
周邊血管擴張劑

組成：

主成份為 1-hydrazinophthalazine Hydrochloride (= hydralazine hydrochloride)，  
hydralazine 為 phthalazine 之衍生物。每糖衣錠含主成份 10 公絲  
或 25 公絲。

適應症：

高血壓。

說明

糖衣錠與其他抗高血壓藥物如 $\beta$  阻斷劑及利尿劑併用做為補充藥物治療：複合療法的互補性作用機轉可使藥物在低劑量就產生降壓作用，除此之外各藥物併發的副作用可部份消抵或甚至消除。

用法／用量：

本藥須由醫師處方使用。

病人服用本品須依個人需要調整劑量，並遵照以下建議。

成人：一般以低劑量開始治療，再依病人的反應逐漸增加劑量以達最佳治療效果並儘可能不發生副作用。本品通常初劑量是 25 公絲一天兩次，必要時可提高有效維持劑量至每天 50-200 公絲，但若無檢測病患之乙醯化能力則不可超過每天 100 公絲 (見"警語及注意事項")。

兒童：一般建議初劑量是每天 0.75 公絲/公斤體重，直到達預期反應，可漸增至最大劑量每天 3.5 公絲/公斤體重。

禁忌：

已知對 hydralazine 或 dihydralazine 過敏者。

自發性全身性紅斑性狼瘡和相關疾病。

嚴重心搏過速與具高心輸出量的心衰竭病患 (如：甲狀腺毒症)。充血性心臟衰竭 (雖然本藥可改善一些患有難以處理之左心室衰竭的心臟功能，但不建議單獨使用)。

因機械性阻塞而造成的心肌功能不全 (如：主動脈瓣或僧帽瓣狹窄性心包炎)。  
肺性心臟病引起的右心室衰竭，如二尖瓣風濕性心臟病，(因肺動脈血壓過高)。  
分割性動脈瘤。

警語及注意事項：

## 警語

Hydralazine 誘發的血液循環“活動過度”狀態會加強某些臨床狀況，刺激心肌而誘發或使未受控制的心絞痛惡化。患有或疑似冠狀動脈疾病患者，只有在β阻斷劑或其他適宜的抗交感神經作用劑併用時才可使用本品。必須注意β阻斷劑要於服用 Apresoline 之前幾天使用。

若病人剛渡過心肌梗塞的危險，則須等到梗塞後的穩定期才使用 Apresoline。長期使用 hydralazine（如：使用超過 6 個月）可能會誘導全身性紅斑性狼瘡樣症狀 [systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndrome]，特別是每天服用劑量超過 100 公絲。症狀輕微時與風濕性關節炎類似（關節痛，有時伴有發燒，貧血症，白血球減少症，血小板減少症及皮膚疹），且於停藥後可復原。症狀較嚴重時，類似急性 SLE（與較輕微症狀相似，加上肋膜炎，濕性胸膜炎和心包炎，然而於自發性狼瘡是很少涉及神經系統和腎臟），可長期用 corticosteroids 治療使之復原。值得注意的是，腎的症狀在自發性 SLE 不常發生，而胸膜與肺的症狀，如心包炎一樣，則常發生。也因為這種情況經常發生於長期及高劑量服用 hydralazine，且通常為緩慢乙醃化能力的病患，故建議病患使用最低有效劑量做為維持劑量。如果每天服用 100 公絲的劑量仍無法達到滿意的效果，則需評估病人的乙醃化能力。

具緩慢乙醃化能力的病患及婦女較易發生紅斑性狼瘡樣症狀，這些病人的每天劑量低於 200 公絲，並且要注意服用後是否發生紅斑性狼瘡樣的臨床症狀。

相對的具快速乙醃化能力的病患，即使每天藥量達到 100 公絲仍未有充分療效，因此提高劑量時對 SLE 誘發的危險性只會少許增加。

建議長期服用 Apresoline 的病人，每隔約 6 個月做一次抗細胞核因子 (antinuclear factors, ANF) 檢測及尿液分析。微量血尿和/或蛋白尿，尤其併有陽性 ANF 的結果，可能是 SLE 樣症狀相關的免疫複體血管性腎炎的初徵。如果發生臨床徵狀則須立即停藥。

## 注意

少數病人使用本藥後呈現周邊性神經炎，停藥或每天補充 Vit.B6 100-200mg, 可在 4-6 星期使神經炎舒解。發表的證據指出有抗僂哆醇 (pyridoxine) 的作用，會影響僂哆醇的服用或藥品的中斷使用。

實驗室檢查：長期始用 hydralazin 治療前和治療期間，完整血球計數和 ANF 檢測是必要的，即使病人無任何徵狀。如果病人有關節痛，發燒，胸痛，持續性抑鬱或其他無法解釋的症候或症狀出現，需作 Lupus erythematosus cell preparations。則以上的檢查也是必要的。如果 ANF 檢測呈陽性，則醫師必須小心謹慎地評估檢查結果的意義，並相較 hydralazin 持續治療的益處做權衡。有極少數的血液學不良反應報告，例如血紅素和紅血球的減少，白血球減少症，顆粒性白血球缺乏症及紫癍。如果有任何血液異常發生，治療則必須終止。Hydralazine 會引發心肌局部缺血而表現於心絞痛發作和心電圖(ECG)的變化，因此懷疑患有冠狀動脈疾病之病患要小心使用 Apresoline。

老年性腎功能受損害 (Acetylation 減緩和排除減少會使本藥產生積蓄，但毒性副作用發生率未增加。腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率 <30ml/min 或血漿肌酸酐廓清率 >2.5mg/100ml 或 221μmol/L)及肝功能不良病患，需根據臨床反應來調整劑量或給藥時間，以避免擬似 (apparent) 主成份的蓄積(見"用法／用量"、"警語及注意事項"和"禁忌")。

如同所有強力抗高血壓劑一樣，患有冠狀動脈疾病，由於心肌興奮和需氧氣增加可能會引起或加劇局部缺血與心絞痛且可能導致心肌梗塞。

或腦血管疾患或意外血壓下降可能增加大腦局部缺血，要小心使用 Apresoline。使用本品治療的病人，在手術時可能會出現血壓下降，此時不可用腎上腺素來矯治低血壓，因會加強 hydralazine 的心跳加快作用。

年長者因對降血壓效應較具敏感性，也需加以留意。

使用本藥時，病人須注意下列各點：

- (1) 控制飲食的重要性。
- (2) 遵守治療指示。
- (3) 養成於每天同一時間服藥的習慣。
- (4) 按時訪視醫師檢查治療進展。
- (5) 頭暈、眩暈、從躺或坐姿突然起身時須加以注意。
- (6) 飲酒、長時間站立或運動和氣溫高時均應注意，因會增加直立性低血壓效應。
- (7) 除非醫師指示，否則勿使用其他藥物。

交互作用：

Apresoline 的降血壓效果可因與下列藥物併用而提高：其他血管擴張劑、鈣離子拮抗劑、ACE 抑制劑、利尿劑、抗高血壓藥物、三環抗鬱劑與抗精神分裂劑及酒精。本藥與 Diazoxide 或其他強效注射用抗高血壓併用時會產生嚴重之相加性低血壓效應，因此併用時須持續數小時觀察病人血壓。

本藥會干擾 Direct antiglobulin (Coombs') test (可能產生陽性結果)。

使用 Apresoline 的病人應小心使用 MAO 抑制劑。Apresoline 與β 阻斷劑如 propranolol 及其他首度效應顯著的β 阻斷劑併用，可能會增加其生體可用率。故在與 Apresoline 併用時可能需降低這些藥物的劑量。

此外本藥與β -Adrenergic blocking agents 共用時，可使本藥之某些副作用(尤其是心搏過速、頭痛和眩暈)較不顯著。

食物會減低本藥在胃腸壁之首渡效應而增進其生體可用率，最好服藥與膳食時間保持一致性關係。

若採用藥物合併療法，則須各別定量以確定各個藥物之最低可能治療劑。

懷孕／授乳：

FDA 懷孕用藥分級是 C。

至今仍未有使用 Apresoline 之孕婦產生嚴重副作用的報告，雖然在懷孕的第三期 Apresoline 被廣泛使用。小鼠實驗顯示有致畸胎可能性，但在其他種類動物則無。Hydralazine 可穿過胎盤。要避免於懷孕的第三期之前使用 Apresoline，除非懷孕後期沒有其他更安全的藥品或疾病本身對母親或胎兒具危險性，如子癩前或子癩。Hydralazine 會進入乳汁，但至今仍未有報告顯示會對嬰兒有副作用。服用 Apresoline 的婦女若授乳，則要觀察嬰兒是否出現未預期的可能副作用。

對駕駛或操作機械能力的影響：

使用 Apresoline 特別是在剛開始治療時，可能會影響病人的反應能力，如駕駛或操作機械。

副作用：

頻率評估量：常有 $\geq 10\%$ ，偶有 $\geq 1\%$ 至 $<10\%$ ，少有 $\geq 0.1\%$ 至 $<1\%$ ，罕有 $\geq 0.01\%$ 至 $<0.1\%$ ，個別病例 $<0.01\%$ 。

下列副作用通常在治療初期發作，如：心搏過速、心悸、心絞痛症狀、面潮紅、頭痛、頭暈、鼻充血及胃腸不適，特別是在劑量快速增加時。然而，上述副作用通常會在往後的治療期自動消失。

—心血管系統

常有：心搏過速、心悸。

偶有：面潮紅、低血壓、心絞痛症狀。

少有：水腫、充血性心臟衰竭。

個別病例：非常態的血壓上升。

—中樞及周邊神經系統

常有：頭痛。

少有：頭暈。

個別病例：周邊神經炎、多發性神經炎、感覺異常（投與 pyridoxine 可消除這些副作用）、震顫。

—肌肉骨骼系統

偶有：關節痛、關節腫脹、肌肉痛，腳或下肢腫脹。

—皮膚及附屬組織

少有：發疹。

—泌尿生殖系統

少有：蛋白尿、血漿肌酸酐上升、血尿、有時伴隨有絲球腎炎。

個別病例：急性腎衰竭、尿滯留。

—胃腸道

偶有：胃腸障礙、腹瀉、噁心、嘔吐。

少有：黃疸、肝腫大、肝功能異常、有時伴隨有肝炎。

個別病例：腸膈麻痺。

#### —血液

少有：貧血、白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少併有或無紫癍病。

個別病例：溶血性貧血、白血球缺乏、淋巴腺病、全部血球減少、脾肥大、顆粒性白血球缺乏。

#### —精神方面

少有：精神激越、食慾喪失、焦慮。

個別病例：抑鬱、幻覺。

#### —感覺器官

少有：淚液增多、結膜炎、鼻充血。

#### —過敏反應

少有：SLE 樣症狀（見"警語及注意事項"）。過敏反應如搔癢、蕁麻疹、血管炎、嗜伊紅血球過多、肝炎。

#### —呼吸道

少有：呼吸困難、胸膜疼痛。

#### —其他

少有：發熱、體重減輕、不舒服。

個別病例：眼球凸出。

#### 過量：

徵狀：主要徵兆是心臟血管方面的障礙，如明顯心搏過速及低血壓，伴隨噁心、暈眩和流汗，且會引致循環衰竭，也可能導致局部心肌

缺血合併心絞痛及心律不整。更嚴重徵狀有意識受損、頭痛與嘔吐，可能有顫抖、癲癇、少尿症和低體溫。

處置：尚未發現特定的解毒劑，除了試著讓藥物自胃腸道排出（初期催吐、隨後胃灌洗；投與活性炭，且可能的話給與緩瀉劑），

治療需著重在改善中毒的徵狀，包括給與血漿擴充劑或靜脈輸注液之處理徵候方式。

#### 藥效動力學：

**Hydralazine** 可直接鬆弛有阻力血管之平滑肌組織(主要是小動脈)，而產生周邊血管擴張作用。會產生此作用的細胞作用機轉仍未完全瞭解。

較之於靜脈，其優先的對小動脈擴張作用減少姿勢性低血壓的發生並增加心輸出量。其廣泛的擴張周邊血管，但非平均分配。

內臟、冠狀、大腦及腎血流量會增加，除非血壓的下降很顯著。表皮與肌肉層的血管阻力會有不同程度的影響。

於高血壓此作用會造成動脈血壓下降（降低舒張壓作用較收縮壓為甚）並增加心

跳速率、心搏出體積及心輸出量。

因為 hydralazine 沒有心臟抑制劑或交感神經的特性，所以增加心搏出體積及心跳速率的反射調控機轉持續調節。

反射作用引起之心搏過速，可視為一種伴隨的反應，可併用 $\beta$  阻斷劑或任何抑制交感神經功能的物質而改善。

使用 hydralazine 會造成鈉與液體的滯留引起水腫及減少尿量。這些副作用可併用利尿劑改善。

藥物動力學：

吸收

Hydralazine 經口服投與後能迅速且完全地吸收。血漿中只有少量的游離型態，大部份是以結合態存在。即主要是以 pyruvic acid hydrazone 存在。所謂的「擬似」hydralazine，即 hydralazine 游離態與結合態之總和，才能準確測量。大部份的病人會在 1 小時內達最高血中濃度。

口服 hydralazine 會產生與劑量有關的首度效應（全身可用率：26-55%），此首度效應依個人的乙醯化能力而定（acetylator status）。服用相等的劑量時，緩慢乙醯化能力（slow acetylator）的病人其血漿中「擬似」hydralazine 濃度高於快速乙醯化能力（rapid acetylator）的病人。

雖然相同劑量下口服血漿濃度會由於首渡效應(first pass effect)而比肌肉及靜脈注射為低，但本藥口服吸收良好。

分佈

Hydralazine 的血漿蛋白結合率為 88-90%（主要是白蛋白）。Hydralazine 會快速的分佈於體內，且對動脈血肌層管壁有特殊的親和力。Hydralazine 會穿過胎盤障礙，也會進入乳汁中。

代謝

口服投與後代謝物的型態依病人的乙醯化能力而定。主要代謝物 NAc-HPZ (N-acetyl-hydrazine-phthalazinone)可做為與藥物相關之表現型 (phenotype)的指標。

排除

Hydralazine 的血漿半衰期通常為 2-3 小時，但快速乙醯化能力的病人其半衰期較短，平均約 45 分鐘。肌酸酐廓清率  $<20 \text{ ml/min}$  的腎功能不全病患，其半衰期可延長至 16 小時。

Hydralazine 及其代謝物經由腎臟快速排泄。口服 24 小時後，約 80%會出現於尿中，大部分的 hydralazine 以乙醯化及氫氧化代謝物型態排泄，部分則與 glucuronic acid 結合；而以「擬似」hydralazine 排出者僅有 2-14%。

年齡的增長對「擬似」hydralazine 血中濃度或全身廓清率不會有影響。然而在腎功能隨年齡而降低之範圍內，腎排除可能會受影響。

賦形劑：

Silica aerogel, cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, wheat starch, hydroxypropyl methylcellulose, vinylpyrrolidone, vinylacetate, talc, titanium dioxide, ferric oxide, polyethylene glycol, sucrose.

貯存：

貯存溫度低於 30°C 並避免潮濕。請於包裝上標示的 "EXP" 日期前使用。

注意：

藥品須置於兒童觸及不到之處。

包裝：

10 mg：4-1000 粒玻璃瓶裝。

25 mg：4-1000 粒塑膠瓶裝。

製造廠：Novartis Pharma AG

廠 址：(P) CH-4332, Stein, Switzerland

(O) CH-4002, Basle, Switzerland

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

電 話：(02) 2341-6580

IPL Information issued: May 1998