올바른 이뇨제의 사용법

Proper Use of Diuretics

최 규 헌

연세의대 세브란스병원 내과

서울 서대문구 신촌동 134

Kyu-Hun Choi, M.D.

Division of Nephrology/Department of Internal Medicine

Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital

E-mail : khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Diuretics are among the most commonly used drugs. They primarily block active reabsorption of sodium at different sites in the nephron, thereby increasing urinary losses of NaCl and H_2O. This ability to induce a negative fluid balance has made these drugs particularly useful in the treatment of a variety of conditions, edematous: congestive heart failure, nephrotic syndrome, liver cirrhosis, chronic renal failure, idiopathic edema, and nonedematous states: hypertension, hypercalcemia, nephrolithiasis, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. The diuretics are generally divided into three major classes, which are distinguished by the sites at which they impair the sodium reabsorption: loop diuretics at the thick ascending limb of the loop of Henle, thiazide-type diuretics at the distal tubule, and potassium-sparing diuretics at the cortical collecting tubule. The loop diuretics that are generally the most potent are furosemide, torasemide, and ethacrynic acid. The thiazide-type diuretics include chlorothiazide and metolazone. Spironolactone and amiloride are potassium-sparing diuretics. Diuretics should be started at an effective single dose and given intermittently with a subsequent increase in dose or frequency of administration. As a general rule, the rate of diuresis in an edematous patient should not exceed 1 to 2kg weight loss per day. In renal failure patients, loop diuretics at a higher than normal dose are required to get the desired diuretic effect because the diuretic excretion is often limited, in part due to the retention of organic anions. The patients with liver cirrhosis are responsive to spironolactone. After the administration of diuretics, even if a net diuresis is induced, the response is short-lived as a new steady state is rapidly established because the diuretic-induced sodium losses are counterbalanced by neuro-humorally mediated increases in tubular reabsorption at nondiuretic sensitive sites. This process is called compensatory antidiuresis or diuretic tolerance. Therefore sodium restriction is important when a patient is taking loop diuretics, and the concurrent use of a thiazide diuretic can inhibit downstream NaCl reabsorption, resulting in an exaggeration of diuresis. The most common side-effects are those encountered in virtually all the effective drugs: hypovolemia, hypokalemia and potassium depletion, hyperuricemia, and metabolic alkalosis. Other side-effects include hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, ototoxicity and sexual dysfunction. In addition, diuretics have the potential to increase the toxicity of several other agents. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may antagonize the natriuretic effects of diuretics. The combination of potassium-sparing diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers may result in severe hyperkalemia.

Keywords : Diuretics; Natriuretics; Edema; Hypovolemia; Hypokalemia

핵 심 용 어 : 이뇨제; 소디움배설촉진제; 부종; 저체액증; 저칼륨혈증

사람은 체중의 50~70%가 다양한 전해질과 단백질이 포함된 수분으로 이루어져 있으며, 매일 음식물과 함께 섭취하는 수분의 양과 대변, 땀을 비롯한 불감지성 수분 손실을 포함해서 소변으로 배설되는 수분의 양이 서로 균형을 맞추어 유지되고 있다. 이러한 균형은 갈증, renin-angiotensin-aldoosterone system, 항이뇨호르몬 등에 의해 신장의 소디움, 수분의 재흡수를 통하여 이루어지는데, 신장의 정상적인 염분, 수분의 재흡수를 억제해서 강제적으로 요량을 증가시키는 작용을 하는 것이 이뇨제이다. 따라서 다양한 질환으로 체내에 수분과 염분이 축적되어 몸이 붓는 부종의 경우엔 과다하게 축적된 수분과 염분의 배설을 위한 이뇨제의 사용이 거의 필수적이며, 부종이 없더라도 고혈압 환자에서 염분 배설을 증가시키기 위하여 투여가 필요하다. 반면에 이뇨제의 과다한 사용은 지나친 이뇨로 탈수, 저혈압, 전해질 이상을 초래하며 특히 최근에 증가하고 있는 노인들에선 소량의 이뇨제에도 과다한 이뇨를 보일 수 있으므로 적절한 사용이 강조된다.

이뇨제의 분류

이뇨제는 오래 전부터 개발되어 널리 사용되어 왔으며 종류도 다양해서 효율적인 분류는 약제 선택에 유용하다. 이뇨제를 일반적인 약제처럼 화학적 구조나 작용기전에 따라 구분할 수 있으나 구조나 작용기전이 이뇨 효과와 상관성이 없어서 임상적으로 유용하지 않다. 예로서 acetazolamide, thiazides, furosemide는 모두 sulfonamide 유도체이지만 이뇨 기전과 효과는 전혀 다르며 전혀 다른 구조인 furosemide와 ethacrynic acid는 거의 동일한 효과를 보인다. 임상적으로 가장 유용한 분류는 이뇨 역가(potency)와 병합 사용을 위해서 작용 부위에 따른 분류이다(표 1).

표 1. 이뇨제의 종류

Site of action	Drugs
Proximal tubule	Acetazolamide, Benzolamide
Loop of Henle	Furosemide, Bumetanide, Torasemide, Ethacrynic acid
Distal convoluted tubule	Chlorothiazide, Chlorothalidone, Metolazone, Indapamide
Collecting duct	Spironolactone, Amiloride, Triamterene

이뇨제는 신장 세뇨관 각 부위에서 소디움의 재흡수를 저해하여 소디움 및 소디움에 상응하는 음이온의 요 배설을 증가시켜 이차적으로 수분의 재흡수를 억제함으로써 요량을 증가시키는 요 소디움 배설 촉진제(Natriuretic agents)이다. 따라서 이뇨제의 역가는 여과된 소디움의 배설 정도를 평가하는 요중 여과 소디움 분획 배설률(fractional excretion of sodium, FENa)로 평가할 수 있으며 FENa의 5% 증가는 경도, 10%는 중등도, 20% 이상은 강력한 이뇨제이다.

1. 근위 세뇨관 이뇨제(Proximal Tubule Diuretics)

대표적인 근위세뇨관 작용 이뇨제는 acetazolamide로 근위 세뇨관의 carbonic anhydrase를 억제하여 수소이온의 배설 감소로 소디움의 재흡수가 억제되어 이뇨 효과를 나타낸다. 이러한 기전에 의한 이뇨 효과는 매우 약해서 이뇨제보다는 수소이온의 배설 감소를 이용한 요의 알칼리화와 안압을 낮추는 효과로 녹내장, 고요산혈증, 대사성 알칼리증의 치료에 사용된다.

2. 고리관 이뇨제(Loop Diuretics)

헨리 고리관의 비후상행각(Ascending thick limb)에

서 bumetanide sensitive $Na^+-K^+-2Cl^-$ cotransporter를 통하여 소디움과 염소, 수분이 재흡수되는데 고리관 이뇨제들은 모두 이 과정을 억제하여 이뇨를 유발한다. 고리관 이뇨제로는 대표적으로 furosemide가 있으며 torasemide, bumetanide, ethacrynic acid 등이 있으며 가장 강력한 이뇨제로 널리 사용된다.

3. 원위 세뇨관 이뇨제(Distal Tubule Diuretics)

원위세뇨관에서는 thiazide sensitive Na^+-Cl cotransporter를 통하여 소디움이 재흡수되는데 원위 세뇨관 이뇨제들은 이 과정을 억제하여 이뇨를 유발한다. Hydrochlorothiazide, indapamide, metolazone 등이 있으며 중등도의 이뇨제이다.

4. 집합관 이뇨제(Collecting Duct Diuretics)

집합관 또는 후기 원위세뇨관 부위에서는 알도스테론과 소디움 경로(epithelial sodium channel, ENaC)의 2기전에 의하여 소디움이 재흡수되는데 집합관 이뇨제들은 이 과정을 억제하여 이뇨를 유발한다. 알도스테론 길항제인 spironolactone과 ENaC 차단제인 amiloride, triamterene 등이 있으며 경도의 이뇨제이다. 특징적으로 포타슘 배설을 억제하여 포타슘 보존 효과를 갖는다.

이뇨제 사용의 생리학적 원칙

이뇨 효과는 이뇨제의 흡수 정도, 작용 부위에 도달하는 양, 세뇨관 내로의 분비, 분비된 후 약제와 수용체와의 관계, 세뇨관 내 소디움의 양에 의하여 영향을 받는다. 또한 환자의 질환에 따른 병태생리적 관점에서 angiotensin II, aldosterone, 혈압 등의 항이뇨 요인들에 의해서도 영향을 받는다.

대부분의 이뇨제는 부종이 있거나 흡수 장애가 있는 경우를 제외하곤 경구 투여로 잘 흡수되고, 흡수된 이뇨제는 혈장 내에서 90% 이상 알부민과 결합하여 근위 세뇨관에 도달해서 유기음이온 수송체(organic anion transporter)를 통해서 세뇨관으로 분비된다. 혈중 알부민치가 낮으면 세뇨관까지 도달되는 양이 감소하며, 이뇨제가 음이온으로 분비되므로 β-lactam이나 sulfonamide계 항생제, 비스테로이드성 소염제(NSAID) 등의 다른 음이온성 약제를 투여하는 경우나 음이온이 증가되는 대사성 산증의 경우에는 세뇨관으로 분비가 감소되어 이뇨 효과가 낮아진다. Spironolactone을 제외한 거의 대부분의 이뇨제는 세뇨관 내에서 알부민과 분리되어 작용하는데, 단백뇨가 심하면 free form의 형성이 어려워 역시 이뇨 효과가 감소될 수 있다.

소디움은 사구체에서 여과되어 세뇨관으로 유입된 후 근위 세뇨관에서 70%로 가장 많이 재흡수되고 헨리 고리관(Loop of Henle)에서 20%, 원위곡세뇨관에서 6%, 그리고 최종적으로 집합관에서 3% 흡수되어 여과된 소디움의 1% 정도만이 요로 배설된다. 따라서 이뇨제의 이뇨 효과는 재흡수를 억제할수록, 세뇨관 내의 소디움 양이 많을수록 강력하므로 근위 세뇨관을 제외한 해부학적 순서대로 부위에 작용하는 이뇨제의 역가가 높다.

1. 이뇨제의 투여용량과 작용시간

이뇨제에 따라 경구 또는 정주(intravenous injection) 투여가 가능한데 주로 고리관 이뇨제가 정주 가능하다. 투여 용량은 이뇨제마다 다르며 furosemide는 1/2 정도만 흡수되므로 동일한 효과를 위해선 정주 용량의 2배가 필요한 반면에 bumetanide는 동일한 용량의 정주와 경구 투여시 이뇨 효과가 같다.

정상인에서는 furosemide 40mg이나 bumetanide 1mg

표 2. 이뇨제 치료의 적응증

1. Edematous states
Congestive heart failure
Nephrotic syndrome
Liver cirrhosis
Chronic renal failure
Premenstrual syndrome
Idiopathic edema
2. Nonedematous states
Hypertension
Hypercalcemia
Nephrolithiasis
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
Congenital nephrogenic diabetes insipidus
Acute renal failure

의 정주는 최대의 이뇨 효과를 얻으며 추가 투여하더라도 작용 부위의 소디움 재흡수가 거의 완전히 차단되어 용량에 비례하여 요량이 증가하지는 않는다. 그러나 질환 상태에 따라 충분한 이뇨 효과를 얻지 못하는 경우엔 증량하는데, 일반적으로 3배의 용량까지는 어느 정도 비례해서 요량이 증가하지만 증량에 비하여 이뇨 효과는 역시 점차 둔화되며 부작용의 위험은 높아진다. 따라서 이뇨제는 가장 적절한 단일 제제로 목적하는 이뇨 효과를 얻을 수 있는 최소 용량을 필요한 기간 동안만 투여하는 것이 바람직하다.

다양한 이뇨제들이 개발되어 있으며 약제에 따른 일일 용량 기준은 furosemide 20~320mg, bumetanide 0.5~10mg, torasemide 2.5~100mg, ethacrynic acid 25~200mg, hydrochlorothiazide 25~100mg, chlorothiazide 250~500mg, chlorothalidone 25~50 mg, metolazone 2.5~20mg, indapamide 2.5~5mg, spironolactone 25~100mg, amiloride 5~20mg, triamterene 100~300mg이다.

고리관 이뇨제의 작용시간은 대부분 정주시엔 5분에서 2시간이고 경구 투여시 1~6시간이며, 원위 세뇨관 이뇨제들은 6~12시간이나 metolazone은 반감기가 1~2일로 길다. Spironolactone은 투여 후 1일 정도 지나서 이뇨가 시작되어 2~3일 지속되고, amiloride와 triamterene의 작용시간은 각각 6~24, 6~15시간 정도이다.

2. 이뇨제 내성(Diuretic Tolerance)

이뇨제를 투여하면 약 3일 동안은 요 소디움의 배설이 급격히 증가하면서 이뇨 효과가 나타나지만 이후에는 동일한 용량을 계속 투여해도 요 소디움의 배설과 이뇨효과는 점차 감소(diuretic braking phenomenon, escape phenomenon)하며 더 이상 소디움 배설의 증가 없이 체내 소디움의 양이 약간 감소된 안정적인 상태를 유지하는데 이를 이뇨제 내성이라고 한다. 이러한 현상은 지속적인 체내의 소디움 손실을 방지하는 생리적인 보상 효과로 투여한 이뇨제의 작용부위보다 하위 세뇨관으로의 소디움 유입이 증가하면서 이에 따른 원위세뇨관과 집합관의 비후와 활성화로 소디움의 재흡수가 증가되어 초래되는 것으로 알려져 있으며 장기간 투여시 항고혈압 및 부종의 치료 효과가 감소하는 기전으로 추정된다. 이뇨제 내성은 고리관과 원위 세뇨관 이뇨제의 사용시 잘 초래되며 질환으로 소디움 재흡수 기전이 항진된 환자에서 더 현저하다.

이뇨제 내성을 최소화하기 위해선 지속적으로 염분 섭취를 제한하면서 이뇨제의 투여 횟수를 늘리거나 작용시간이 긴 이뇨제로 전환해야 한다. 이뇨제 내성 상태에서 추가적인 이뇨 효과를 얻기 위해선 투여하던 이뇨제보다 하위부에 작용하는 이뇨제를 추가해서 같이 투여하는데 고리관 이뇨제와 thiazide 또는 metolazone과 같은 원위 세뇨관 이뇨제의 병용이 이상적이다. 이뇨제의 병용은 부작용의 위험을 높일 수 있으므로 이뇨 효과를 얻을 수 있는 최저 용량을 수 일 정도만 사용하고 효과를 얻은 후에는 다시 단일 제제만을 사용하는 것이 좋다.

질환에 따른 적절한 이뇨제 처방

1. 부종을 동반하는 경우(표 2)

이뇨제를 투여하게 되면 요량과 체중 측정으로 과다한 이뇨가 되지 않도록 주의해야 하며 정기적으로 혈중 전해질치의 측정 등으로 부작용 발생 여부를 확인해야 한다. 부종이 있으면 이뇨제의 장내 흡수가 어려우므로 경구보다는 정주로 시작하는 것이 효과적이며 일반적으로 일일 1kg 이내의 체중 감소가 적절하고, 부종이 소실된 후에도 이뇨제를 갑자기 중단하지 말고, 서서히 감량하여야 한다.

1) 울혈성 심부전

심부전이 심할수록 강력한 이뇨제를 선택하며, 신기능이 저하된 경우엔 강력한 이뇨제가 필요하다. Hydrochlorothiazide 25~50mg 또는 metolazone 2.5~5mg을 사용하고, 점차 증량하거나 furosemide 40mg, 또는 furosemide 80mg과 metolazone 5mg의 병용으로 역가를 높이도록 하며 필요에 따라 정주 방법을 선택한다. 이뇨제 부작용으로 저칼륨혈증의 방지와 약간의 이뇨 효과 증진을 위해서 집합관 이뇨제를 병용할 수 있으며 심부전의 개선에도 도움이 된다고 보고된 바 있으나 신부전이 동반된 경우는 고칼륨혈증을 초래할 위험성이 높다.

2) 신증후군

부종의 정도와 신부전의 동반 여부에 따라 이뇨제를 선택하는데 신증후군 환자는 쉽게 이뇨제 내성을 보여 원위세뇨관 이뇨제보다는 고리관 이뇨제가 효과적이다. 이뇨효과에 따라 증량하며 고리관, 원위 세뇨관 그리고 집합관 이뇨제를 병용할 수 있고, 저알부민혈증이 심하고, 신부전이 없는 경우엔 알부민 정주 후 고리관 이뇨제 정주를 시도할 수 있다.

3) 간경변증

이뇨제가 부종과 복수에 모두 효과적이지만 문맥 고혈압이나 저알부민혈증이 심한 경우에 무리한 이뇨제 투여는 부작용과 간성 뇌증 등을 초래할 수 있으므로 유의하여야 한다. 이뇨제로 spironoloactone 25~50mg이 우선 권고되며 100~400mg까지 서서히 증량하고, 추가 이뇨가 필요하면 thiazide나 furosemide 병용이 가능하다.

4) 만성 신부전

만성 신부전은 여과되는 소디움 양 자체가 적고, 손상된 세뇨관 기능과 대사성 산증으로 이뇨제의 분비가 잘 되지 않아 이뇨 효과가 낮아 강력한 이뇨제와 고용량이 필요하다. 사구체 여과율이 30mL/min 이상에서는 고리관 또는 원위 세뇨관 이뇨제 모두 증량해서 사용이 가능하나 그 이하의 신부전에선 원위 세뇨관 이뇨제는 이뇨 효과가 매우 적고 고용량의 고리관 이뇨제가 주로 사용되는데, 세뇨관 이뇨제 가운데 metolazone은 이뇨 효과가 있다. 신부전이 심할수록 고용량이 필요하고, 고리관과 원위 세뇨관 이뇨제를 병용하는 경우도 있어 이에 따른 부작용에 유의하여야 한다. 특히 집합관 이뇨제는 고칼륨혈증을 초래할 수 있어 사용하지 않아야 한다.

5) 기타 질환들

생리전 증후군(Premenstrual syndrome)이나 특발성 부종(Idiopathic edema)의 경우 체중 증가 정도에 따라 대증요법으로 소량의 원위 세뇨관 이뇨제를 단기간 투여할 수 있으며 장기간 투여나 고리관 이뇨제는 피하여야 한다.

2. 부종이 없는 경우

1) 고 혈 압

본태성 고혈압에선 thiazide가 효과적이며 특히 다른

표 3. 이뇨제 치료의 부작용

Volume depletion, azotemia
Electrolyte abnormalities:
Hypokalemia, hyperkalemia,
hyponatremia, hypomagnesemia
Acid－Base disturbances:
Metabolic alkalosis, metabolic acidosis
Metabolic complications:
Hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia
Sexual dysfunction
Ototoxicity
Others: Skin rash, vasculitis, interstitial nephritis

항고혈압제와 병용시 강압 효과가 좋고, 신부전이 동반된 경우엔 고리관 이뇨제를 사용한다. 저칼륨혈증이 동반되면 집합관 이뇨제를 추가할 수 있다.

2) 고칼슘혈증

충분한 수액 공급과 함께 고리관 이뇨제 정주가 도움이 된다.

3) 부적절한 항이뇨호르몬 분비 증후군(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

염분 공급과 함께 고리관 이뇨제의 투여로 저나트륨혈증을 교정할 수 있다.

이뇨제 치료의 부작용

이뇨제는 적절히 사용하면 부작용 없이 안전하게 투여할 수 있으나 질환이나 용량에 유의하지 않으면 다양한 부작용을 초래할 수 있다(표 3). 가장 유의해야 할 점은 과다 이뇨에 따른 저체액량으로 저혈압, 체중 감소 및 이에 따른 고질소혈증이다. 심각한 저혈압은 급성 신부전으로 진행할 수도 있으며 대사성 알칼리혈증을 악화시킬 수도 있다. 고령자에선 체액량 변화에 대한 보상기전이 둔화되는 반면에 이뇨 효과는 과소, 과다 모두 가능하므로 특히 유의해야 한다.

고리관과 원위 세뇨관 이뇨제 투여에 따른 이뇨는 포타슘 손실을 초래하여 저칼륨혈증이 초래되며 심하면 부정맥을 유발할 수도 있다. 반면에 집합관 이뇨제는 포타슘 배설을 억제해서 고칼륨혈증을 유발할 수 있어서 특히 신부전 환자에선 위험하다. 이뇨제 투여로 소디움 배설은 증가하는 반면에 이에 따른 체액량 저하는 수분 배설의 감소를 초래하여 체내에 상대적인 수분과다 상태를 이루어 저소디움혈증을 보일 수 있다. 저소디움혈증은 수분 섭취를 제한하고 적절한 염분을 섭취함으로써 교정이 가능하다. 장기간 이뇨제를 투여하는 경우엔 마그네슘 손실을 초래할 수 있으며 이 경우 저칼륨혈증의 교정이 어렵다.

이뇨시 요중 소디움이 주로 염소이온과 같이 배설되면서 체내엔 중탄산염(bicarbonate)이 증가하여 대사성 알카리혈증이 초래될 수 있는데, 특히 저칼륨혈증과 같이 동반되면 심해진다. 대사성 알칼리혈증과 저포타슘혈증이 동반된 경우엔 포타슘클로라이드를 투여해서 교정한다. 근위 세뇨관 또는 집합관 이뇨제는 수소이온 배설을 억제하여 대사성 산혈증을 유발한다.

Thiazide 이뇨제는 인슐린 저항성을 높여 고혈당증을 초래하고, 혈중 지질치를 높일 수 있으며 근위 세뇨관의 요산 배설을 억제하여 고요산혈증이 유발될 수 있다. 고리관 이뇨제는 내이의 endolymph의 조성을 변화시켜 청력과 평형감각의 저하를 초래할 수 있으며 발기부전과 같은 성기능 장애와 spironolactone은 고용량에서 여성형 유방을 유발하기도 한다. 드물게는 급성 간질성 신염, 간염, 혈관염 등이 보고된 바 있다.

이뇨제를 다른 약제들과 함께 투여하는 경우엔 앞서 기술한 바와 같이 약제의 상호작용으로 이뇨 효과가 저하되거나 부작용이 심해질 수 있으므로 유의하여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제는 고리관 이뇨제의 효과를 감소시키고, captopril은 furosemide 작용을 제한하며, cimetidine은 amiloride의 작용을 방해한다.

참 고 문 헌

1. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 798 - 805
2. Puschett JB, O'donovan RM. Renal actions and uses of diuretics. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. Textbook of nephrology. 3rd ed. Baltimore: William & Wilkins, 1995: 494 - 507
3. Wilcox CS. Diuretics. In: Brenner BM, Rector FC, eds. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 2123 - 47
4. Rose BD. Clinical use of diuretics. In: Rose BD. ed. Clinical physiology of acid–base and electrolyte disorders. 3rd ed. New York: McGraw–Hill Information Services Co., 1989: 389 - 415
5. Swan SK, Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics and their use in chronic renal insufficiency. J Nephrol 1993; 6: 118 - 23
6. O'brien JG, Chennubhotla SA, Chennubhotla RV. Treatment of edema. Am Family Physician 2005; 71: 2111 - 8

Peer Reviewer Commentary

김 순 배 (울산의대 내과)

본 논문은 가장 흔히 쓰이는 약제인 이뇨제의 이론과 임상에서 사용되는 경우, 종류 및 부작용 등에 대해 상세히 기술하고 있어 임상이용에 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 필자가 밝힌 대로 새로운 원위세뇨관 이뇨제인 metolazone은 다른 원위세뇨관 이뇨제들과는 달리 만성 신부전 환자에서도 효과가 있으며, 고리관이뇨제 단독 사용시에 내성이 있는 환자에서 병용 사용할 경우 효과적인 것으로 알려지고 있다. 또한 최근 많이 사용되고 있는 angiotensin 수용체 억제제에 thiazide 이뇨제를 포함시킨 혈압약들을 사용하는 환자에서는 thiazide 이뇨제의 부작용을 간과하기 쉬우므로 저나트륨혈증, 고혈당증, 고지질혈증 및 고요산혈증 등의 thiazide 이뇨제의 부작용이 나타나지 않는지 유의하여 살펴보아야 한다.