

Tamsulosin

조혜경

이화여자대학교 약학대학

Introduction

전립선 비대증(Benign Prostatic Hyperplasia: BPH)은 전립선(prostate)이 커져서 인접한 방광의 출구와 요도를 압박하여 소변을 보는데 어려움을 주는 증상을 가진 질환이다.¹⁾ 중년이후의 남자에게 흔히 발생하는데, 통계에 의하면 61세에서 70세 남성의 70%, 81세에서 90세 남성의 90%에서 조직학적 변화가 발견된다고 한다.²⁾ 발병기전은 명확하지 않은데 나이와 남성호르몬의 자극이 밀접히 관련되어 있다고 여겨진다.¹⁾ 치명적인 병은 아니며 증상약화도 서서히 진행되나 빈뇨, 잔뇨감등의 배뇨장애 증상이 환자에게 상당한 괴로움을 주는 삶의 질(quality of life)저하 질환이다. 외과적 절제술이 효과적 치료법이며 최근에 와서 α adrenaline 수용체 길항제와 남성호르몬 합성을 저해하는 5 α -reductase inhibitor 등 여러 가지 약제가 개발되어 임상에 응용되고 있다.³⁾

Tamsulosin은 전립선의 α_1 수용체(전립선 평활근 수축과 관련)에 특효성을 갖는 α_{1A} 수용체의 길항제로 화학적으로는 sulfamoylphenethylamine의 유도체이다.⁴⁾ Tamsulosin은 1997년에 전립선 비대증(BPH)치료를 적응증으로 하여 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 받았고, 국내에서도 1996년 식의약청 승인을 받아 시판되고 있는 최신의 α adrenaline 수용체 길항제이다. 이 글에서는 Tamsulosin의 임상약리학적 특징을 살펴보고 이 약이 전립선 비대증(BPH)치료에서 갖는 유효성을 평가해 보고자 한다.

Pharmacology

전립선 조직은 교감신경의 α_1 아드레날린(adrenaline) 수용체의 자극으로 수축하는데, 질환으로 비대해진 전립선의 수축은 해부학적으로 인접한 요도부를 압박하여 배뇨 장애를 유발한다.¹⁾ 그러므로 α_1 아드레날린 수용체 길항제는 수축한 전립선을 이완시켜 배뇨를 용이하게 만든다. 임상적으로 보면 α_1 수용체 길항제를 환자에게 투여했을 때 대부분의 경우 24-48시간 내에 현저한 배뇨장애 개선효과가 나타난다.^{5,6)} 그런데, α_1 수용체는 전립선 뿐 아니라 혈관에도 존재하므로 약물 사용시 혈관 확장에 따른 심혈관계 부작용을 유발

하여, 장기 선택성이 낮은 기존의 α_1 수용체 길항제는 사용이 제한되기도 한다.^{5,6)}

Tamsulosin은 α_1 수용체에 선택성을 가지므로 BPH 증상완화에는 효과적이면서 심혈관계에는 작용력이 낮다.⁴⁾ 연구에 의하면 α_1 수용체는 적어도 3가지 이상의 subtype으로 존재하는데, α_{1A} 수용체는 전립선에 주로 존재하여 α_1 수용체의 활성화에 의해 생기는 전립선 평활근 수축을 중재하고, α_{1B} 와 α_{1D} 수용체는 동맥의 평활근 수축에 관여한다.^{7,8)} Tamsulosin은 α_1 수용체 subtype에 선택성을 보이는 유일한 임상적 α_1 수용체 길항제로 α_{1A} 수용체에 대하여 α_{1B} 보다 7배에서 38배의 친화력을 갖는다.⁹⁾ 즉, Tamsulosin은 전립선 α_{1A} 수용체의 선택적 효력 길항제로써 기존의 α_1 수용체 길항제에 비해 심혈관계의 부작용이 적으면서 환자의 최대 및 평균의 배뇨속도를 증가시키는 약이다.

Clinical Pharmacokinetics

Absorption

공복에서 경구투여시 생체이용률(bioavailability)이 100%에 근접했으며 음식물과 같이 투여하면 흡수도와 흡수속도가 감소하였다.^{10,11)} 건강한 성인에게 Tamsulosin 0.1-0.6 mg 경구투여시 최대혈중농도(C_{max})가 투여 후 6-7시간 후에 나타났으며 공복 복용시에는 4-5시간 후에 나타났다. Tamsulosin을 하루 0.4 mg씩 투여했을 때 일정상태의 혈중 약물농도 (steady-state plasma concentrations)에는 5일 후에 도달하였다.^{10,11)}

Distribution

Tamsulosin은 약 99%가 혈중 단백질 α_1 acid glycoprotein과 결합한 형태로 존재한다. 분포용적(volume of distribution)은 약 0.2 L/kg 이다.¹⁰⁾

Metabolism/Elimination

간에서 glucuronidation 또는 sulfation되어 대사되고 대사체는 신장으로 배설된다.¹⁰⁾ 약 12-14%의 약은 대사되지 않은 채 뇨에서 발견된다.¹⁰⁾ Tamsulosin의 소실반감기(half life)는 9-13시간이며, 65세 이상의 BPH 환자에서의 평균 소실반감기는 14-15시간이었다.¹²⁾

Clinical Experiences

이중 맹검, 위약대조(double-blind, placebo-controlled) 법으로 시행된 여러 임상 연구에서 Tamsulosin 0.2-0.8 mg/day 경구투여는 노배설 속도의 개선과 BPH의 증상을 경감시키는 데 임상적으로 유의한 효과를 가진 것으로 보고되었다.¹³⁻¹⁶⁾

Abraham et al.은 169명의 환자를 위약군, Tamsulosin 0.2, 0.4, 0.6 mg/day 군으로 각각 나누어 4주 동안 투여하며 용량에 따른 BPH 증상의 완화정도를 비교시험 하였다.¹³⁾ Tamsulosin 0.4, 0.6 mg이 위약군에 비해 유의한 maximum urinary flow rate (Q_{max})의 증가를 나타냈으며(각각 2.2 ml/s, 22.6%, 1.8 ml/s, 20.2%), American Urological Association (AUA) symptom score 역시 0.4, 0.6 mg 투여군에서 통계적으로 유의한 향상을 보였다. 부작용의 발현율은 위약군 29%, 0.2 mg군 23%, 0.4 mg군 27%, 0.6 mg군 36%로 나타났으며 첫 투여 후 8시간동안의 혈압변화는 위약군과 유사하여 first dose effect는 관찰되지 않았다.¹³⁾

Lepor et al.은 418명의 환자를 Tamsulosin 1일 0.4 mg, 0.8 mg와 위약군으로 나누어 40주 동안 유지요법으로 투여하면서 임상효과를 비교하였다.¹⁴⁾ 통계적으로 유의한 증상개선효과가 40주 동안 지속되었고($P<0.001$), 기립성 저혈압과 같은 부작용은 복용기간동안 관찰되지 않았으며 혈압의 변화는 세 시험군에서 유의한 차이는 없었다. 0.4 mg 투여군과 0.8 mg 투여군의 비교에서 증상개선 및 부작용발현 결과에 유의한 차이는 없었다.¹⁴⁾

Chapple et al.은 1일 Tamsulosin 0.4 mg와 위약을 575명의 환자에게 12주 동안 투여하여 비교실험 하였다.¹⁵⁾ 위약효과를 최소화하기 위하여 두 시험군 모두 2주씩 위약을 투여한 후 실제시험에 들어갔다. Maximum urinary flow rate (Q_{max})는 Tamsulosin 투여군(1.6 mg/s, 16%)이 위약군(0.6 ml/s, 6%)에 비해 임상적으로 유의하게 향상되었다($P=0.002$). Symptom score 역시 Tamsulosin 투여군이 위약군에 비해 현저하게 감소하였다($P<0.001$). 전체 부작용발현은 유사하였으며 ($P=0.802$) 혈압저하등 심혈관계 부작용도 위약군과 유의한 차이가 없었다.¹⁵⁾

Okada et al.은 Tamsulosin (0.2 mg/day)와 안드로젠 길항제(androgen antagonist)인 Chlormadinone (50 mg/day)의 병용치료의 효과를 각각의 단독투여군과 16주 동안 임상비교하였다.¹⁷⁾ Tamsulosin 단독투여군의 31%와 병용투여군의 50%에서 유의하게 증상의 호전이 나타났다으나, 약물투여를 중지하고 2주 후에 재평가했을 때 Tamsulosin 단독 투여군의 82%, 병용투여군의 58%에서 증상의 재발이 나타났다. 이 결과에서 안드로젠

길항제의 효과발현이 느리고 지속적인데 반하여 Tamsulosin의 효과는 신속하며 약물투여기간에 한하므로, 두 약의 병용 투여가 안드로젠 길항제의 작용이 발현될 때까지의 lag time을 채워주는 데 사용될 수 있음을 보여주었다.¹⁷⁾

Tamsulosin과 다른 α -아드레날린 수용체 길항제인 Alfuzosin, Terazosin의 비교임상실험이 시행되었다.^{18,19)} Buzelin et al.은 Tamsulosin 0.4 mg 1일 1회 투여와 Alfuzosin 2.5 mg 1일 3회 복용을 12주 동안 비교시험 하였는데, Q_{max} 와 symptom score감소는 두 비교군에서 동등하였으나 부작용인 혈압저하가 Alfuzosin 투여군에서 현저하였다($P<0.05$).¹⁸⁾ Tamsulosin 0.2 mg/day 와 Terazosin 5 mg/day의 효과비교시험은 Lee et al.에 의해 수행되었는데 두 투여군에서 Q_{max} 와 symptom score의 개선은 유사하였으나 혈압저하 ($P<0.05$), 전체 부작용발현빈도($P<0.001$)에서 현저하게 Tamsulosin이 개선 을 보였다.¹⁹⁾

Safety and Tolerability

Adverse Reactions

Tamsulosin의 임상사용에 따른 부작용은 위약군과 비교하여 크게 유의한 차이가 없다.¹³⁻²⁰⁾ Chapple et al.은 574명의 BPH 환자에게 0.4 mg의 Tamsulosin(환자수 n=193)과 위약(환자수 n=381)을 12주간 복용시킨 임상 시험에서 각 group간의 부작용의 발현을 비교하였는데 그 결과는 Table 1과 같다.²⁰⁾

그에 따르면 비정상적 사정(abnormal ejaculation)만

Table 1. 위약 복용군과 1 일 Tamsulosin 0.4 mg 복용군의 부작용 발현 비교

	위약	Tamsulosin	p value
	n=193 (%)	n=381 (%)	
부작용	61(32)	137 (36)	0.290
약과 관계된 부작용	24(12)	50 (13)	0.802
심각한 부작용	7 (3.6)	9(2.4)	0.425
부작용으로 인한 실험중단	7(3.6)	17 (4.5)	0.826
비정상적 사정	2(1.0)	17 (4.5)	0.045*
현기증	6(3.1)	13 (3.4)	1
두통	4(2.1)	8(2.1)	1
빈맥/동계	3(1.6)	5 (1.3)	1
기립성 저혈압	1(0.5)	0(0)	0.336
실신	1(0.5)	1 (0.3)	1
무력증	2 (1.0)	4(1.0)	1
졸음	2 (1.0)	1 (0.3)	0.263
비염(비출혈)	1 (0.5)	1 (0.3)	1.003

*통계적으로 유의한 부작용

이 통계적 유의성을 보인 Tamsulosin의 부작용이며 (4.5% vs. 1%), 다른 α_1 아드레날린 수용체 길항제에서 문제가 되었던 혈관확장에 기인한 부작용(현기증, 빈맥, 기립성 저혈압, 어지러움, 실신)은 Tamsulosin투여군이 위약군과 유사한 발현율을 보였다. 혈압저하의 경우 역시 위약군과 비교하여 유의성이 없었으며, 평균혈압저하는 1.3 mmHg에서 4.6 mmHg로 고혈압을 가진 사람이나 정상혈압을 가진 사람에서나 차이가 없었으며 모두 임상적으로 유의하지 않은 정도였다. 그런데, 심혈관계의 기능은 연령에 따라 차이가 있고, Tamsulosin이 주로 노인환자에게 투여되므로 Chapple et al.은 Tamsulosin복용 환자를 65세 이상과 이하로 나이별로 나누어 부작용발현을 비교하였다. 그 결과에서 Tamsulosin의 부작용발현이 나이에 따른 유의한 차이가 없음이 나타났다.²⁰⁾

Tamsulosin은 다른 α_1 아드레날린 수용체 길항제와 달리 first dose effect가 없다.^{13-15, 20)} Terazosin, Prazosin, Alfuzosin의 비선택적 α_1 아드레날린 수용체 길항제는 초회 투여시 기립성저혈압을 일으켜 실신의 가능성이 있으므로, 이 약들은 저용량으로 시작하여 서서히 용량을 환자에게 맞추어가는 사용상의 주의가 필요하다.^{21, 22)} 그러나, Tamsulosin은 0.4 mg 1일 1회 복용의 치료용량을 바로 시작할 수 있으므로 기존 약에 비해 사용하기가 편리하다.

Drug Interactions

Cimetidine은 Tamsulosin의 대사를 억제해 혈중 농도를 증가시키고 잠재적 독성(기립성 저혈압, 현기증, 실신)의 발현을 증가시킬 수 있다. 이는 Cimetidine이 간의 cytochrome P450 경로에 의한 Tamsulosin의 대사를 억제하기 때문이라고 예측된다. 그러므로 병용시엔 Tamsulosin 용량을 줄일 필요가 있고 환자에 대한 monitoring이 필요하다.¹⁰⁾

평소 β 차단제를 복용하던 환자에게 α 차단제를 투약한 경우 first dose effect로 혈압이 심하게 떨어질 수 있다.²²⁾ 이는 β 의 작용을 억제함으로써 나타나는 것이라 예상된다. 그러므로 Tamsulosin과 β 차단제를 병용하는 경우엔 첫 투여를 취침시 저용량으로 시작하도록 하고 혈압저하에 대비해 세심히 monitoring을 하는 것이 필요하다.²²⁾

Angiotensin Converting Enzyme(ACE) inhibitors, Furosemide, Nifedipine, Theophylline은 Tamsulosin과 병용시 유의할 정도의 혈압이나 맥박의 변화는 관찰되지 않았다.^{23, 24)}

Warfarin은 간에서 Tamsulosin과 같은 cytochrome P450 경로로 제거되므로 병용시 대사에 상호영향을 미

칠 수 있다. 그러므로 세심한 monitoring과 이에 따른 용량 조절이 필요하다.¹⁰⁾

Clinical Uses

전립선 비대증(BPH)의 치료에 쓰이는 Tamsulosin 용량은 정상 성인 남자의 경우 0.4 mg을 1일 1회 복용하는 것이 권장된다.^{10, 11)} 음식물에 의한 흡수 감소를 피하기 위해 매일 같은 시간 식사 후 30분에 복용하는 것이 좋다. 1-2주 후에도 반응이 없는 환자에는 1일 1회 0.8 mg으로 증가시킬 수 있다. 신부전 환자에서 creatinine clearance가 10 ml/min보다 큰 경우에는 용량조절이 일반적으로 필요하지 않으며 10 ml/min이하의 환자에게 대한 Tamsulosin의 용량에 대한 구체적 연구는 되어 있지 않다. 심한 간기능장애 환자가 아니라면 Tamsulosin 용량 조절은 필요치 않으나 환자에 따라서는 주의가 필요할 것이다.^{10, 11)}

서방정이므로 capsule을 씹거나 깨거나 부수지 말고 한번에 삼키도록 환자에게 복약지도하며 앉아있거나 누워 있다가 너무 빨리 일어나면 현기증이 심해질 수도 있으므로 천천히 일어나도록 지시한다. Tamsulosin은 다른 α 차단 약물과 함께 복용해서는 안 된다. 또한 이 계열의 약물인 Prazosin, Terazosin, Doxazosin에 알러지 반응이 있는 경우엔 사용할 수 없다.^{10, 11)}

Conclusion

Tamsulosin은 선택적 α_{1A} 수용체 길항제로써 양성 전립선 비대증(BPH)의 증상완화에 효과적인 약이다.¹³⁻²⁰⁾ 기존의 α 아드레날린 수용체 길항제와는 달리 전립선 평활근의 α_1 수용체에 대한 선택성이 현저하므로 일 반치료용량에서는 혈압저하이나 심박동수 변화와 같은 부작용의 발현은 위약과 유사하다.¹³⁻²⁰⁾ 또한 first dose effect가 없어 용량의 점차증가가 불필요하므로 기존 약제보다 사용이 간편하다고 할 수 있다.

Tamsulosin은 투여의 용이성, 안전성이 기존의 약물보다 뛰어나므로 전립선비대증의 치료에 우위를 가지고 있는 약물로 사료되며, 다른 α 아드레날린 수용체 길항제, 5 α reductase inhibitors 등 다른 BPH 치료약물과의 비교연구, 장기복용에 따른 약효와 부작용에 대한 고찰이 약효의 공고한 입증을 위해 더 필요하다 할 것이다.

Tamsulosin의 국내시판 상품명은 하루날 캡셀(Yamanouchi제약)이며 주성분은 염산 탐스로신(Tamsulosin HCl)이다.²⁵⁾ 1캡셀 164.1 mg 중 염산 탐스로신이 서방정으로서 0.2 mg 포함되어 있고 성상은 미황색의 과립이 든 상의 연분홍, 하의 흰색의 캡셀이

다. Tamsulosin은 보험적용이 되는 전문의약품으로 분류되어 있다.²⁵⁾

References

- Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999; 53(suppl 3a): 1-6
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479
- Lieber MM. Pharmacologic therapy for prostatism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 590-596
- Wilde MI, McTavish D. Tamsulosin: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drug* 1996; 52: 883-898
- Jonler M, Reihmann M, Bruskwita RC. Benign prostatic hyperplasia; current pharmacological treatment. *Drug* 1994; 47: 66-81
- Christmans TJ, Kirby RS. Alpha-adrenoceptor blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 1991; 9: 36-40
- Lepor H, Tang H, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate* 1993; 22: 301-307
- Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic α_1 -adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30: 202-215
- Yamada S, Suzuki M, Tanaka C, et al. Comparative study on α_1 -adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 405-411
- Product Information: Flomax(R), tamsulosin. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 1998
- Anon. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Med Lett* 1997; 9: 96
- Wein AJ. Editorial comment: Use of an alpha-1 blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1993; 45: 410-429
- Abrams P, Speakman M, Stott M, et al. A dose ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin the first prostate-selective alpha1A-adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Br J Urol* 1997; 80: 587-596
- Lepor H. Long term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo controlled, double blind extension of phase III trial. *Urology* 1998; 51: 901-906
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. Tamsulosin the first prostate-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist; a meta-analysis of two randomized, placebo - controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Eur Urol* 1996; 29: 155-167
- Kawachi Y. Effect of tamsulosin on urodynamics in benign prostatic hypertrophy. *Curr Ther Res* 1998; 59: 149-161
- Okada H, Kawaida N, Ogawa T, et al. Tamsulosin and chlormadinone for the treatment benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 379-385
- Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, et al. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). *Br J Urol* 1997; 80: 97-605
- Lee E, Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia; studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. *Br J Urol* 1997; 80: 606-611
- Chapple CR, Baert L, Thind P, et al. Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1997; 32: 462-470
- Chapple CR. Selective α_1 -adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia; rational and clinical experience. *Eur Urol* 1996; 29: 129-144
- Elliott HL, McLean K, Sumner DJ, et al. Immediate cardiovascular responses to oral prazosin effects of concurrent beta-blockers. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 9: 303-309
- Starkey LP, Yasukawa K, Trenga C, et al. Study of possible pharmacodynamic interaction between tamsulosin and nifedipine in subjects with essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1019 (abstr 45)
- Starkey LP, Trenga C, Miyazama Y, et al. Lack of clinical interaction effects between tamsulosin and enalapril. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 166 (abstr PII-11)
- Prod Info 하루날 정, Yaumanouchi(R), 한국 1996

*자료준비: 이화여자대학교 약학대학 제약학과 3학년 오지엽, 한영아, 홍은영, 홍희정, 황나래