

利尿剂发展简史

田裕望¹, 朱文玲^{2*}

(1. 浙江大冢制药有限公司 市场部, 杭州 311301; 2. 中国医学科学院 北京协和医院 心内科, 北京 100730)

【摘要】 利尿剂是治疗各种病因导致的体液容量超负荷的基本药物。本文简单回顾了人类抗击体液潴留的历史, 重点介绍了目前主要用于治疗体液潴留的药物——不同利尿剂的研发历史, 开发思路及作用机理。新的排水利尿剂对于传统排钠利尿剂是很好的互补, 遵循权威部门颁布的指南可帮助临床医生合理使用不同类型利尿剂。

【关键词】 利尿剂; 排钠利尿剂; 排水利尿剂; 容量超负荷; 水肿; 低钠血症

【中图分类号】 R977.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0084-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.020

Brief history of diuretic development

TIAN Yu-wang¹, ZHU Wen-ling^{2*}

(1. Department of Marketing, Zhejiang Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 311301, China; 2. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Diuretics are a cornerstone in the treatment of volume overload with different pathological origin. This article briefly reviewed the history of human's way of removing excess water, especial introduced the process of discovering natriuretics and aquaretics. To discover a new drug successfully, research teams need continued efforts and a combined knowledge of both biology and chemistry. The newly developed aquaretics had a good complementary effect with conventional saluretics. Adhering to credible guidelines could help to optimize the use of different classes of diuretics.

【Key words】 diuretic; saluretic; aquaretic; volume overload; edema; hyponatremia

维持人体的体液平衡对生命非常重要, 但一些病理情况会打破这种平衡, 导致身体体液不足或过多(如心力衰竭、肝硬化、肾功能衰竭和肾病综合征都会导致身体体液过多), 与体液不足相比, 体液过多更难处理。本文简单回顾了人类抗击体液潴留的历史, 从传统疗法到排钠利尿剂, 再到排水利尿剂的研发过程及作用机理, 以期临床医生合理选择利尿剂提供参考。

治疗体液潴留的传统疗法

治疗体液潴留的传统疗法, 主要是指曾经使用, 目前因为不够科学而被淘汰的方法, 主要包括放血疗法、汞利尿剂及渗透性利尿剂的使用。

1 放血疗法 (venesection)

从古希腊开始, 人们就开始采用静脉放血来治疗体液潴留, 这种治疗手段持续了近 2000 年。那时人们不能区分血和水, 以为是血多了, 而不是血液中的水分多了, 迄今我们依旧称有体液潴留的心衰为充血性心力衰竭。放血疗法不是民间土方, 1950 出版的《哈里森内科学法则》(Harrison's Principles of Internal Medicine) 介绍的心衰治疗方法就包括放血疗法和使用汞利尿剂^[1]。

2 汞利尿剂的使用

人们在治疗梅毒时发现汞具有消肿作用^[2], 进而逐步用于对抗体液潴留。国内曾经常用的汞利尿剂为撒利汞 (salyrgan, mersaly)。汞利尿剂主要作

[收稿日期] 2017-12-17

[作者简介] 田裕望, 女, 硕士, 执业药师; 研究方向: 医药营销和管理; E-mail: tianyw@zjotsuka.com

[通讯作者] * 朱文玲, 女, 主任医师; 研究方向: 冠心病、高血压、心力衰竭及超声心动图和血管内超声; E-mail: zhuwenling@263.net

用于肾小管,阻止钠的重吸收,但是具体作用部位以及确切作用机理并不是很清楚^[3]。汞利尿剂不良反应多而严重,甚至可能导致死亡,目前临床已弃用。

3 渗透性利尿剂的使用

还有些其他药品如尿素、异山梨醇、甘油和甘露醇也被用来利尿,这些药物主要通过增加渗透压而利尿。渗透性利尿药主要排水,会导致高钠血症,还会增加循环血量而增加心脏负荷,故禁用于心力衰竭患者。

排钠利尿剂的开发

1 从磺胺药到氯噻嗪

1937年, Southworth 发现使用磺胺类抗菌药治疗患者时,患者的钠和水的排泄均增加,尿液呈碱性^[4],随后研究发现磺胺为碳酸酐酶抑制剂^[5]。1949年 Schwartz 成功使用磺胺类药治疗心力衰竭患者, Karl Beyer^[6]受此启发,将磺胺药做了一系列结构变化并在动物身上测试其利尿效果,首先用羧基替代芳香环上的氨基合成对羧基苯磺酰胺(CBS),这个产品不仅增加钠也增加氯的排泄,然后尝试在间位引入另1个氨磺酰基团,发现产品的效力大大增加……经过不断努力终于合成6-氯-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺1,1-二氧化物(氯噻嗪,商品名DIURIL),见图1,这是人类历史上第1个合成的利尿药,具有划时代意义^[7]。

2 其他排钠利尿药的合成

随后的10年里, Beyer 及其团队将氯噻嗪的结

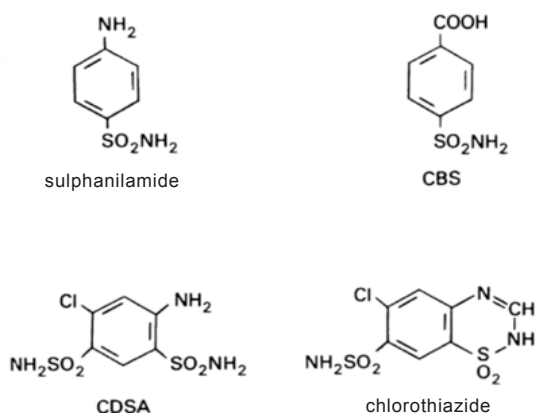


图1 从磺胺到氯噻嗪

构进一步修改,合成了氢氯噻嗪、依他尼酸和阿米洛利,也就是将作用于肾小管不同部位的利尿剂都合成出来了。20世纪50—60年代成为利尿剂合成

的黄金时代,目前常用的螺内酯(1959)和呋塞米(1966)都是那时合成出来的。那时新药注册制度远没有现在要求严格,这些产品合成出来后很快就上市了。90年代开发了一些新的产品,如托拉塞米和阿佐塞米(1995),这些产品在药代动力学方面有改善,但作用机理与传统的呋塞米等相同^[8]。

3 排钠利尿药的药理特点

传统利尿剂包括作用在近曲小管的碳酸酐酶抑制剂、作用在亨利氏襻升支粗段的襻利尿剂、作用在远曲小管的噻嗪类利尿剂以及作用在集合管表皮钠通道的保钾利尿剂,它们的作用机理都有相同之处:均作用于肾小管管腔面的不同转运蛋白(transporter)或转运体上(symporter),这些药物首先需要被分泌到管腔液里,且到达目标位置时还有足够的浓度才能发挥作用。如果肾功能受损、血浆白蛋白低等,都会影响利尿效果。阴离子转运蛋白(OAT)将这些利尿剂分泌至管腔是以尿酸作为交换,所以这些传统利尿剂均会引起高尿酸血症^[9]。

传统利尿剂的主要作用是排钠,排水则为其副作用,也可称为排钠利尿剂(natriuretic)或排盐利尿剂(saluretics)。所以这些利尿剂都会导致电解质紊乱,特别是低钠血症,还有低钾血症、高钙血症和代谢性碱中毒等。襻利尿剂还有耳毒性,因内耳有个氯离子转运通道,结构几乎与髓襻升支粗段的Na⁺-K⁺-2Cl⁻转运体里的氯离子转运通道一样^[10]。

排钠利尿剂将血和体液分开了,但不能将钠和水分开,特别是当机体处于低钠状况时,这些利尿剂往往无效,毫无疑问,临床需要一种不依赖电解质而能排水的药物。

排水利尿剂的开发

1 早期肽类拮抗剂的挫折

肾小管除了有不同的离子泵转运电解质,还有水通道独立转运水。Peter Agre^[11]因发现水通道蛋白获2003年诺贝尔化学奖。人体内水通道有十几个,分布于不同组织,其中水通道蛋白2位于肾脏集合管主细胞,受血管加压素调节^[12]。

早在1895年的时候, Oliver 和 Schaffer 发现垂体后叶组织有升高血压的作用,将其命名为血管加压素(vasopressin, AVP)^[13]。20世纪20—

30年代期间,许多科学家发现血管加压素具有利尿作用,是人体调节水平衡最重要的激素,故又称此激素为抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)。

Vincent du Vigneaud 因确认血管加压素的结构和合成获 1955 年诺贝尔化学奖,引发了研发血管加压素类似物的热潮,当时的史克必成和汽巴-嘉基公司在这个领域比较活跃的,好几个血管加压素受体拮抗剂被开发出来,其中 SK&F101926 进入临床试验阶段。但是这些产品都是大分子肽类物质,口服后生物利用度很差,更令人诧异的是,这些药物在体外试验和动物实验,甚至在恒河猴身上都是拮抗剂,但是到了人体却成了激动剂,患者的尿量不是增加而是减少了^[14]。这令所有的开发者非常沮丧并望而却步,没人敢再涉足这个领域。

2 第 1 个非肽类血管加压素受体拮抗剂问世

1983 年大冢公司决定开发非肽类口服血管加压素受体拮抗剂,那时没有办法预测产品是否能对血管加压素产生拮抗作用。大冢公司将手头的化合物进行人工筛选,逐个测试其是否具有拮抗 AVP 的作用。这样用了 6 年时间,在筛选了 2 万个化合物后终于发现有个化合物 OPC-18549 具有拮抗血管加压素 V_1 受体的作用^[15]。OPC-18549 的拮抗作用并不是很强,通过结构优化,合成了 OPC-21268,这是第 1 个发表的 V_{1a} 受体拮抗剂^[16]。

从 V_1 受体拮抗剂到 V_2 受体拮抗剂,有 2 个主要变化。将 2-喹啉酮环的羰基转换到喹啉环和苯环之间,其次用四氢苯并吡啶因环取代四氢喹啉环,也就是将 6 环变为 7 环。转换后发现了第 1 个 V_2 受体拮抗剂 OPC-31260^[17],见图 2。OPC-31260 的通用名为 mozavaptan 莫扎伐普坦,商品名为 PHYSULINE,主要在日本上市。

3 其他非肽类血管加压素受体拮抗剂

1992 年 AVP 受体被克隆出^[18]、位于肾脏集

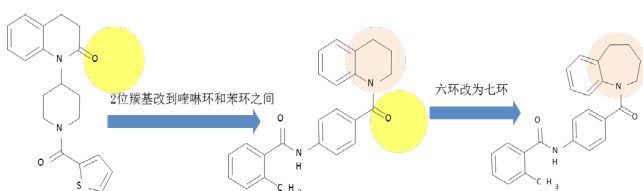


图 2 从 V_{1a} 受体拮抗剂到 V_2 受体拮抗剂

合管主细胞的水通道蛋白 2 被发现^[19],使得这类产品的研发变得更有针对性,同时大冢公司成功合成 V_1 受体拮抗剂(OPC-21268)和 V_2 受体拮抗剂(OPC-31260)的报道,再次激发医药公司对这个领域的兴趣。

赛诺菲(Sanofi)公司于 1993 年宣布合成另 1 个 V_1 受体拮抗剂 SR-49059 (relcovaptan, 瑞考伐普坦)^[20],临床研究显示瑞考伐普坦对雷诺氏综合征、痛经有作用,并能安胎,但作为 V_1 受体拮抗剂并无利尿作用。随后 1996 年合成选择性 V_2 受体拮抗剂 SR121463 (satavaptan, 萨特普坦)^[21],但在临床试验中疗效不明显且安全性有问题,被欧盟叫停^[22]。

Cardiokine, Inc. 1998 年合成 VPA-985 (lixivaptan, 利希普坦)^[23]。利希普坦纠正低钠的 3 期临床试验为 Balance 研究,根据研究结果 FDA 认为利希普坦的安全没有问题,但其纠正心力衰竭和低钠的效果不够显著,没有批准其上市。

比较成功的是日本山之内(Yamanouchi)公司,1997 年合成 V_1 和 V_2 双重受体拮抗剂 YM-087 (conivaptan, 考尼伐坦),美国 FDA 2005 年 12 月 29 日批准考尼伐坦针剂(商品名: VAPRISOL)上市,成为第 1 个获得美国 FDA 批准的血管加压素受体拮抗剂,由收购了山之内的阿斯泰来(Astellas)公司负责该产品营销。

4 托伐普坦问世及其药理特点

其实,在合成 OPC-31260 不久,大冢公司就合成了 OPC-41061 (tolvaptan, 托伐普坦)以及一系列类似物。经过不同测试,大冢公司研发人员确认托伐普坦在 V_2 受体拮抗剂中效力最高,且安全性最好,于 1998 年宣布合成托伐普坦^[24],并决定将其推向全球。托伐普坦片剂 2009 年 5 月 22 日获得美国 FDA 批准,截至 2017 年底,全球有 40 个国家/地区批准托伐普坦,140 万以上病例使用。中国国家食品药品监督管理局于 2011 年 9 月 22 日批准托伐普坦(商品名: 苏麦卡)作为 1.1 类新药在中国上市用于治疗低钠血症,是中国市场迄今唯一的普坦类药物。2017 年 9 月国家食品药品监督管理局增加托伐普坦(苏麦卡)适应证——用于治疗心力衰竭引起的体液潴留,同时托伐普坦被纳入全国医保药品目录乙类。托伐普坦也获得国内外多个指南的推荐。

托伐普坦的利尿作用与血管加压素 (AVP) 有关。当血管加压素分泌增加时,与位于肾内血管直小血管的 V_2 受体相互作用,经过一系列通路生成水通道蛋白并移位至集合管,使水的重吸收增加。当血管加压素水平减低时,与 V_2 受体相互作用减少,水通道蛋白生成减少,水再吸收减少,产生利尿作用。而选择性 V_2 受体拮抗剂阻止 AVP 与 V_2 受体相互作用,是集合管的水通道蛋白产生减少,从而产生自由水利尿作用。托伐普坦利尿作用较强,不引起电解质紊乱,减低体重显著。利尿后尿的渗透压降低,血浆渗透压升高。不损伤肾功能,可用于肾功能不正常的患者。

普坦类药物的问世,丰富了利尿剂的种类,不仅有依赖排钠而排尿的利尿产品,也有不依赖排钠能独立排水的利尿产品,针对肾小管不同部位都有相应产品。

利尿剂的合理使用

不同的利尿剂需要根据产品的特性和患者的具体病情特别是心衰患者的水钠平衡状况进行选择。低容量患者禁用利尿剂。有水肿的高容量患者,如果身体内的水份更多,建议使用排水利尿剂,将多余水份排出,纠正低钠血症状况;如果患者身体内钠盐过多,则需要使用排钠利尿剂;大多数心衰患者身体内既有钠潴留也有水潴留,需要联合使用不同种类的利尿剂。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》认为合理使用利尿剂是其它治疗心衰药物取得成功的关键因素之一,有体液潴留证据的所有心衰患者均应给予利尿剂 (I 类, C 级)。指南推荐了 4 类利尿剂:襻利尿剂、噻嗪类利尿剂、保钾利尿剂和新型利尿剂 - 托伐普坦。襻利尿剂如呋塞米是首选,急性心衰时可先静脉注射 20~40 mg,继以静脉滴注,总剂量起初 8 h 不超过 80 mg,24 h 不超过 160 mg。噻嗪类更多用作高血压治疗药物,消肿的作用不是很强。新型利尿剂托伐普坦推荐用于充血性心衰、常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症和肾功能损害倾向患者,可显著改善充血相关症状,且无短期和长期不良反应^[26]。

综上,每一种药品的开发都凝聚了研发者的心血,经过漫长研发和临床研究过程批准上市的药品都有其特有的临床价值,遵循权威机构颁布的相关

指南可帮助临床医生更规范、合理使用药品包括合理使用利尿剂。

【参考文献】

- [1] Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future[J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(1):58-62.
- [2] Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl*[J]. 1997, 59(Suppl.):S118-S126.
- [3] Dale R A, Sanderson P H. The mode of action of a mercurial diuretic in man[J]. *J Clin Invest*, 1954, 3(7):1008-1014.
- [4] Hober R. Effect of some sulfonamides on renal secretion[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 1942, 49(1):87-90.
- [5] Mann T, Keilin D. Sulphanilamide as a specific inhibitor of carbonicanhydrase [J]. *Nature*, 1940(146):164-165.
- [6] Wile D. Diuretics: a review[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(5):419-431.
- [7] Beyer K H. Chlorothiazide[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1982(13):15-24.
- [8] Mentz R J, Buggey J, Fiuzat M J, et al. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(5):438-443.
- [9] Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(5):679-688.
- [10] Palmer B F. Metabolic complications associated with use of diuretics[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(6):542-552.
- [11] Knepper M A, Nielsen S. Peter Agre, 2003 Nobel Prize winner in chemistry[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(4):1093-1095.
- [12] Dibas A I, Mia A J, Yorio T. Aquaporins (water channels): role in vasopressin-activated water transport[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998, 219(3):183-99.
- [13] Oliver G, Schäfer E A. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs: preliminary communication[J]. *J Physiol*, 1895, 18(3):277-279.
- [14] Jr R R, Brooks D P, Huffman W F, et al. From vasopressin antagonist to agonist: a saga of surprise![J]. *Drug News & Perspectives*, 1991, 4(4):217-222.
- [15] Kondo K, Yamamura Y. Case studies in modern drug discovery and development the chapter13, discovery of Samsca®; (Tolvaptan): The first oral nonpeptide vasopressin receptor antagonist[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2012:336-359.
- [16] Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T, et al. OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V_1 receptor antagonist[J]. *Science*, 1991, 252(5005):572-574.
- [17] Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V_2 receptor antagonist[J]. *Br J Pharmacol*, 1992, 105(4):787-791.
- [18] B Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone[J]. *Nature*, 1992, 357(6376):333-335.

- [19] Agre P, Preston G M, Smith B L, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel[J]. *Am J Physiol*, 1993, 265(2):463-476.
- [20] Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Garcia C, et al. Biochemical and pharmacological properties of SR 49059, a new, potent, nonpeptide antagonist of rat and human vasopressin V_{1a} receptors[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(1):224-231.
- [21] Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V_2 receptor antagonist[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(12):2729-2738.
- [22] European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use Withdrawal Assessment Report For Aquilda (Satavaptan)[EB/OL]. (2008-06-09)[2017-12-10].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000873/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000055.jsp&mid=WC0b01ac058001d128.
- [23] Albright J D, Reich M F, Delos Santos E G, et al. 5-Fluoro-2-methyl-N-[4-(5H-pyrrolo [2, 1-c]-[1, 4] benzodiazepine-10(11H)-ylcarbonyl)-3-chlorophenyl] benzamide (VPA-985): an orally active arginine vasopressin antagonist with selectivity for V_2 receptors[J]. *J Med Chem*, 1998, 41(14):2442-2444.
- [24] Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al. OPC-41061, A Highly Potent Human Vasopressin V_2 -Receptor Antagonist: Pharmacological Profile and Aquaretic Effect by Single and Multiple Oral Dosing in Rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 287(3):860-867.