Torsemide在心衰竭上的應用

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

目前歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 指引建議心衰竭病人使用三種loop diuretics：furosemide, torsemide, bumetanide，可以減少因心衰竭病的住院率，同時改善有醫學徵象的鬱血性心衰竭患者的症狀和運動能力[1]。除此之外，歐洲高血壓學會 (European Society of Hypertension, ESH) guidelines也將torsemide放入高血壓病人伴隨腎功能不佳 (eGFR < 30 mL/min)的治療選項中[1]。本文將介紹torsemide 及相關心衰竭研究結果。

二、作用機轉與藥物動力學

Torsemide為一pyridine-sulfonylurea類的環狀利尿劑 (loop diuretic)，torsemide與furosemide, bumetanide一樣作用在亨利氏管上行支，透過阻斷鈉鉀二氯通道，同時減少鈣鎂的再吸收，使血管中水份相對減少，促使renin的分泌，產生快速而顯著的利尿和排鈉作用 (diuresis and saluresis)[2]。尿量與鈉、氯的排泄量隨著劑量的增加呈線性增加，與furosemide的模式相似，然而torsemide的持續作用時間較長，通常對鉀的排泄影響較小，所以跟furosemide相比，也較不容易產生paradoxical antidiuresis。10-20 mg torsemide的利尿效力 (diuretic potency)約與furosemide 40mg、bumetanide 1mg或piretanide 12mg等效[3]。

Torsemide口服後吸收迅速，在一個小時內即可達到血漿濃度峰值 (peak)，torsemide的血漿濃度和血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC) 均與劑量呈線性相關，torsemide的全身生體可用率 (bioavailability) 為76%-92%。Torsemide的單次靜脈給藥後分佈體積為0.14-0.19 L/kg，血漿蛋白結合率約97%-99%[3]。

Torsemide的代謝和排除 (metabolism and elimination) 主要經由肝臟的生物轉化作用 (biotransformation)，排泄 (excretion) 由腎臟和非腎臟排泄，其主要代謝物有三種，分別為：M1、M3和M5，在人體中，M1代謝物的效力為torsemide的十分之一，M3代謝物與torsemide的效力相當，而M5代謝物無活性，torsemide及其代謝物的半衰期為2-4小時[3]。

Torsemide在5-100 mg的劑量時與利尿作用間呈線性關係，較高劑量時劑量反應曲線變平緩。而尿量、鈉氯排泄量與torsemide劑量呈線性關係[3]。由於torsemide的高生體可用率，口服與靜脈注射劑量皆相等，兩種給藥途徑轉換時，可直接給予原本之劑量，不需做劑量轉換[4]。

三、適應症、用法劑量[4,5]

目前本院有的品項為Torsix ®(Torsemide 5mg/tab)，其衛生福利部核准適應症為：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。

鬱血性心衰竭病人：一般起始劑量為每日一次，每次10 mg或20 mg，如果利尿效果不佳，劑量可以用雙倍量的方式增加，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。

慢性腎衰竭病人：一般起始劑量為每日一次，每次20mg。如果利尿效果不佳，劑量可以用雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過200mg之際量尚無足夠研究支持使用。

肝硬化病人，一般起始劑量為每日一次，每次5 mg或10 mg，並且和aldosterone拮抗劑或保鉀利尿劑併用。如果利尿劑效果不佳，劑量可以用雙倍量的方式增加，調整至可產生適當之利尿效果的劑量，但單次超過40mg之際量尚無足夠研究支持使用。至今尚無適當與設計優良的臨床研究報告來支持肝臟疾病患者長期使用任何利尿劑。

高血壓病人，一般起始劑量為每日一次，每次5 mg，若於4至6週內無法有效降低血壓，則上調至每日一次每次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。因torsemide吸收不受食物影響，因此torsemide不限定於餐前或餐後服用。

四、特殊族群的劑量調整

在肝、腎功能不全病人，相較於肝、腎功能正常者，並未發現有藥動學上的差異，因此不需調整劑量，18歲以下兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，不建議使用[3,4]

美國FDA尚未定義此藥的懷孕分級，仿單列為B級，雖然在動物生殖毒性試驗中未觀察到副作用[5]，但於人類尚未有適當及良好控制的研究報告，而動物生殖研究之結果常常無法預測人類的反應，因此懷孕婦女需經醫師審慎評估風險與效益後才可使用，該藥若實際需要仍可於懷孕時使用[4]。Torsemide是否會分泌至人類乳汁尚未確立，但利尿劑會抑制泌乳[5]，哺乳婦女需經醫師審慎評估風險與效益後，決定是否停止哺乳或停用本藥[4]。

五、不良反應與注意事項

當病人出現血液容積異常、電解質排空、高(低)血鈉、高(低)血氯、高(低)血鉀、酸鹼不平衡，及血中尿素氮(BUN)增加時，建議停用torsemide直到情況改善，停用後若要再重新使用torsemide，建議以低劑量為起始劑量[4,5]。病人可能會出現無症狀的高尿酸血症，可能產生痛風沉澱。應監測體液狀態和腎功能，以預防尿少(oliguria)、氮質血症(azotemia)和BUN、肌酸酐(creatinine)的增加。在耳毒性方面，目前已觀察到有可逆的

耳鳴和聽力下降現象，患有嚴重腎功能不全、使用劑量過大、低蛋白血症和同時使用其他耳毒素 (ototoxins) (如：aminoglycosides) 的病人，其耳毒風險可能增加[5]。

Torsemide在臨床試驗中的耐受性良好，僅有輕微、短暫的不良反應發生[3]，一般常見副作用為多尿 (7%)、鼻炎 (3%)、噁心 (2%)、便秘 (2%)、腹瀉(2%)、肌肉痛 (2%)、咳嗽 (2%)、喉嚨痛 (2%) 等。嚴重副作用：心電圖異常(2%)、低血鉀 (<1%)、低血鈉 (<1%)、高尿酸 (<1%) 等 [6]。Torsemide和其他loop diuretics相同也可能造成thiamine的流失，因此在長時間使用的病患可多注意飲食或適量補充。

六、臨床療效 [7, 8, 9]

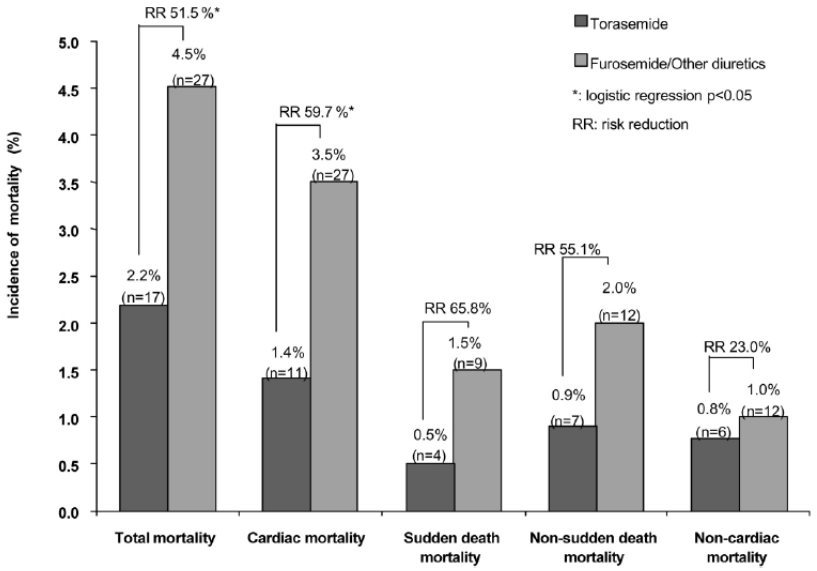
2002年發表的TORIC study (TORsemide In Congestive heart failure) [7]為一非隨機分配、為期12個月、開放性的post-marketing surveillance cohort study，於西班牙231個中心進行。該研究收錄18歲以上、依紐約心臟學會心衰竭的分級在二及三級的病人 (CHF NYHA class II–III) 共2303人，但原始protocol並未訂立混雜使用利尿劑為排除標準，經過修正，最後1377人納入分析，並分為2組，一組為使用torsemide 10 mg/day 778人，另一組為使用furosemide 40 mg/day 527人或其他利尿劑72人。其中使用其他利尿劑組別中，46人使用spironolactone + thiazides或其他利尿劑，26人單獨使用thiazides或是thiazides + other potassium sparing diuretics。主要試驗終點為死亡率 (mortality)。其他排除條件包括對torsemide過敏、電解質紊亂 (electrolyte disturbances)、嚴重心室心律不整、完全性房室傳導阻滯 (complete atrioventricular block) 和肺部疾病引起的呼吸困難 (dyspnoea due to lung disease)。結果發現使用torsemide組和furosemide/其他利尿劑組相比，可降低51.5%的總死亡率 (2.2% versus 4.5%；$p < 0.05$)，在cardiac mortality方面，使用torsemide可降低59.7%的cardiac mortality (11人 1.4% versus 27人 3.5%；$p<0.05$)，但在非心因性死亡 (non-cardiac death) 兩組並沒有達到統計學上差異 (圖一)。在使用torsemide這組心衰竭等級有45.8% (356人) 的病人改善一級，furosemide或其他利尿劑組只有37.2% (223人) 的病人改善一級 ($p = 0.00017$) (圖二)。安全性方面，每三個月觀察一次病人血中鉀離子濃度，血鉀異常的比例torsemide組也較furosemide/其他利尿劑組來的低 (95人 12.9% versus 102人 17.9%；$p=0.013$)，接受torsemide治療的病人中只有3%使用鉀離子補充劑，而使用furosemide/其他利尿劑組治療的病人有30%使用鉀離子補充劑。在整個試驗過程中，平均血中鉀離子濃度在torsemide組也較furosemide/其他利尿劑組來的高 (圖三)。根據TORIC study的結果可以推論在中重度心衰竭需要規律使用利尿劑以改善臨床症狀的病人，torsemide可能是一個較佳的選擇。

2018年發表於European Journal of Internal Medicine的review study收錄了三篇torsemide和furosemide head to head用於心衰竭的RCT [8]，都是於2000年初所做的研究，

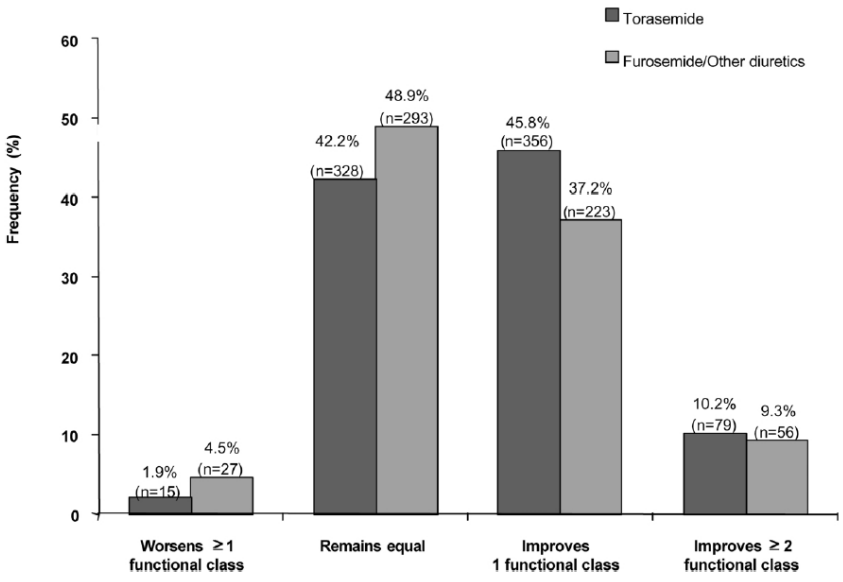
分別收錄了100多人，但當時的時空背景與現在心衰竭的治療策略有所差異，現在基本上很少看到完全沒有使用ACEI/ARB或beta-blocker的病人，在當時的時空背景下，呈現的卻是使用ACEI/ARB或Beta-blocker的病人比例不高，所以結果是否能類推到如今的治療策略底下仍有爭議。不過統合後的結果異質性低，雖然在主要三個的臨床結果中mortality的改善不顯著 (p = 0.38)，不過在減少心衰竭再入院 (p < 0.00001) 及心血管事件再入院 (p = 0.01)，torsemide都顯著優於furosemide，所以還是有一定的參考性。

2019年則發表TORNADO trial (NCT01942109) 的初步結果於Clinical Cardiology [9]，該研究為多中心、隨機分派、非盲性的phase IV研究，比較torsemide和furosemide用於NYHA class II到IV病人的效果。共收納40名原本就有使用furosemide的NYHA class II到IV的病人，根據病人目前使用的furosemide劑量，以4：1的劑量轉換成torsemide或繼續使用furosemide分為兩組，torsemide組共16人，furosemide組共24人。主要結果為NYHA評分、六分鐘走路測試(6MWT) 和體液滯留狀態評估 (ZOE® Fluid Status Monitor) 的綜合改善情形。結果顯示在torsemide組有95% (15人) 達到三個月追蹤期的主要療效指標，furosemide只有58% (14人) 達到三個月追蹤期的主要療效指標 (p = 0.03)。在NYHA改善中兩組幾乎沒有差異，主要改善來自六分鐘走路測試以及體液滯留狀態評估，不過在結果呈現方面，該研究把持平及惡化分成一組，有改善分成一組，這在這類試驗上比較少見，可能會有所偏誤。

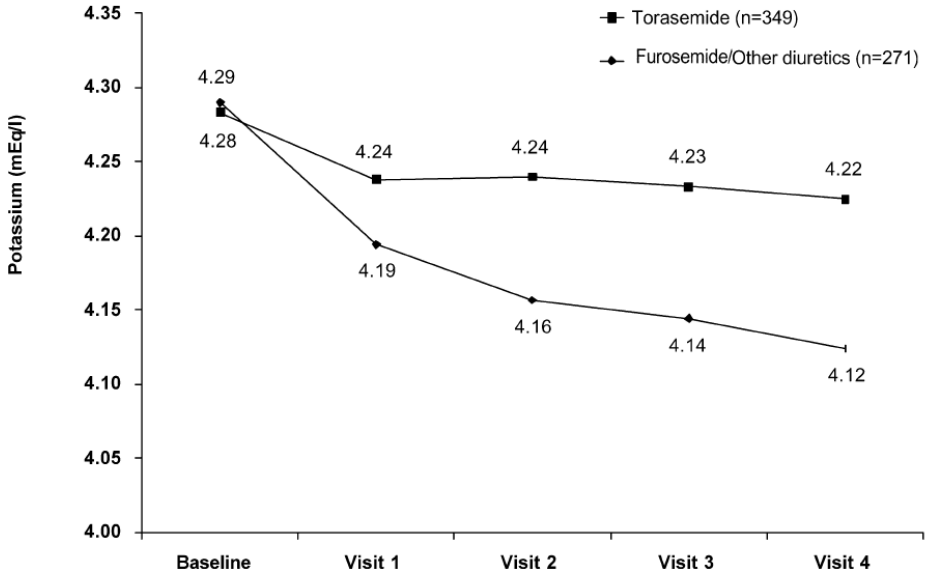
近期的研究則是有TRANSFORM-HF study正在進行中，且預計會收錄6000名病人，該研究為直接比較torsemide和furosemide在心衰竭病人的效果，主要試驗終點為all cause mortality，研究預計在2022年8月完成，發表後應該可以提供更多torsemide用於心衰竭的相關證據。



圖一、TORIC study：使用torasemide或furosemide/其他利尿劑病人的死亡率 (mortality)



圖二、TORIC study：使用torasemide或furosemide/其他利尿劑病人的NYHA class change



圖三、TORIC study：平均血中鉀離子濃度

七、討論與結論

相較於其他loop diuretics，torsemide一天只需使用一次，且不限於餐前或餐後服用，可提高病人的服藥順從性。肝、腎功能不良、老年病人不需調整劑量，另外由於torsemide的高生體可用率，口服與靜脈注射劑量皆相等，兩種給藥途徑轉換時，可直接給予原本之劑量，不需做劑量轉換，使得醫師在臨床使用上方便許多。上述臨床試驗結果顯示，torsemide和furosemide在心衰竭病人相比可能可以降低總死亡率、心衰竭症狀及降低因心衰竭症狀再住院率及心臟血管相關的再住院率，不過上述研究都是於2000年初完成，指引跟現行的狀況有些差異，期待TRANSFORM-HF study發表後提供醫療人員更多torsemide相關使用線索。

八、參考資料

1. Athanasios Manolis, Manolis Kallistratos, Michael Doumas. Torasemide in hypertension and heart failure: re-inventing loop diuretic therapy? Curr Pharm Des. 2021;27(23):2714-2721.
2. S F Fowler 1, K M Murray. Torsemide: a new loop diuretic. Am J Health Syst Pharm. 1995 Aug 15;52(16):1771-80; quiz 1814-5.
3. H A Friedel, M M Buckley. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. Drugs. 1991 Jan;41(1):81-103.
4. 中文藥品仿單Torsix ®, SmPC_Nov-2015.
5. Lexicomp[database on the Internet]. Torasemide [cited 2022 Feb. 04]. Available from:https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669220?cesid=62rNCq0T3WQ&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DTORSEMIDE%26t%3Dname%26va%3DTORSEMIDE
6. MXD [database on the Internet]. Torasemide [cited 2022 Feb. 04]. Available from:https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#
7. Juan Cosín , Javier Díez, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13.
8. Priyank Shah, Hiten Patel, Priyam Mithawala, et al. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Intern Med. 2018 Nov;57:e38-e40.
9. Paweł Balsam, Krzysztof Ozierański, Michał Marchel, et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial. Cardiol J. 2019;26(6):661-668.