



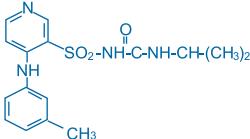
利尿劑 妥速適® Torsix®

TUT5 衛署藥製字第049816號
TUT 衛署藥製字第049814號
TUT2 衛署藥製字第049815號

5毫克
錠 10毫克
錠 20毫克
5mg
10mg
Tablets 20mg

【概述】

Torsix(torsemide)為Pyridine-sulfonylurea類利尿劑，化學名稱爲1-isopropyl-3-[4-m-toluidino-3-pyridyl]sulfonil urea。Torsemide之構造式如下：



分子式： $C_{16}H_{20}N_4O_3S$

分子量：348.43

【成分】

Torsix® Tablets 5mg 每錠含Torsemide 5mg
Torsix® Tablets 10mg 每錠含Torsemide 10mg
Torsix® Tablets 20mg 每錠含Torsemide 20mg

【賦形劑】

Microcrystalline Cellulose、Polyvinylpyrrolidone、Lactose、Sodium Starch Glycolate、Magnesium Stearate、Colloidal Silicon Dioxide。

【臨床藥理學】依文獻刊載

在動物試驗中發現，Torsemide主作用在抑制亨利氏環厚上行支管腔內膜上之Na⁺/K⁺ATP酶。在人體臨床藥理試驗中亦證實相同的作用機制，而Torsemide是否影響腎臟其它部分，現仍無法證實。利尿活性與Torsemide排泄於尿中比例相較於Torsemide於血中之濃度，更加關係密切。

Torsemide會增加尿中鈉離子、氯離子及水份的排出率，但不影響腎絲球過濾率、腎血流速率及酸鹼平衡。

【藥物力學及代謝】

Torsemide口服吸收之生物半衰期約80%（90%信賴區間：75%~89%）。少數經由首渡代謝效應而吸收，並於口服1小時內可達最高血中濃度(C_{max})。使用劑量在2.5mg~200mg之間時，Torsemide之最高血中濃度(C_{max})及血漿清濃度-時間曲線面積(AUC)會與使用之劑量呈比例關係。Torsemide與食物併服會延遲30分鐘才達最高血中濃度(C_{max})，但整體生體可用率與利尿活性不會因此改變。腎功能或肝功能障礙不會影響Torsemide之吸收率。

正常成年人或輕~中度腎衰竭、心衰竭患者，Torsemide於體內之分佈體積爲12~15L；而在肝腫大患者之體內分佈體積則約爲其兩倍。

正常人使用Torsemide其排泄半衰期約3.5小時。Torsemide自循環中清除主要是經由肝臟代謝（總廓清率約80%）與排泄至尿液中（正常腎功能患者總廓清率約20%）。在人體中，Torsemide主要代謝物爲不具活性之碳酸鹽類衍生物，但有2個較少量的代謝物具有利尿的活性，不過，實際上Torsemide一經代謝後就會終止其活性。

Torsemide之蛋白結合率超過99%，僅極少量藉由腎絲球過濾作用進入腎小管中。大多自腎臟清除的Torsemide，主要藉由近端腎小管主動分泌而進入腎小管尿液。

代償機能不全之鬱血性心衰竭患者，其肝、腎廓清率都會減少，可能與肝臟血及腎血流減少有關，總廓清率約爲健康受試者之50%。同時，其血漿半衰期及AUC亦相對性增加。由於腎廓清率之減少，會有極少量Torsemide傳送到管腔內之作用部位，故鬱血性心衰竭患者和健康受試者比較下，出現低鈉的情形。

在腎衰竭患者，Torsemide的腎廓清率會大幅減少，但血漿廓清率則無明顯改變。有極少量的Torsemide作用到管腔內；並且，當投予任何劑量利尿劑時，其尿液中排鈉情形亦會減少。腎衰竭患者投予高劑量的Torsemide仍會發揮利尿的藥理作用。腎功能不全患者，在其肝臟正常代謝性排泄情況下，血漿中總廓清率及排泄半衰期仍維持正常。

肝腹水患者，其分佈體積、血漿半衰期、及腎廓清率都會增加，但總廓清率不會改變。

在健康老年人受試者，Torsemide的藥物動力學參數與年輕受試者相似，但腎廓清率減少，這是因爲腎功能會隨著年齡增加而逐漸衰退。不過，Torsemide血漿中總廓清率、及排泄半衰期並無改變。

【臨床反應】

Torsemide口服與，1小時內即發揮利尿效果，並於1~2小時達最高血中濃度。Torsemide不論使用任何投與途徑，利尿作用可持續6~8小時。單劑量投與Torsemide 2.5~20mg於健康受試者，發現鈉排泄與投與劑量呈線性關係。當單劑量投與Torsemide 2.5~10mg，其鉀排泄量的增加是可忽略的；單劑量投與Torsemide 20mg時，鈉排泄量亦僅稍微增加(5~15mEq)。

【藥物力學及代謝】

以美國紐約心臟學會第II~IV級鬱血性心衰竭患者進行之研究，接受10~20mg/day Torsemide的患者，和使用安慰劑的患者比較下，可有效減低體重及水腫的症狀。

【非無尿性腎衰竭(Nonanuric renal failure)】

給與非無尿性腎衰竭患者單一劑量的Torsemide (20~200mg)後發現，水份及鈉排泄量皆呈明顯地增加。嚴重到需接受血液透析之非無尿性腎衰竭患者，長期給予Torsemide 200mg/day發現並不改變其體內水份滯留的狀態。當急性腎衰竭患者接受520~1200mg Torsemide治療，其中19%患者出現發作(seizures)情形。在此共96位試驗患者的研究中，接受Torsemide治療，6/32出現發作的情形；接受同等高劑量furosemide治療者，6/32出現發作情形；接受安慰劑者，1/32出現發作情形。

【肝硬化】

因肝硬化引起之水腫或腹水患者，同時投與aldosterone阻斷劑的情況下，Torsemide亦會增加鈉及水份排出量。相較於健康受試者，肝硬化患者接受Torsemide治療，其尿中鈉排泄量要比Torsemide排泄量相對的比較低，這可能是因爲門脈高壓及腹水而造成高醛固酮血症(Hyperaldosteronism)及造成鈉滯留所致。不過由於肝硬化患者的Torsemide之腎廓清率增加，會將上述的情形中和，因此，整體而言，使用Torsemide肝硬化患者之鈉排泄量和健康受試者並無兩樣。對於肝

臟疾病患者，至今尚無適當與設計優良的臨床研究報告來支持肝臟疾患者可長期使用任何利尿劑。

【原發性高血壓】

每天一次給與原發性高血壓患者Torsemide 5~10mg，降壓效果於4至週後可達最大效應，甚至還有可能持續增加至12週。仰臥及站立的收縮壓/舒張壓皆會下降。沒有明顯的姿勢性低血壓效應，而且Torsemide血中濃度達尖峰或谷底時，降低血壓的效果之差異有限。和其它的利尿劑一樣，Torsemide的降血壓效果，在黑色人種(低腎素族群)比在非黑色人種來得好。

Torsemide開始使用後，尿中鈉排泄量至少一週內會持續增加。長期使用則因每日飲食中含鈉和鈉流失漸漸達到平衡。若於治療期間，突然停用Torsemide，則會在停用數天後患者的血壓會回復至未接受Torsemide治療前的血壓值，而且不會超過此數值。

Torsemide與β-阻斷劑，ACE抑制劑及鈣離子阻斷劑併用，尚無不良之交互作用報告，同時亦無特別調整Torsemide劑量之必要。

【適應症】

治療鬱血性心臟衰竭、腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀，高血壓。

【用法用量】

1. 一般情況：

- (1) 只要方便Torsemide並不限定在餐前或餐後服用。
- (2) 老年患者毋需特別調整劑量。
- (3) 由於Torsemide之高生物可用率，口服及靜脈注射的治療劑量皆相等，故患者可就這兩種給藥方式互相交換而不必改變劑量。

2. 鬱血性心臟衰竭：一般起始劑量爲每日一次，每次10mg或20mg。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過200mg之劑量尚無足夠研究支持使用。

3. 慢性腎衰竭：一般起始劑量爲每日一次，每次20mg。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過200mg之劑量尚無足夠研究支持使用。

4. 肝硬化：一般起始劑量爲每日一次，每次5mg或10mg，並且和aldosterone拮抗劑或保鉀利尿劑併用。如果利尿效果不佳，劑量可以大約雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過40mg之劑量尚無足夠研究支持使用。

5. 高血壓：一般起始劑量爲每日一次，每次5mg，若於4至6週內無法有效降低血壓，則劑量增爲每日一次，每次10mg。若10mg之劑量仍無效，則需於治療藥物中加入其他降血壓藥物。

本藥須由醫師處方使用。

【禁忌】

1. 對Torsemide或sulfonyleureas過敏之患者。

【警語】

肝硬化及肝腹水：Torsemide需謹慎使用於肝硬化及肝腹水患者，因體內水份及電解質突然改變，有可能造成肝昏迷。最好在住院期間開始使用（其它利尿劑亦同）。為了預防低血鉀及代謝性鹼中毒，Torsemide可與aldosterone阻斷劑或保鉀利尿劑併合使用。

耳毒性：耳鳴及聽覺喪失（通常是可逆的）可能在快速靜脈注射其它亨利氏環利尿劑及口服Torsemide後出現；但研究人員現仍無法確定之間是否有絕對的相關連性。動物試驗中，曾發現高血中濃度Torsemide會誘發耳毒性。

血液積聚及電解質排空：當患者接受利尿劑治療時，須謹慎評估患者是否出現電解質不平衡、低容積血症(Hypovolemia)或腎前氮血症(Prerenal azotemia)。及合併一或二種以上之下述症狀：口乾口渴、虛弱、昏睡、嗜睡、肌肉疼痛或抽筋、肌肉疲累、低血壓、少尿、心搏過速、暈厥及噁吐。過度的利尿作用可能導致患者脫水、血漿容積減少及老年人的血管栓塞。當患者體內出現水分及電解質不平衡、低容積血症或腎前氮血症，由以下之實驗室數據可測得，包括：高(低)血鉀、高(低)血氯、高(低)血鉀、酸鹼不平衡，及血中尿素氮(BUN)增加。當發生上述症狀時，建議將Torsemide停用，直到情況改善為止；在停用後，若要再重新使用Torsemide，建議以低劑量為起始之使用劑量。

在一項臨床試驗中，給予患者5mg或10mg/day Torsemide以降低血壓。在連續使用6週後，平均血清中鉀濃度降低約0.1mEq/L。血清中鉀濃度降低至3.5mEq/L之患者比率，兩組並無差異：Torsemide治療組佔1.5%，安慰劑組佔3%。當患者連續使用1年後，研究人員發現平均血清中鉀濃度並無太大改變。鬱血性心衰竭、肝硬化、腎臟疾病患者使用Torsemide治療，其使用劑量遠高於以Torsemide治療高血壓的使用劑量；相較之下，低血鉀發生比率與所服用的劑量成比例增加。

心血管疾病患者中，尤其是服用毛地黃配體的患者，因利尿劑引起低血鉀，常是造成心律不整的一大危險因子。當患者曾使用利尿劑、口服不適當的電解質、合併使用腎上腺皮質固醇或ACTH，都可能造成低血鉀，而嚴重影響到肝硬化的患者。

當患者接受Torsemide治療，需定期監測血清中鉀濃度以及其他電解質是否有出現異常的情形。

【注意事項】依文獻刊載

實驗數據：

1. 鉀離子：見【警語】。

2. 鈉離子：健康受試者給予單一劑量Torsemide後尿液鈉排泄量增加，不過，在一個4至6週高血壓試驗中發現血液中鈉量稍有增加。另外，在鬱血性心臟衰竭患者之長期試驗中發現，平均1年血鈉下降0.10mg/dL (0.02mmol/L)。在426位患者平均使用11個月後，並無低血鈉之副作用報告。

3. 鈷離子：在4至6週高血壓試驗中發現，經過幾次單劑量投與後，健康受試者的尿液鈷排泄量增加，而血液中鈷量稍有增加。另外，在長期高血壓試驗中發現，平均一年血鈷增加0.03mg/dL (0.01mmol/L)。並且在426位病人平均使用11個月後，有一例低血鈷(1.3mg/dL [0.53mmol/L])副作用發生。針對鬱血性心衰竭患者所做之長期投與Torsemide試驗發現，平均一年之血鈷濃度上升0.2mg/dL (0.08mmol/L)，但這項資料已因許多患者都有服用鎳離子補充劑而無法評估。在一項为期4週，無鎳離子補充劑的試驗發現，給予5mg Torsemide組及給予10mg Torsemide組其血中鎳離子下降至1.7mg/dL (0.7mmol/L)的發生率各爲6%及9%。

4. 血尿素氮、肌酸酐及尿酸：Torsemide引起和劑量相關之小幅增加。在高血壓患者接受10mg Torsemide共6週的試驗中，平均血尿素氮濃度增加1.8mg/dL (0.6mmol/L)，平均血中肌酸酐增加0.05mg/dL (4mmol/L)，而平均血中尿酸增加1.2mg/dL (70mmol/L)。長期治療下則無更進一步之變化，停止治療時，所有變化皆能回復正常。

曾有報導指出，接受Torsemide治療會發生痛風症狀，但比率與服用安胎劑之患者相似。

5. 葡萄糖：在高血壓患者接受每日10mg Torsemide後發現，經過6週的治療，血中葡萄糖濃度增加5.5mg/dL (0.3mmol/L)，繼續治療的這一年內又增加1.8mg/dL (0.1mmol/L)。長期治療糖尿病患者，其平均空腹葡萄糖濃度和基礎數據相差不明顯。曾有高血糖的案例發生，但並不普遍。

6. 血脂：在一項短期控制高血壓試驗中發現，日劑量分別爲5mg，10mg及20mg Torsemide會使血中膽固醇濃度各別增加4, 4及8mg/dL (0.1~0.2mmol/L)，並使血中三酸甘油酯濃度各別增加16, 13及71mg/dL (0.15~0.8mmol/L)。但1年後發現基本的血脂數據則無顯著的改變。

7. 其他：在一項長期針對高血壓患者所作的試驗中發現，Torsemide造成血紅素、血容量及紅血球計數小幅度降低，但對於白血球計數，血小板計數及血中鹼性磷酸酶分別有小幅度增加情形。雖然這些數據具統計上之差異，卻很難有醫學上之推論，因為除了從血中鹼性磷酸酶以外之任何肝酵素測試均無發現任何之改變。

【藥物交互作用】依文獻刊載

1. Torsemide與治療高血壓常用之藥物（包括β-阻斷劑、ACE抑制劑、鈣離子阻斷劑），以及治療鬱血性心臟衰竭之藥物（包括毛地黃配體、ACE抑制劑、及機械硝酸鹽）等合併使用，並未有任何新的或未預期之副作用產生。

2. Torsemide並不影響glyburide或warfarin之蛋白結合，也不影響phenprocoumon（coumarin相關衍生物）之抗凝血作用，或者是digoxin或carvedilol（血管擴張劑 / β-阻斷劑）的藥物動力學。雖然曾有健康受試者發現和spironolactone併用偶有發生腎臟功能受損之案例。

3. 由於Torsemide和salicylates會互相競爭腎小管之分泌作用，因此服用高劑量salicylates患者若再同時服用Torsemide時將可能造成水楊酸中毒。然而，Torsemide與包括aspirin在內的非類固醇消炎劑(NSAID)之可能交互作用雖未研究，但已知非類固醇消炎劑及另一亨利氏環利尿劑(furosemide)併用偶有發生腎臟功能受損之案例。

4. Torsemide和其他利尿劑一樣，其排鈉作用會被indometacin部份抑制。但這項作用對於Torsemide而言僅發生在飲食限鈉在50mEq/day的情形，非發生於正常鈉鹽攝取量(150mEq/day)的情形。

5. Torsemide之藥物動力學及利尿活性並不受到cimetidine或spironolactone所改變。曾有報導記載，併用digoxin會增加50% Torsemide之曲線下面積(AUC)，但不需調整Torsemide之劑量。

6. Torsemide與cholestyramine合併使用之情形並未在人體研究，只限於動物研究，發現cholestyramine會降低口服Torsemide之吸收率。若兩者需合併使用時，最好避免同時服藥。

7. 合併使用probencid會降低Torsemide於遠端腎小管之分泌，因此降低Torsemide之利尿活性。

8. 已知其他利尿劑會降低鋇鹽的腎廓清率，而造成鋇中毒之高危險機率，雖然尚未研究鋇鹽與Torsemide合併使用對鋇鹽之腎廓清率之影響，仍需小心使用。

9. 曾有報告指出，其他利尿劑會增加氨基配體抗生素及ethacrynic acid之毒性，特別在腎功能不全之情況時更是如此。不過，Torsemide與氨基配體及ethacrynic acid之交互作用尚未研究。

10. 由於Torsemide主要經由肝臟CYP2C9代謝，可能會和同樣是經由CYP2C