

# 第二階段的抗高血壓劑

## Guanadrel Sulfate

PHARMACOTHERAPY Volume 3, NO 4, July/August 1983

文／ John D. Palmer, Ph.D., M.D.,  
and Charles A. Nugent, M.D.

譯／ 陳淑梅

Guanadrel sulfate 和 guanethidine 在結構和藥理上是相似的，但卻有不同藥力學性質。此藥能產生周邊節後交感神經的阻斷，可以對神經元的釋放 norepinephrine 產生干擾。在對動物實驗中使用了人類抗高血壓的高倍的劑量，得知對人類的毒性不高。臨床研究上並沒有顯示對血液、肝、腎有任何大的影響，而對於血清脂質和血漿腎活素之影響尚未知。此藥在口服時，吸收良好，在施藥後 1.5～2 小時，在血漿中濃度達到最高，而和蛋白質鍵結低於 20%。從動物研究和臨床試驗上所得數值知，並未對中樞神經系統有副作用，顯示沒有任何藥物進入中樞神經系統。本藥部份在肝中代謝，但口服給藥劑量時，由尿液中顯示近乎 50% 沒有經代謝，其平均排泄半生期將近 12 小時。

對人類而言，抗高血壓效果開始於口服後 30～120'（平均 77 分）。藥效衰退在單劑量口服後的 4 小時至 14 小時之間（平均 9 小時）。本藥對高血壓實驗者，所以產生降血壓是因本藥使一般交感神經鬆弛，使站立時系統血管的阻力和腎血流、腎絲小體的過濾速度減低。從開放標識的臨床試驗上顯示本藥分別使 60% 和 70% 的患者在臥臥與站立時產生降壓效果。在比較性的臨床試驗上，本藥顯示的效果和 guanethidine 或 methyl dopa 對降低輕度至中度高血壓之效果一樣好。平均劑量範圍是 50～162 mg/day，其他研究中，研究者曾使用過 5～600 mg/day 的劑量，而建議最高劑量為 400 mg/day。本藥副作用可以由不會進入中樞神經系統的節後交感神經的抑制劑來預測。本藥會引起性機能不良、直立性的昏亂、腸瀉，但這些情形不如 guanethidine 之嚴重且頻繁。本藥和 Methyl dopa 比較，Methyl dopa 會發生較多之昏睡，甚至患者在接受 Methyl dopa 治療 2 年後所產生的昏睡現象仍高於用 guanadrel 治療之患者。本藥在美國當做第二階段抗高血壓劑，獲得讚許。這些有價值的數據，顯示了本藥來當做其他第二階段的抗高血壓劑是理智的選擇。

Guanadrel sulfate 為 guanidine 衍生物之一種，而 guanidine 在抗高血壓作用上曾被廣泛的研究。此藥為一種口服有效之節後交感神經阻斷劑，

其結構藥理與 guanidine 相似。

Pennwalt Pharmaceuticals 以 Hylo 之名在美國註冊出售此藥，而 Pennwalt



## 第二階段的抗高血壓劑 GUARADREL SULFATE

Upjohn Company 發展此藥。此藥被食品藥物管理局歸類為第二階段抗高血壓劑，並不亞於其它數種臨床試驗上使用之第二階段抗高血壓劑。

### 化學性質

Guanadrel sulfate 化學名字為 [1,4-dioxaspiro (4.5) decan-2-ylmethyl] guanadine sulfate 和 guanethidine 之結構比較如 Figure 1. Guanadrel Sulfate 對水溶解度為 70mg/ml，以 10mg 和 25mg 的錠劑出售。

### 作用機制

它的作用機制類似 guanethidine，主要的抗高血壓作用是由於對神經元傳導物 norepinephrine 之釋放造成干擾，當長期服用 guanethidine 時，並伴隨著節後神經元貯藏之 norepinephrine 之排空。在動物研究中顯示由於 guanadrel 阻斷了(a)頸動脈閉塞的作用(b)瞬膜對節前、節後神經電位刺激作用之收縮(c)血壓對胸交感神經或內臟神經之刺激作用，還有(d)壓力對酰胺的作用，故造成了節後交感神經的阻斷。除此之外，在幾種實驗動物身上，guanadrel 亦顯示了排空 norepinephrine 之作用。總之在各種不同種生物間，不同組織間，其作用方式並不是一成不變的。對狗而言，初期口服或靜脈內劑量會造成短暫性昇血壓，第二階段接著則出現系統血管阻力和心輸出量增加，這種高血壓的反應被認為是由於 norepinephrine 從節後交感神經元上貯存位中釋放所造成的結果，這種反應可以用 α-腎上腺素阻斷劑阻斷之。靜脈內 guanethidine

對血壓也造成類似之反應。

對正常血壓和 Grollman 型之高血壓狗而言，Guanadrel 是一種有效的口服降壓劑—guanadrel 可降低系統血管阻力而使血壓下降，但並不使心輸出量改變。對狗來說最低有效劑量是接近 6 mg/kg，而最高有效劑量則接近 25mg/kg，當正常狗每天使用 30 mg/kg 的劑量持續 2 週，則主動脈血壓降低了 9 至 18%，而對有知覺的正常狗的腎功能並沒有不良的作用。

### 毒物學

#### 急性中毒

Guanadrel Sulfate 對正常血壓之動物的劇烈毒性列於 Table 1 和 table 2，數種動物的半數致死量 (LD<sub>50</sub>) 值是人類抗高血壓劑量的好幾倍，所以對人類毒性直到目前為止，並沒有有關人類服用過量的報告資料。

#### 慢性中毒

有關慢性中毒的毒性研究發現，老鼠若持續 6 週到 1 年給予口服劑量 15 至 400 mg/kg/day，則雄老鼠的前列腺和腎上腺的重量會有些微增加，並且 SGPT 也輕度的上升。以老鼠為對象進行 12 週口服毒性研究中，藥物處理的雌老鼠的腎重量要比對照組的輕，其它並沒有顯著或微小的改變。在一個

Table 1. Acute Toxicity Data for Guanadrel Sulfate

| Species | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |      |      |     |
|---------|--------------------------|------|------|-----|
|         | Oral                     | SC   | IV   | IP  |
| Mouse   | 760                      | 520  | 27.5 | 115 |
| Rat     | 2220                     | 1800 | 26   |     |
| Dog     | 225                      |      | 45   |     |
| Rabbit  |                          |      | 25   |     |

Table 2. Acute Toxicity Data for Guanadrel Sulfate Alone and in Combination with Hydrochlorothiazide in Rats

| Drugs                | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |     |
|----------------------|--------------------------|-----|
|                      | Oral                     | IP  |
| Guanadrel            | 2530                     | 205 |
| Guanadrel + Diuretic | 2303                     | 240 |

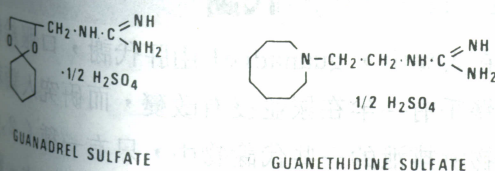


Figure 1. Structural formulas of guanadrel sulfate and guanethidine sulfate.



22 個月的老鼠口服研究中，並沒有證據證明藥物的毒性；Guanadrel 以 hydrochlorothiazide 合併使用並沒有造成不良的藥物關係臨床的徵候和血液的改變或者組織上的改變。

對象為狗的慢性中毒的研究有 6, 12 和 52 週的試驗，在 6 週的口服研究中，用 25, 75 和 225 mg/kg/day 的劑量，當狗接受最高劑量時，全部在一週內死亡，檢驗的結果，都有心內膜出血的現象。在 12 週的試驗中，口服劑量分別有 16, 50 or 150 mg/kg/day，整個研究過程中，出現的藥物反應徵候包括昏睡、鞏膜充血、瞬膜鬆弛、稀糞、嘔吐、偶而也出現下痢現象；總之在食物消耗類似的情形下，實驗組的狗其相對劑量的體重增加值比對照組的狗少。臨床病理的測定和死後的檢驗並沒有任何有意義的證據顯示藥物導致中毒。而為期一年對狗口服劑量毒性的研究，使用 3, 10, 30 mg/kg/day 的劑量，其結果和上述 12 週研究結果類似，Guanadrel 30 或 100 mg/kg/day 的口服劑量和 hydrochlorothiazide 併用一個月，對狗亦無任何臨床或大或小的徵候產生，先前所提的藥理作用證據是顯著的。由於 hydrochlorothiazide 的利尿作用，使得將近 50 % 的狗施予抗高血壓和利尿合併劑時會體重減輕。而餘下的狗，有的保持體重，有的體重增加。施予 guanadrel 和 hydrochlorothiazide 合併劑後，實驗狗的血清中，鉀離子會比對照組的少些，而雖然 SGOT 值高達正常範圍之上限，但肝的功能還在正常限度內。

## 生殖的研究

可提供人類利用的幾個層次的劑量可由各種的畸形學研究中老鼠的劑量之數倍而得，Guanadrel 30 和 100 mg/kg/day 的劑量並沒有影響老鼠懷孕的過程；而 100 mg/kg/day 的劑量對內臟的侵害和後代柔軟組織和骨骼的異常產生低的影響範圍（5/80），兔子若用 30 和 100 mg/kg/day 劑量則會得到類似的結果。

## 藥效學

Up-John 公司並沒有發表 guanadrel 和動物體中藥力學的研究結果。多數研究是服劑量的 guanadrel，而數倍的劑量研究已於人類，當然這些研究使用  $^{14}\text{C}$  來標識 guanadrel 或用  $^{14}\text{C}$  和  $^3\text{H}$  來標識藥物，動物研究使用大鼠、狗和猴子。

## 吸收

Guanadrel sulfate 在口服給藥後吸收良好，給藥後 1.5 ~ 2 小時在血漿中達到最高濃度，人體中 25 和 50 mg 的錠劑其生物有效利用度約 50%，用水溶液劑亦可達到此效果，劑型影響藥物在血漿中所能達到的最高量及其達到的時間，也就是說，錠劑和水溶液劑吸收效果相

## 散佈

此藥和其代謝產物廣布於體內；本藥物質分佈濃度最高的器官是哈逗氏腺（除了靈長類有外，在大多數哺乳類都有的一種分泌油脂的腺體）、頷下腺和腎上腺，而在腦部和肌肉中濃度低，甚至沒有，在老鼠的胎兒中也有分布。

## 蛋白質鍵結

在 100 摺層濃度的範圍內蛋白質鍵結小，因此，guanadrel 似乎不包括在臨床上有藥物—蛋白質的置換交互作用的範圍之內。

## 代謝

在人體中，guanadrel 由肝代謝，口服劑量幾乎有一半在尿並沒有改變，而研究各種動物所排泄的一些代謝物中，只有一種（dihydroxypropyl）guanidine 被確認出來，和老鼠還排泄另一種代謝物，但至今還沒



## 血液動力

Cangiano 和 Bloomfield 對 6 名高血壓患者做了血液動力和腎功能的研究，分別做了直立、仰臥和頭部抬高 55° 的傾斜三種，這項研究由先前狀況引導到藥物治療開始和到每天口服 75~400 mg 劑量（平均 162 mg）的 guanadrel 後的 7 至 60 天，其降壓反應直立時比仰臥時要大得多。不管如何，站著或躺著兩者的血壓在不改變心輸出量、心鼓動量或心跳速率的條件下，由於系統血管阻力明顯的下降而使兩者血壓皆降低，而關於消極性頭部抬高的傾斜造成降壓的作用並伴隨著有統計學上有意義心輸出量之降低和系統血管阻力、心跳速率還有心鼓動量的無法適當增加的情形發生。血液力學對 guanadrel 的反應類似於彼些有單胺氧化酶抑制劑，像 methyldopa 和 guanethidine。Pascual 和 Julius 比較了 8 個高血壓個例中 guanethidine 和 guanadrel 的血液動力效應，其結果與 Cangiano 和 Bloomfield 的結果相符，兩類藥物其對心跳速率的改變、平均血壓、總末梢阻力和心臟指數（Cardiac index），或抬高頭部 45° 後 5 分鐘來說並沒有統計學上有意義的差異。guanadrel 對高血壓者顯示的降壓反應是減低直立時系統血管阻力和正常交感神經反射的損害而導致心輸出量降低伴隨著較正常情形低的心跳速率、心博量和系統血管阻力之增加。當病患從傾斜到直立時，造成的影響，guanethidine 的降壓反應顯得特別明顯，此種效果類似於運動或熱導致血管舒張而增強降壓效果的情形，雖然對這個問題並沒有公開的報告。

Cangiano 和 Bloomfield 並沒有發現腎血流在仰臥時有顯著的改變；而在直立時則在六個患者中有五個其腎血流和絲球體過濾速率明顯降低。以上這種發現，和前述所提的 guanadrel 劑量有近 50% 未經代謝而從尿液中排泄的事實綜觀之，吾人建議在使用 guanadrel 時必須同時警告患者其對腎功能之損害。不管如何，此論題亦無有價值的數據公開發表。

## 半生期

在狗和人體內，口服給藥後，未改變的 guanadrel 和其代謝產物由末梢循環二次過程（biexponential）消失。在人體內其半生期的兩階段；第一階段和第二階段分別是 1~4 小時和 5~45 小時，對狗而言，第一和第二階段分別是 0.4~0.9 小時和 2~26 小時。如以藥的全部代謝相關物質（drug-related material）計，人類第一、第二階段的平均半生期分別是 2 小時和 12 小時，狗分別是 1 小時和 15 小時。在血漿中未經代謝的藥量和藥物代謝相關物質的全部量在第二階段的過程中其濃度通常為血漿達最高濃度時的 10% 或更低。藥力學的數據在開放模式中非常合乎 2 段機能（2-compartment）形態。

## 排泄

在口服給藥後 24 小時內，接近 85% 的口服劑由尿液中排泄，而並沒有有效的數據可提供吾人解腎衰竭者對藥物量排泄的效果。

## 人體藥理學

## 作用的開始和結束

Pascual 和 Julius 發現，給予七名受試者 25~25mg guanadrel 之單口服劑量 30~120 分鐘後（平均是 77 分鐘），開始有抗高血壓作用，有四名在服藥後 4~14 小時之間作用消失，平均是 9 小時，其餘 3 名則在治療開始後 30~120 分鐘反而出現高血壓的反應且持續了 60~90 分鐘。guanadrel 或 guanethidine 在靜脈內施藥後會有顯著高血壓的矛盾現象出現，這種反應是由於抗高血壓劑使得 norepinephrine 從貯存囊中排出的緣故。



idine 稍好，因服用 guanethidine 在下午時血壓便升高，實驗者指出其差異可能導因於 guanadrel 較短的半生期使他們每天給三次藥，而不每天一次施用 guanethidine 。

## Guanadrel 和Methyldopa 的比較

McMahon 等人花了兩年比較 guanadrel 與 methyldopa 逢機研究了 40 名高血壓患者，guanadrel 與 methyldopa 之治療結果基本平均動脈壓在仰臥時為 132 和 134 mm Hg 而直立時為 133 與 135 mm Hg。當 guanadrel 和 methyldopa 施用至最大藥量時（各為 400 mg/day 及 3 g/day）目標仍未能達到，使在處理食物療法內加入 Hydrochlorothiazide，在每一處理群中僅兩名患者達到他們的治療目標而不用 thiazide。實驗者無法提出藥及利尿劑達成治療效果的數字，雖然共同計算值顯示出平均動脈血壓至少在仰臥時降低到定期目標。

Mroczek 在一份摘要中報告了 22 個中心（centers）所指引的 methyldopa 及 guanadrel 的逢機開放標識（open-label）比較中的結果，此結果簡化為 Table 3，與 Nugent 等人之報告相若。

Nugent 等人提出報告，對 547 名患者經隨機分配至 guanadrel 或 methyldopa 兩組實驗多重中心（multicenter）兩年研究之結果。其中百分之九十八的患者患有緩和性的高血壓，而不以 hydrochlorodiazide 單獨控制。所有的患者在實驗中仍持續服用 hydrochlorothiazide，實驗目標乃要將心舒壓至少降低至 90 mm Hg。控制之良否端視實驗結果好壞，若有 75 % 的心舒血壓能減低至目標，則控制良好，若 25 到 74 % 則控制尚為合理，若達到目標較 25 % 為少則評其控制差。當兩藥依法評定，其控制效果，大約相等。患者中大約 65

% 受控制為良好，控制合理為 20 %，控制大約 10 ~ 15 %。平均心縮血壓在使用 methyldopa 較使用 guanadrel 有些微的降低。

## 劑量

Guanadrel 的平均劑量通常每天由 56 至 600 mg（極限間距量為每天 5 至 600 mg），最大推薦劑量為每天 400 mg。Guanadrel 與 guanethidine 或 methyldopa 間比較研究給此藥的相關藥效給了一些展望。在兩份已發表的 guanadrel 及 methyldopa 的比較中，兩藥的平均劑量各別為 500 與 1134 mg/day 及 61 與 1210 mg/day。在已發表的 guanadrel 和 guanethidine 的比較中，各藥的平均劑量為 83 與 62 mg/day，72 與 90 mg/day 與 37 mg/day。Dunn 等人所作之開放標識試驗，星期中藥物的劑量在 159 患者中有 12 名平均劑量為 68 mg，標準差（standard deviation）為 68 mg，中位數 40 mg，變距（range）從 5 到 600 mg。Guanadrel 觀察劑量的擴展與一般藥在高血壓治療的第二階段不相似。治療通常以低劑量開始至有效劑量。Nugent 等人對 guanadrel 和 methyldopa 的比較中，guanadrel 一開始每天服用 56 mg；當劑量達 40 ~ 100 mg 後每天服用兩次；總劑量達 100 ~ 225 mg 後每天服用三次；當劑量超過 225 mg 後，每天服用四次。Guanadrel 每日增加 20 % 從第一年年底到第二年年底，顯示了抗藥性會隨劑量而提高。Methyldopa 劑量在兩年內相當平穩。Hansson 和他的同事注意到每天使用三次 guanadrel 的血壓比每天使用三次 guanethidine 較為穩定控制。使用 guanadrel 時，早上至下午的心舒壓變律較大。

Table 3. Comparison of Guanadrel and Methyldopa in a 24 Week Study<sup>14</sup>

| Drug       | Number of Patients | Mean Blood Pressure (mm Hg) |         |         |         | Mean Daily Dose (mg) (Week 8 to 24) |
|------------|--------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|-------------------------------------|
|            |                    | Supine                      |         | Erect   |         |                                     |
|            |                    | Control                     | Treated | Control | Treated |                                     |
| Guanadrel  | 169                | 161/103                     | 147/91  | 161/105 | 140/91  | 56                                  |
| Methyldopa | 162                | 163/104                     | 143/92  | 161/105 | 139/92  | 1134                                |



## 抗高血壓之效果

### 開放性標識之研究

Bloomfield 和 Cangiano 對由中度至嚴重性高血壓的 16 名女性和 4 名男性進行開放標識 (open label) 研究，對仰臥和直立時有極好效果的患者分別有 60% 和 75%，平均血壓一次下降 20 mm Hg 時定義為“極好”的效果；良好的效果則下降 1~19 mm Hg 時謂之，而如下降 10 mm Hg 以下者則為低的效果。給予原先接受 Chlorthalidone 藥物療法而僅有低效果的 8 名患者每天加入 50 mg 200 mg 的 guanadrel，結果有 6 名患者有極好良好的效果，直立時則有 7 名。雖然患者的人數很少但在這項初試驗却證明了 guanadrel 對中度、嚴重性高血壓是一種有效的抗高血壓劑，無論是單獨使用或和利尿劑一起使用。

Dunn 和 Dunlap 曾做了開放標識多重中心 (multicenter) 的研究對 guanadrel 的降壓效果提報告。由 11 個調查員對 119 個門診病人進行本評估，病人的血壓不只是由 hydrochlorothiazide 來單獨控制，而接受調查的患者其心舒壓都 95 至 120 mm Hg，此研究做了三個月的記錄，治療的目標是將 40 歲以下的人的血壓降到 140/85 mm Hg 或更低，將 40 歲以上的人血壓至少降到 150/95 mm Hg。在第十二週之前超過 63% 的患者臥血壓已達到控制的目標，而有 70% 的患者被認為其站立時血壓在良好的控制之下。

### Guanadrel 和 Guanethidine 的比較

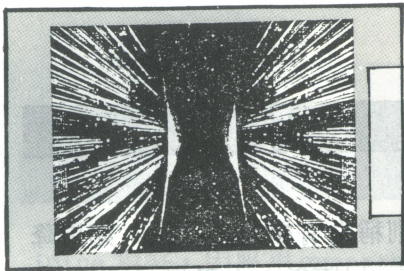
Bloomfield 和 Cangiano 應用修正的雙重盲法比較 guanadrel 和 guanethidine，對象是 40 年齡 30 歲至 71 歲的患者，其中 34 名女性，6 名男性。給予 guanadrel 17 週平均每天 30~40 mg 劑量，而 guanethidine 則每天平均給予 10~200 mg 的劑量 14 週。如果平均血壓降低 20 mm Hg 以

上甚至達到正常血壓則稱之有極好之效果，如果降壓 10 以上，20 mm Hg 以下稱之有良好效果；10 mm Hg 以下稱低效果，guanadrel 使 12 個 (60%) 的患者仰臥血壓和 15 個 (75%) 直立血壓達到極好和良好效果的範圍，而 guanethidine 使 11 個 (55%) 患者仰臥血壓和 14 個 (70%) 患者，直立時血壓達到極好至良好的效果。

在 12 個罹有由中度至嚴重的自發性高血壓患者中，Chrysant 和 Frohlich 用一種修正的雙重盲檢法 (double-blind technique) 比較 guanadrel 及 guanethidine 的抗高血壓作用。他們的患者血壓在仰臥狀態時皆高過 151/99 mm Hg，且都服用利尿劑，年齡由 37 到 60 歲，其中有 10 個為男性，二藥最初與最大的藥量各為 20 mg 及 400 mg/day。治療目標是仰臥或站立狀況下有一者能將動脈壓降至 150/95 mm Hg，甚至更小。Guanethidine 將所有病患研究的血壓降低了些。七位病患中的四位的仰臥血壓達到此定期目標，而七位中則有五位的直立血壓如此。Guanethidine 的平均劑量是 90 mg/day，而 guanadrel，五位患者中的一位的仰臥血壓至少降至 150/90 mm Hg，三位的直立血壓達到要求的臨床目標。Guanadrel 每天的平均劑量為 72 mg，結果顯示兩種藥都能各別地降低中度至嚴重性的高血壓；相對效果的比較已被少數的實驗者所排除。(已因實驗對象數目小而排除)

Hannsson 等人比較過 guanadrel 和 guanethidine 的單盲檢示，經由以 13 個每天服用 2 次 50 mg，Chlorothiazide 的嚴重性高血壓患者為對象的研究。在六個星期的兩個階段裏，患者隨機地接受 guanadrel 或 guanethidine 加上 Chlorothiazide 兩個藥物處理階段中，間隔一段兩星期的安慰劑沖失，在這段期間內，只服用 chlorothiazide 與安慰劑相較，除了 guanethidine 對下午的血壓值不具意義 (此處言不具意義又與接受安慰劑不同) 之外，兩種抗高血壓藥物在降低直立及仰臥狀態下血壓的效果類似並有其統計學上的意義。此結果指出在控制整天的血壓上 guanadrel 要比 guaneth-





## 副作用

Guanadrel 大部分的副作用可以由不會進入中樞神經系統的節後交感神經的抑制劑來預測。有限數目的病患研究及研究計劃中的變異排除了副作用的頻率及嚴重性的考證。Dunn 與 Dunlap 提出多重中心開放標識，描出 guanadrel 副作用的聯合圖表。副作用藉問卷調查的途徑給于評價，此調查超過 12 週，並對 199 名門診病患進行臨床訪視。不良作用促使 13 名病患 (6.5%) 退出了實驗，但僅有七名 (3.5%) 相信其副作用與藥物有關。在整個研究過程中，對暈厥、腹瀉及性機能不佳之平均頻率的比較時，在零星期所得報告顯示 guanadrel 的使用沒有大的或根本沒有增加，而帶睡意的倦怠感在研究過程中並無顯著性的增加。實驗者發現處理輕度至中度高血壓所需的 guanadrel 最低劑量副作用，尤其是清晨的高血壓、腹瀉及性機能不良並不經常發生。然而，細部的數值並未被顯示。實驗者指出，患者高血壓愈嚴重便需較大的劑量 guanadrel，便有較高頻率與較嚴重性的副作用。

當 guanadrel 與 guanethidine 或 methyldopa 做比較時，副作用經驗的分析提供了一個重要的參考。Nugent 等人以 547 名患者為對象，作 guanadrel 及 methyldopa 的比較，以問卷評估副作用，就兩年的結果提出報告。要求患者對中樞神經系統、心臟呼吸系統、胃腸系統、肌肉骨骼系統及泌尿系統的 34 個症狀的嚴重性做評估，以 0 到 4 為標準 (0 表無症狀，1 表輕度的，2 表緩和的，3 表嚴重，4 表無法忍受。) 副作用數字的計算當

作頻率 (百分率) 乘嚴重度 (0 到 4)。數字者單獨服用利尿劑時進行計算，而這些數值隨後臨床訪視中所得數字扣除掉，以其差值度引發的效力。先前實驗中副作用嚴重度的改變為預期病人在服用 guanadrel 或 methyldopa 生的結果，將其列在 Figure 2 中，methyldopa 比 guanadrel 更使人昏昏欲睡，而服用的患者睡眠保持度也比 guanadrel 的病患更高 ( $P < .05$ )，甚至接受兩年的治療後亦然。至於直立性昏瀉，射精不能，性慾不正常改變和嚴重度並無顯著差別。Methyldopa 多少有較高的陽萎影響，其值差在統計學上僅僅接近有意義的範圍而 ( $P = 0.059$ )。這兩類藥，在直立性低血壓的症狀並沒有不同，而病人服用 guanadrel 時直立性收縮壓降低較多，但心臟舒張壓則否。其它

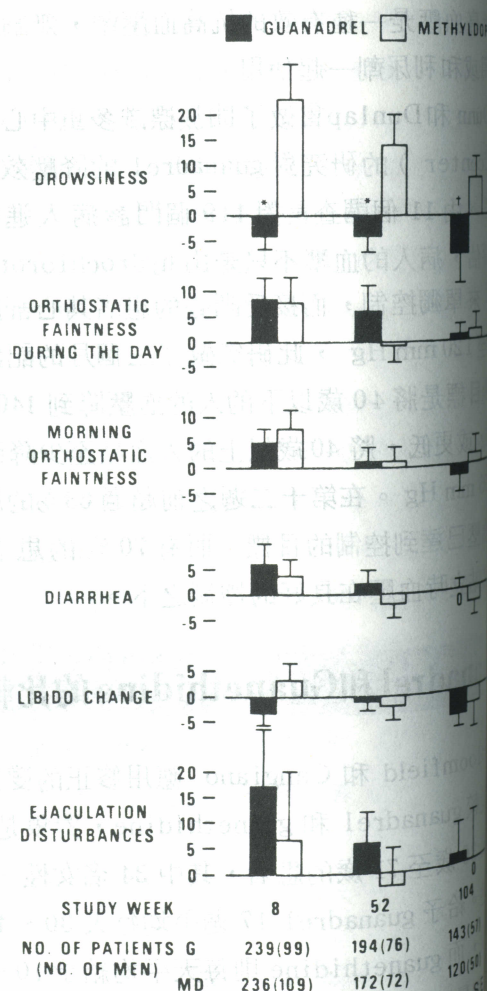


Figure 2. Mean changes in side effect scores from those calculated pretrial. \*  $p < .01$ , +  $p < 0.5$

Table 4. Frequency of Side Effects in 199 Patients (Percent of Patients Affected)<sup>10</sup>

| Side Effect                     | Week 0 | Week 12 | Average |
|---------------------------------|--------|---------|---------|
| Morning orthostatic hypotension | 10.1   | 2.4     | 7.5     |
| Other hypotension               | 6.6    | 7.3     | 9.0     |
| Diarrhea                        | 3.0    | 3.7     | 5.4     |
| Drowsiness                      | 8.1    | 3.7     | 9.0     |
| Fatigue                         | 22.2   | 23.0    | 23.0    |
| Sexual impairment in men        | 2.3    | 6.0     | 5.6     |





在服用這兩類藥物時並沒有什麼不同，有 32 名服用 guanadrel 的患者和 32 名服用 methyl dopa 的患者因為副作用的關係而停止服用（見 table 5）。兩種藥促使受試者退出試驗的副作用其種類和頻率大致相似。

因為在 4 個發表比較中，患者數目太小，所以 guanadrel 和 guanethidine 所引起的副作用是難以比較的。而由 Bloomfield 和 Cangiano 所處理的 40 個患者中之此二種藥物的修正雙重盲檢法比較得知，guanethidine 所引起的虛弱、暈眩、腹瀉之頻率較高。實驗中有 6 個男性患者，服用 guanethidine 之三個中有兩個無法射精，而服用 guanadrel 之三個則全無此現象。在 single-blind crossover, Hanosson 和 Pascual 藉著對 13 個高血壓患者做問卷調查來評估 guanadrel 和 guanethidine 之副作用。報怨者之總數，guanadrel 是 70，guanethidine 是 93，安慰劑是 67。服用 guanadrel 有 5 個暈眩報怨數，服用 guanethidine 者有 12 個，而服用安慰劑者有 7 個。在各別服用 guanadrel、guanethidine、和安慰劑後，分別有 3、6、2 個腹瀉報怨數。有 10 個射精不能報怨數，在服用 guanadrel 和 guanethidine 後，服用安慰劑者，則有 8 個。在 8 個患者上，比較 guanadrel 和 guanethidine 之血液動力，Pascual 和 Julius 發現服用 guanethidine 者，大部分都是早晨發生暈眩，而與服藥時間無關，另一方面服用 guanadrel 者，則在服用後便發生暈眩。Chry-

sant 和 Frohlich 供給 12 位高血壓患者 guanadrel 或 guanethidine，得知所產生之不良作用數值相似。在服用 guanethidine 之 7 個患者中，有 19 個不良作用之報怨數，此不良作用包括站立性低血壓、肌肉虛弱、腹瀉、射精不能、鼻充血、夜溲症、腿痙攣。服用 guanadrel 之患者則無站立性低血壓、鼻充血、射精不能之報怨數。

動物實驗顯示三環抗憂鬱劑會干擾 guanadrel 之 uptake。但這臨床意義尚未被證明。沒有其他藥物之交互作用曾被報導。

## 結論

Guanadrel 是新引進的抗高血壓 guanidine 之一種衍生物，而其作用亦類似於 guanidine。本藥和 guanidine 最重要的相異處在於它有一致的生物利用率和接近 12 小時的排除半生期，而 guanethidine 則需要 5 天。開放標識試驗顯示了當它和利尿劑合併使用時是一種有效的輕度到中度高血壓治療劑，使用 guanadrel 會遭遇的副作用可由末梢作用，節後神經、交感神經阻斷劑來預知，如直立性昏暈、腹瀉和性機能不良都可能發生，目前受試的患者數目很少，這些副作用便似乎較稀少而不像 guanethidine 有的副作用那麼麻煩。本藥劑量不容易進入中樞神經系統，因此對中樞神經系統的副作用，還未遇見過。Guanadrel 之中間物質排除之半生期使它容易進行劑量滴定，並且可以一天有一次或兩次的劑量，而其對血清酯質和腎活素量的影響則尚未知，目前還沒有有關對組織毒性的報告。

血液力學的研究顯示了 guanadrel，由減低系統血管阻力伴隨著對心輸出量的少許的影響，而達到降低血壓的目的。至於 guanadrel 是否有導致人類血管閉塞疾病或心充血困難的作用，目前為止還沒有評估，雖然並沒有直接和 clonidine, prazosin 或其它  $\alpha$ -腎上腺阻斷劑比較，但從可利用的數據顯示 guanadrel 可以提供為其它第二階段抗高壓劑以外的一理智的選擇藥物。

Table 5. Frequency of Side Effects Given as Reasons for Discontinuation Through Week 104<sup>15</sup>

|                                        | 276 Patients<br>Treated with<br>Guanadrel<br>(Percent) | 271 Patients<br>Treated with<br>Methyl dopa<br>(Percent) |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Orthostatic faintness                  | 2.2                                                    | 0.7                                                      |
| Faintness                              | 1.5                                                    | 0.4                                                      |
| Impotence                              | 1.1                                                    | 1.8                                                      |
| Decreased libido                       | 0.4                                                    | 0.4                                                      |
| Diarrhea                               | 0.4                                                    | 0.7                                                      |
| Drowsiness                             | 0.4                                                    | 1.5                                                      |
| Retrograde ejaculation                 | 0.4                                                    | 0                                                        |
| Fever                                  | 0                                                      | 0.7                                                      |
| Increasing liver enzyme concentrations | 0                                                      | 0.4                                                      |
| Other*                                 | 4.8                                                    | 5.1                                                      |

\*Difficulties in concentrating, fatigue, aching limbs, gas pain, nausea, dizziness, weakness, nervousness.