

Pyridine-sulfonylurea계 Loop 이뇨제인 Torasemide에 대하여

한국임상약학회 편집실

자료제공: 한국로슈

Introduction

대부분의 이뇨제는 주로 Henle's loop의 두꺼운 상행각 (loop 이뇨제) 또는 근위세뇨관 또는 원위세뇨관 (thiazide 이뇨제)에 작용한다. Loop 이뇨제는 간경화 및 중증의 만성 신부전과 관련된 부종을 경감하기 위한 급성 치료 그리고 울혈성 심부전 환자의 급·만성 피로에 사용된다.

Torasemide는 최초의 pyridine-sulfonylurea계 loop 이뇨제로서 경구 및 정주가 모두 가능하다.

Chemistry

Torasemide (분자량 348.43)는 4-amino-3-pyridine-sulfonylurea의 유도체이고, 기존에 사용되오던 loop 이

뇨제는 4-chloro-N-furfuryl-t-sulfamoylanthranilic acid, Bumetamide는 3-(butylamino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoic acid이다. 이들 약물의 화학구조는 Fig. 1과 같다.

Pharmacology

동물실험에서 Torasemide는 헨레고리의 두꺼운 상행각에 작용하여 luminal cell membrane에 존재하는 $\text{Na}^{+2}\text{Cl}^{-}\text{K}^{+}$ 수송계를 차단함이 입증되었다. 임상 약리학 실험에서는 인체에서도 동일한 작용지점이 확인되었으나 근위세뇨관과 같은 네프론의 다른 부위에서의 작용은 밝혀지지 않았다. Torasemide는 이뇨, 나트륨 배설, 그리고 염소이온 배설 작용을 보이지만, 사구체 여과율, 신혈류 또는 산-염기 평형을 유의하게 변화시키지는 않는다. Torasemide가 근위 세뇨관에 대한 효과가 적기 때문에 Furosemide와 비교시 칼륨배설이 적은 것으로 추측되나 다른 연구에서 차이를 보이지 않았다.

정상인에서 나트륨 배설이 기저치를 초과하려면 일단 이 역치에 도달하면, 노나트륨 배설이 급격히 증가하며 치료범위 내에서, 신나트륨과 Torasemide 배설물 간에 뚜렷한 로그선형 관계를 보인다.

Torasemide의 항고혈압 작용기전에 대해서는 총말초혈관저항을 감소시키는 약물의 작용의 결과라는 보고도 있으나 다른 이뇨제와 마찬가지로 명확히 밝혀지는 않았다.

Pharmacokinetics

건강인에게 경구투여시 Torasemide는 잘 흡수된다(약 80%). 간경화증 환자에게 10 mg 경구투여시 그리고 환자에게 20-200 mg 경구투여시에 생체이용률은 거의 100%이었다. 노인대상자에서의 평균 생체이용률은 약 76%로 청장년 대상자에서와 동일하며 이는 연령이 Torasemide 흡수에 영향을 주지않음을 시사한다. 생체이용률이 높기 때문에 경구 및 정주 용량은 일반적으로 동일 효과를 나타낸다. 음식물은 Torasemide의 흡수 또는 혈액학적 작용을 변화시키지 않는다.

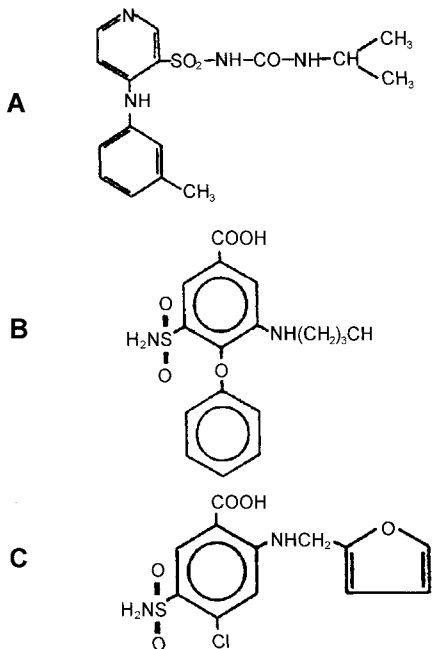


Fig. 1. Graphic structures of torsemide (A), furosemide (B), and bumetanide (C)

Table 1. Pharmacokinetic data of torasemide in healthy subjects^{9,13)}

Parameter	Data ^a
Bioavailability (%)	78-92
Plasma protein binding (%)	97-99
V _d (L)	11.7±3.5
Clearance (%)	
renal	20
hepatic	80
Oral (10-mg dose)	
AUC (h×μg/mL)	3.7±1.7
C _{max} (mg/mL)	1.27±0.13
t _{max} (h)	0.86±0.18
Intravenous (10-mg dose)	
AUC (h×mg/mL)	4.5±2.2
t _{1/2β} (h)	3.6±1.9
Cl _{tot} (mL/s)	0.72±0.23
Cl _{ren} (mL/s)	0.11±0.04

AUC=area under the curve; Cl_{ren}=renal clearance; Cl_{tot}=total clearance; C_{max}=peak plasma concentration; t_{1/2β}=elimination half-life; t_{max}=time, ^aMean±standard deviation.

최고혈장농도 도달시간 (T_{max})은 약 1시간 정도이며 10 mg 경구 투여후 최고혈장농도 (C_{max})는 약 1.3 μg/mL이다. 건강한 대상자에 대한 Torasemide 5-20 mg 정주 투여, 그리고 2.5-40 mg 경구투여시 약동력학은 용량의존적이다. 건강한 대상자에서 Torasemide를 경구 또는 정주 투여후 이뇨작용은 6-8시간동안 지속된다. Furosemide 투여시 이뇨작용은 약 2-3시간 되는데 비해 Torasemide의 혈장배설반감기 (T_{1/2β})는 약 3.5시간이며 97-99%가 혈장단백과 결합한다. 경구 및 정주 투여후 Torasemide는 간에 의해 상당량이 대사되며 약 20%만이 신장으로 미변화된 상태로 배설된다.

인체에서 1개의 주 대사체 (M₂) 및 2개의 기타 대사체 (M₁ 및 M₃)로 대사되며 이들 모두 뇨로 배설된다. M₃의 이뇨작용은 Torasemide와 유사하며 M₁은 약 10%이며 M₂는 이뇨작용이 없다.

보상되지 않는 CHF 환자의 경우 간 및 신배설이 감소되며 이는 아마도 간출혈 및 신혈류 저하 때문일 것으로 추측된다. CHF 환자에서의 Torasemide의 총청소율은 건강인의 약 50%이며 혈장반감기 및 AUC는 이와 비례적으로 증가된다. 다른 이뇨제와 마찬가지로 신장배설이 감소된 환자에서 투여량중 적은 용량이 작용지점에 전달되므로 정상인보다 CHF 환자는 나트륨 배설이 감소된다.

Furosemide는 생체이용률의 변화폭이 크므로, Torasemide 10 mg, Furosemide 20-40 mg, Bumetamide

1 mg이 동등하다고 생각된다. 모든 적응증에서의 Torasemide의 투여횟수는 1일 1회이며 고용량 투여시 1일 2회일 수 있다. Torasemide의 약동력학적 데이터를 Table 1에 나타내었다.

Clinical Experiences

울혈성 심부전 (CHF)

CHF 환자를 대상으로 이중맹검, 무작위, Furosemide 비교시험한 결과 Torasemide 10 및 20 mg 경구투여시 투여후 첫 4시간동안 Furosemide 40 mg과 유사한 나트륨 배설을 보였다. Hariman 등의 이중맹검 연구에서 New York Heart Association (NYHA) Class III 및 IV 환자에게 Torasemide 5, 10 또는 20 mg 또는 Furosemide 40 mg을 단회 정주투여한 결과 투여전과 비교시의 24시간 분획 및 총나트륨 배설 변화는 Torasemide 20 mg 및 Furosemide 40 mg 군에서 유의성이 있었다(p>0.001). 24시간 뇨량의 변화는 Torasemide 10 mg 군 (p<0.01) 및 20 mg군 (p<0.01), 그리고 Furosemide 40 mg 군에서 유의했다 (p<0.001). Parcarson 등의 연구에서는 NYHA class II 및 III 환자에게 Torasemide 5, 10, 또는 20 mg 또는 위약을 7일간 매일 경구투여한 결과 Torasemide 20 mg만이 위약에 비해 24시간 총나트륨 배설의 유의한 증가를 보였다 (p<0.001).

한 연구에서는 16명의 CHF 환자에 대해 Torasemide 50, 100 그리고 200 mg을 경구 투여한 결과 보상된 NYHA class II 또는 III에서 50 mg이 ceiling dose로 결정되었다.

CHF 환자에 대해 Torasemide를 28-42일간 투여한 3 가지 연구에서 Torasemide는 체중감소에 효과적이었다. 투여 7일후 체중이 감소되었고 투여가 계속됨에 따라 현저히 체중이 감소되었다. 때로 체중감소가 현저하여 4-6 주 이내에 3 kg을 초과한 경우도 있었다. 이들 연구는 이뇨제로서의 Torasemide의 효과의 증거를 제고하며 체중감소가 투여지속으로 유지될 수도 있음을 시사한다.

CHF 환자에 대한 연구에서 다양한 울혈의 증상 및 증후를 측정하였다. Patterson 등은 Torasemide 20 mg 경구투여시 위약에 비해 부종이 유의하게 감소되지 않았음에도 불구하고, Torasemide 5 및 10 mg 경구투여 7일후 부종이 감소되었음을 발견했다.²¹⁾ Goebel에 의한 연구에서 6주후 부종정도, 심장크기, 그리고 폐울혈이 감소되었다. 부종정도와 폐울혈에 대해서 Torasemide 20 mg 1일 1회 경구투여는 Torasemide 10 mg 경구 또는 Furosemide 40 mg 경구 1일 1회

투여보다 더 효과적이었다.²⁵⁾

CHF에 기인한 부종치료를 위해 Torasemide를 1일 5-20 mg을 1년동안 경구투여하였다.^{26,27)} 이뇨제에 의존적인 CHF 환자에 대한 장기간의 무작위, 이중 맹검 연구에서 119명의 환자가 Furosemide를 전투약 받았고 (4주이상 40 mg/d 경구) 그 후 무작위 선정에 의해 48주간 Torasemide 5 또는 10 mg을 경구투여 받았다. 첫 2주간 Torasemide 1일 용량은 필요시 1회 2배로 증량하였다. 양투여군에 대해 치료 3 및 6개월후 체중을 Furosemide 투여개시시와 비교한 결과 각각 평균감소는 1.4와 1.6 kg이었다. 1년째에 평균체중은 Furosemide 투여개시시에 비해 Torasemide 5 mg 및 10 mg군에서 유사했다.²⁶⁾

고혈압 (Hypertension)

비교연구를 통해 위약 및 thiazides에 비해 Torasemide 단독요법의 항고혈압 효과가 확인되었으나 현재의 데이터는 정도 내지 중등도 고혈압의 조절에 있어서 Furosemide와 같은 오래된 loop 이뇨제가 thiazides 이뇨제보다 덜 효과적임을 시사한다.⁵⁶⁻⁶⁰⁾

1일 Torasemide 2.5 mg를 12주간 투여는 정도 내지 중등도의 본태성 고혈압 환자 41명중 76%에서 확장기 혈압을 정상화하였고 (DBP<90 mmHg) Hydrochlorothiazide 25 mg 및 Triamterene 50 mg을 1일 1회 병용투여 받은 환자 43명은 정상화율 72%와 비교되었다.⁶⁰⁾ 1일 Torasemide 2.5 mg을 10주간 투여받은 정도 내지 중등도의 본태성 고혈압환자 72명의 60%가 DBP<90 mmHg로 감소한 반면 Hydrochlorothiazide 50 mg과 Amiloride 5 mg을 투여받은 군은 82%에서 감소를 나타내었다.

Adverse Reactions

Torasemide에 의해 보고된 심장이외의 부작용은 일반적으로 일시적이었다. 약물관련성이 있는 것으로 판정된 가장 빈번한 부작용으로는 두통, 현기증 및 약물관련성을 완전히 배제할 수 없었던 부작용을 임상연구에서 보고된 심전도 이상으로 심방세동 및 심실빈맥이 있었다. 위약과 비교시의 부작용의 발현율은 Table 2에 나타나 있다.

다른 loop 이뇨제를 빠른 속도로 정주후 및 Torasemide 경구투여후 이명 및 모발손실(보통 가역적)이 관찰되었다.⁵⁾ Torasemide 고용량 (20 mg/kg)을 사용한 동물실험에서 이독성 (ototoxicity)이 관찰되었다.²⁹⁾

Table 2. Adverse events reported in US placebo-controlled studies⁵⁾

Adverse event	Occurrence (%)	
	Torasemide (n=564)	Placebo (n=274)
Headache	7.3	9.1
Dizziness	3.2	4.0
Rhinitis	2.8	2.2
Asthenia	2.0	1.5
Diarrhea	2.0	1.1
ECG abnormality	2.0	0.4
Cough increase	2.0	1.5
Constipation	1.8	0.7
Nausea	1.8	0.4
Arthralgia	1.8	0.7
Dyspepsia	1.6	0.7
Sore throat	1.6	1.5
Myalgia	1.6	0.4
Chest pain	1.2	1.8
Insomnia	1.2	1.1
Edema	1.1	0.4
Nervousness	1.1	0.7

ECG=electrocardiogram

Drug Interactions

고혈압환자에 Torasemide와 베타-차단제, ACE저해제, 및 칼슘채널길항제와 함께 투여하고 CHF 환자에 Torasemide와 디기탈리스 배당체, ACE저해제 및 organic nitrates와 함께 투여한 결과 투여량 조절을 필요로 하지 않았다.

Torasemide는 Glyburide 또는 Warfarin의 단백결합, 또는 Digoxin의 약물동력학에 영향을 주지 않는다.

Torasemide의 나트륨 배설작용은 Indomethacin의 병용투여에 의해 부분적으로 저해된다.³⁰⁾ 이 작용은 식이적 나트륨 제한 (<50 mmol/d) 조건하에서는 Torasemide에 의해 나타났으나 정상적인 나트륨 섭취 (150 mEq/d)에서는 나타나지 않았다.

Torasemide의 약물동력학 프로필 및 이뇨작용은 Cimetidine에 의해 변화되지 않았다.³¹⁾ Torasemide와 Cholestyramine의 병용투여는 인체에 대해 실험되지는 않았으나 동물실험에서 Cholestyramine과 병용투여시 Torasemide의 경구흡수를 감소시켰다.⁵⁾ Probenecid의 병용투여는 근위세뇨 Torasemide의 경구흡수를 감소시켰다.⁵⁾ Probenecid의 병용투여는 근위세뇨관으로의 Torasemide의 분비를 감소시켜 Torasemide의 이뇨작용을 감소시켰다.¹⁵⁾

다른 이뇨제는 Lithium의 신장배설을 감소시키므로 Lithium의 독성을 증가시킬 수 있기 때문에 병용투여 시 주의를 요한다. 그러나 Lithium과 Torasemide의 병용투여에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

다른 이뇨제는 aminoglycoside계 항생제 및 Ethacrynic acid의 이독성 가능성을 특히 신기능 부전시 증가시킬 수 있다고 보고되었다. Torasemide와 이들간의 잠재적인 상호작용에 대해서도 실험된 바 없다.

Dosage and Administration

Torasemide는 생체이용률이 높기 때문에 경구 및 정

주 용량이 동등하므로 환자들은 용량 변화없이 정주와 경구제간의 교환투여가 가능하다. Torasemide 정제는 식후 어느때라도 투여가능하며 노인환자에 있어서 특별한 용량조절을 필요로 하지 않는다.

CHF 환자의 경우 10-20 mg 1일 1회로 시작하고 신부전증 환자의 경우 20 mg 1일 1회로 시작하여 점차 증량하는 것이 추천된다. 하루 200 mg 이상의 용량에 대해서는 연구된 바 없다. 고혈압의 경우 5 mg 하루 1회로 시작하여 하루 10 mg까지 증량하며 간경화증에 경우 5-10 mg 하루 1회로 시작하여 점차 증량한다.

Torasemide는 이뇨작용이 6-8시간까지 지속되는 효과적인 loop 이뇨제이다. 이 약의 적응증은 CHF에 기인한 부종 및 본태성 고혈압이다.