

关于循环系统药物利尿药



Antihypertensive drugs

I. 影响RAS系统的药物

1. 血管紧张素转化酶抑制剂
2. 血管紧张素II受体拮抗剂

II. 外周肾上腺素能受体拮抗剂

1. α 受体拮抗剂
2. β 受体拮抗剂

III. 作用于离子通道的药物

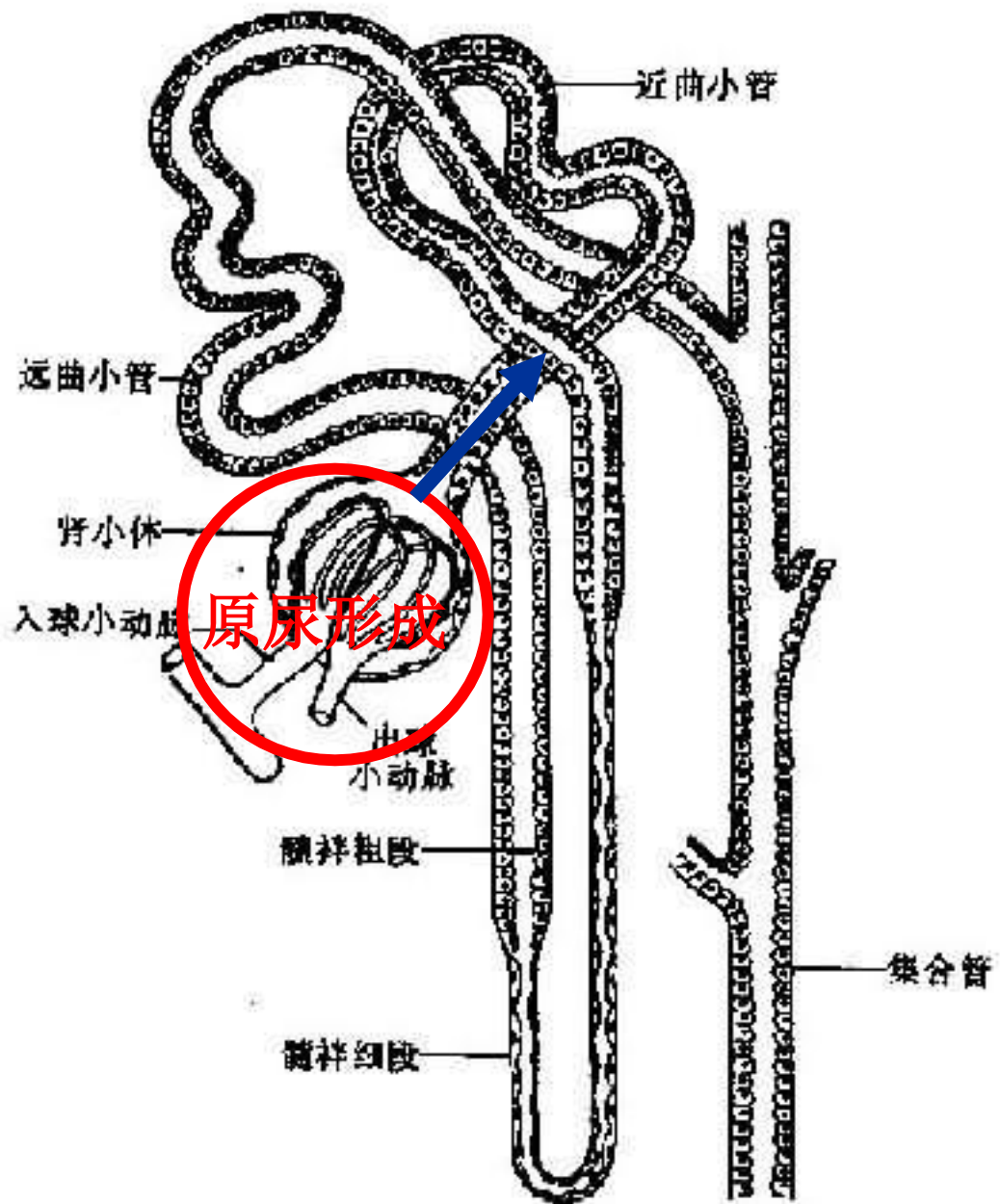
1. 钙拮抗剂
2. 钾通道开放剂

IV. 其他药物

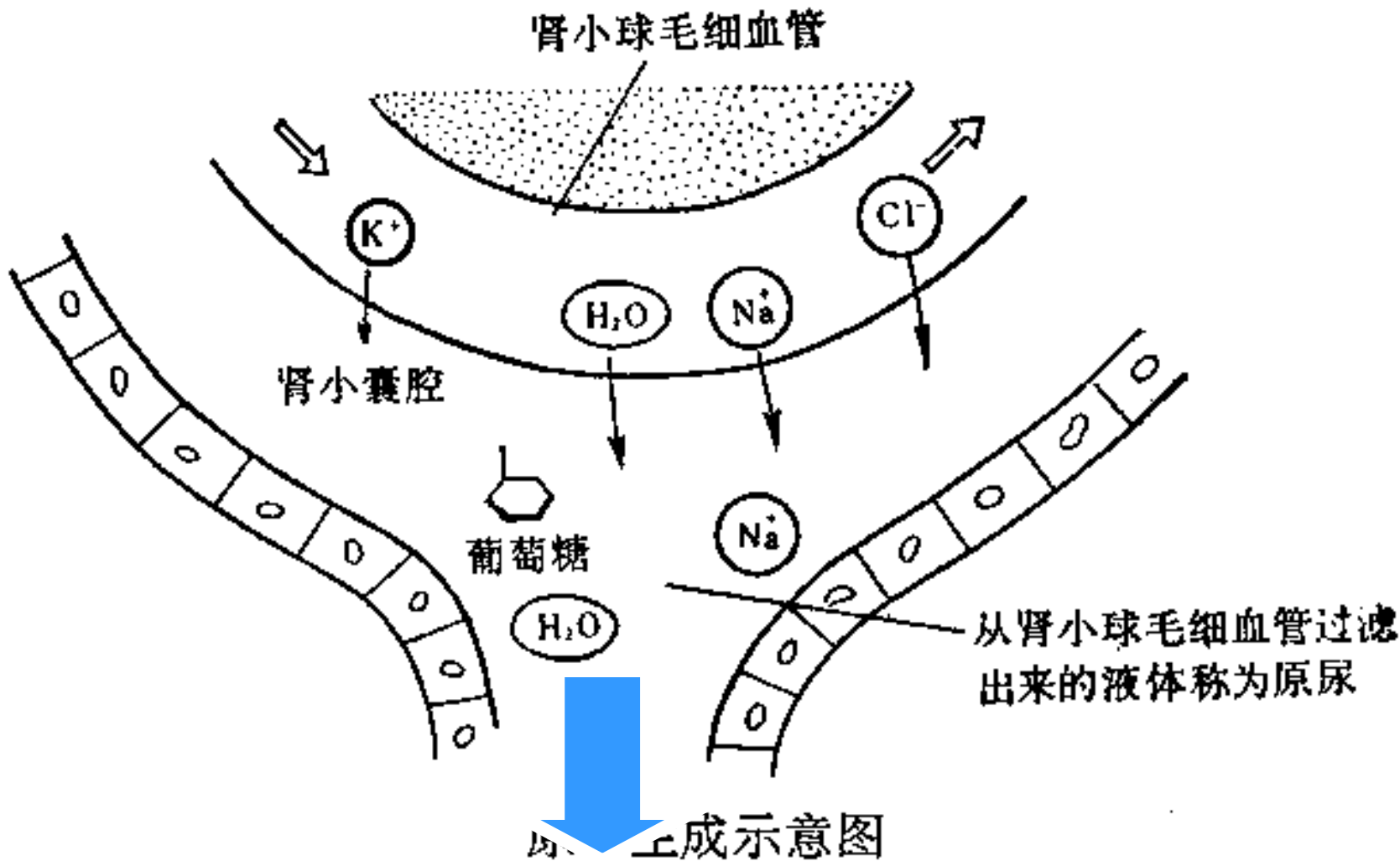
1. 利尿药
2. 影响肾上腺素能神经递质的药物
3. 中枢 α_2 受体激动剂
4. 作用于毛细小动脉的药物

利尿药

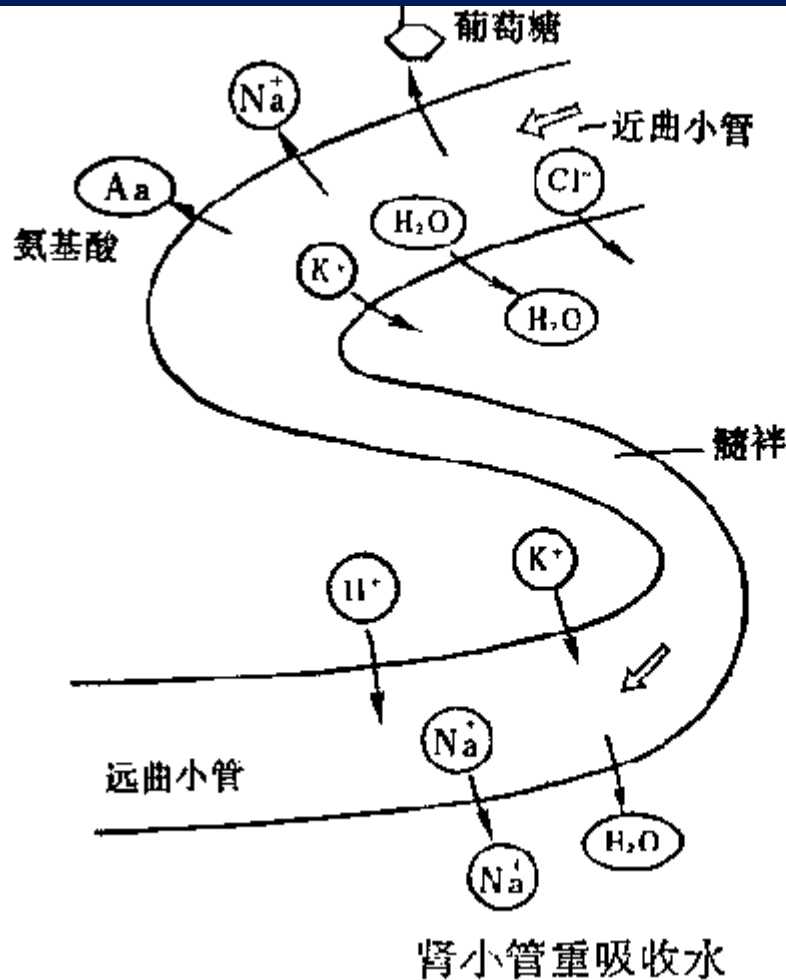
Diuretics



原尿生成



肾小管重吸收



H₂O 的重吸收量: 近曲小管占80%, 远曲小管、集合管占20%。H₂O 的移动是被动的, 它取决于因 Na⁺ 移动而致的渗透压的变化。

肾小管重吸收水

利尿药分类

作用部位分类

(1) 渗透性利尿药

(2) 碳酸酐酶抑制剂

近曲小管-低效利尿（乙酰唑胺）

(3) 髓袢升支粗段利尿药

近曲小管+髓袢升支（髓、皮质）-高效利尿药
（呋塞米）

远曲小管+髓袢升支皮质-中效利尿药（氢氯噻嗪）

(4) 保钾利尿药

远曲小管 Na^+ - K^+ 交换（排钠留钾）-低效利尿药（螺内酯）

利尿药分类

- 结构分类：
 - 1.磺胺类利尿药
 - 2.醛固酮拮抗剂利尿药
 - 3.蝶啶衍生物利尿药

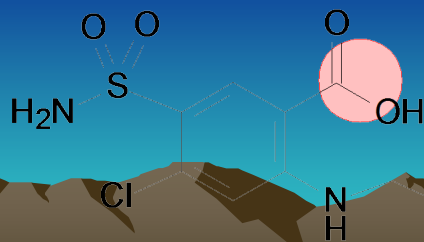
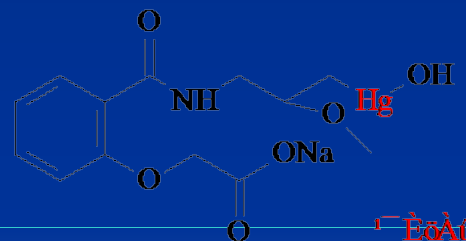
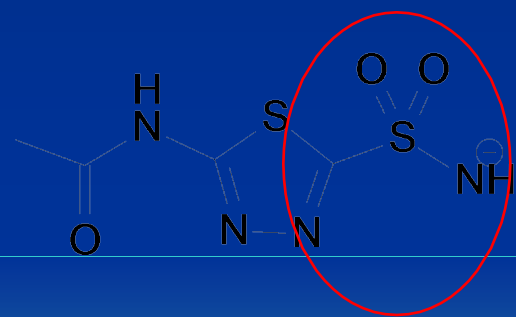
1.磺胺类利尿药

发现-磺胺的副作用（1937）

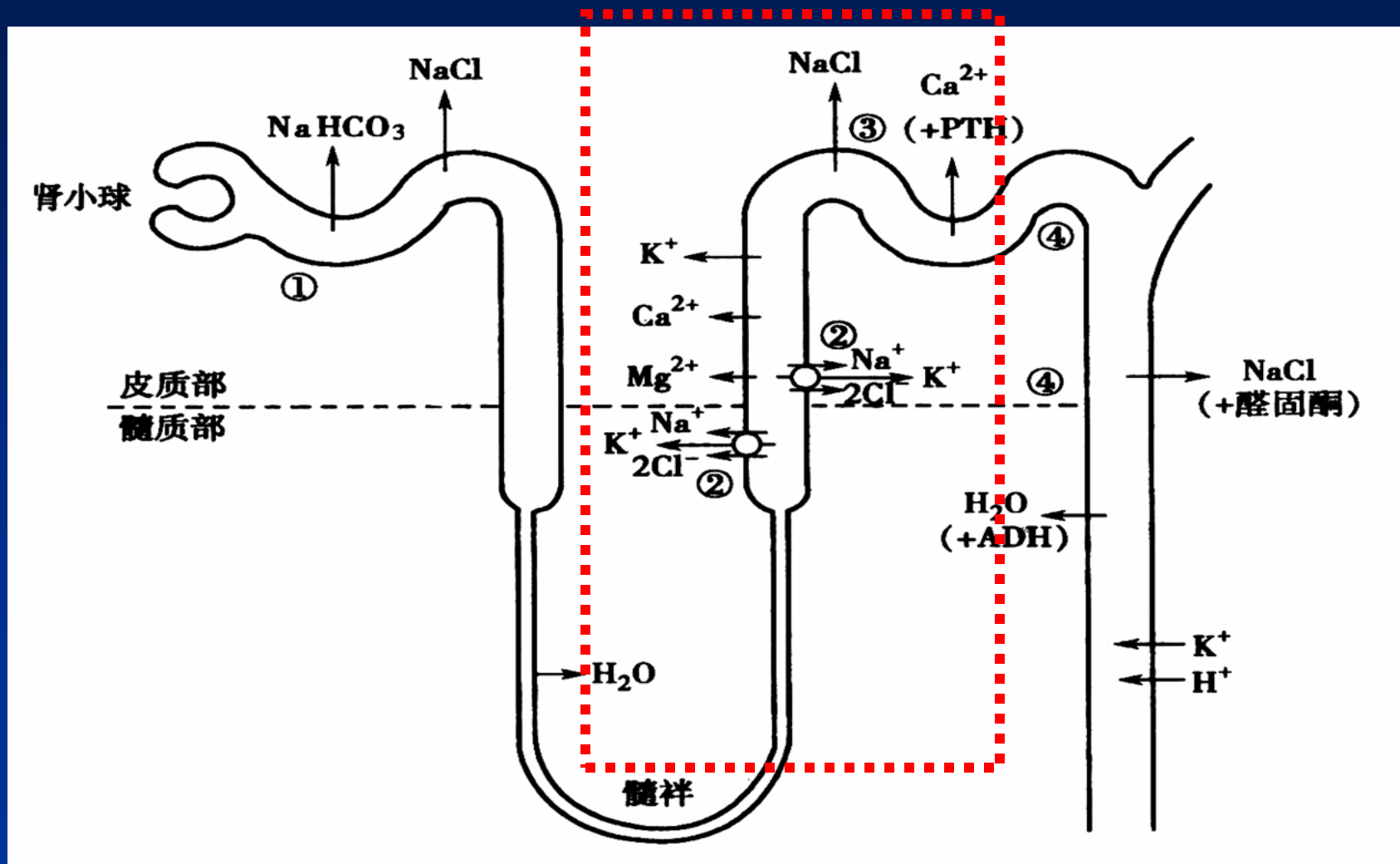
- 凡服用磺胺的动物或人的尿中 Na^+ 、 K^+ 及pH值都比正常高；
- 碱性尿和代谢性酸血症；
- 食用过磺胺的母鸡易产软壳蛋，（母鸡不能合成出足够的碳酸钙）；
- 人们认识到**磺胺基团与碳酸离子结构相似**，可竞争性抑制机体内的碳酸酐酶。

发现(1953)

- 噻二唑衍生物Acetazolamide抑制碳酸酐酶的能力是磺胺药物的1000倍，
- 1953年开始用于临床为第一个**非汞利尿剂**。

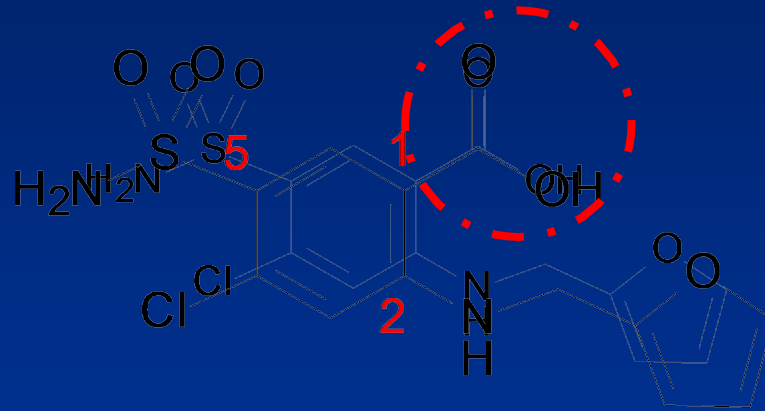


一、高效利尿药



呋塞米

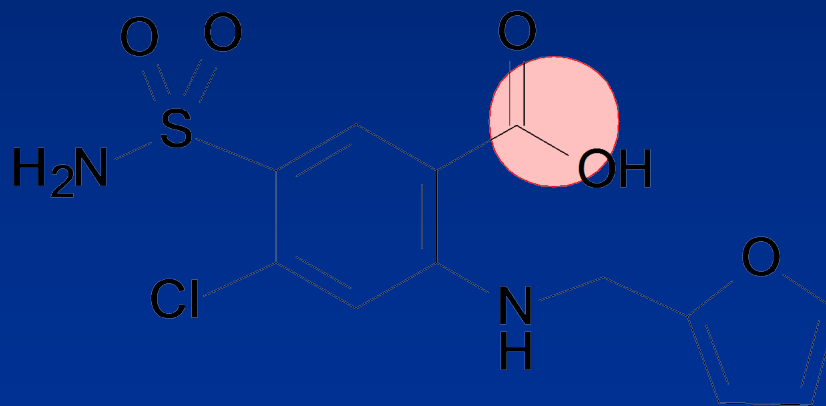
- Furosemide
- 速尿，利尿磺胺，呋喃丙胺酸



- **5- (Aminosulfonyl) -4-chloro-2- [(2-furanylmethyl) amino] benzoic acid**

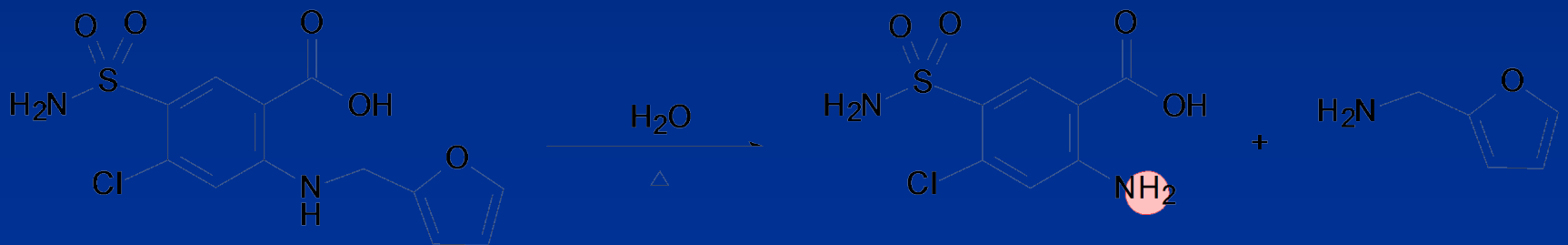
理化性质

- 酸性
– pK_a 3.9



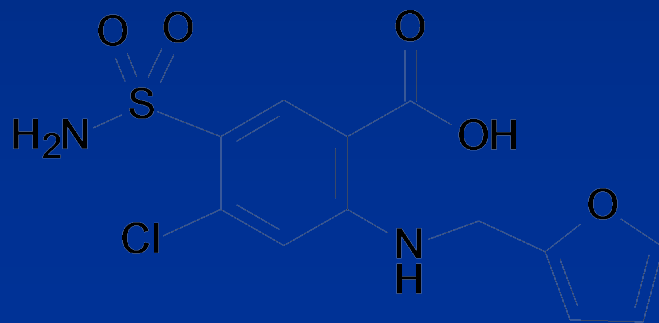
鉴别反应

- Furosemide钠盐水溶液，加**硫酸铜试液**生成**绿色铜盐沉淀**
- 可水解后，重氮化偶合



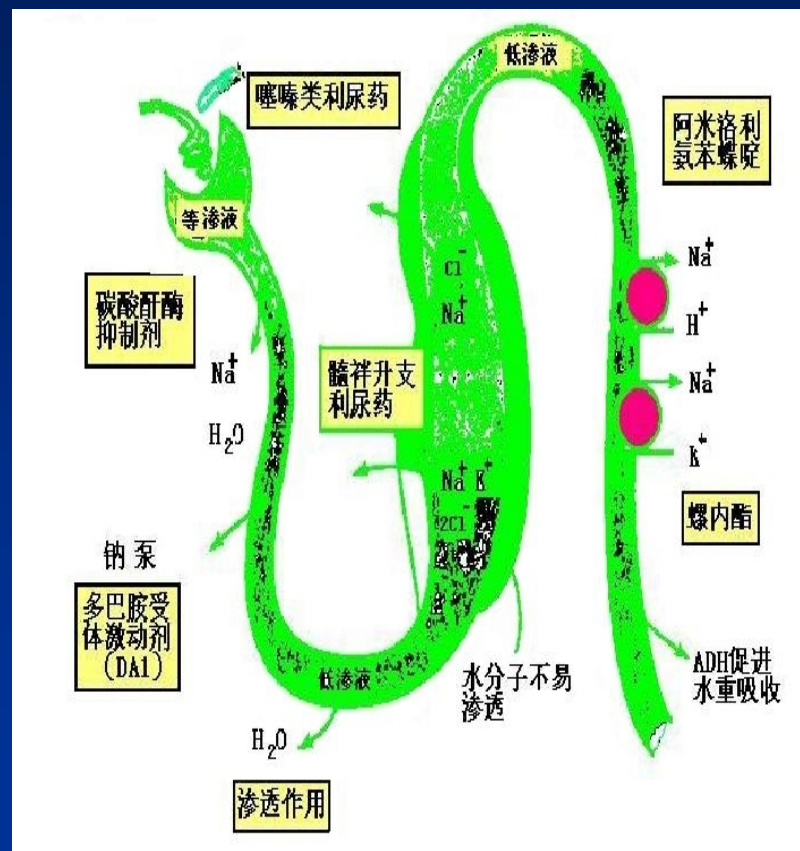
作用机理

- Furosemide完全没有碳酸酐酶的抑制作用
 - 虽然从化学结构来看，Furosemide是5-磺酰胺取代——邻氨基苯甲酸的衍生物



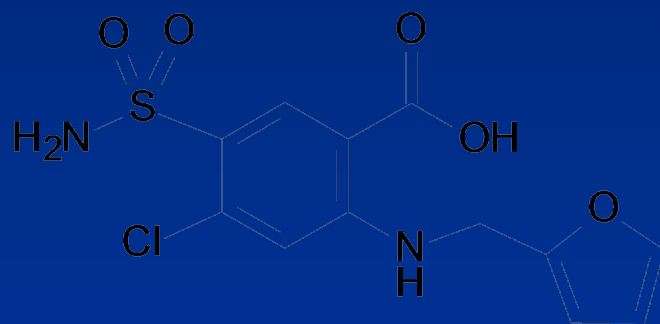
作用机理

- 作用在**肾脏髓质升支部位**
- 有很强的**抑制重吸收的作用**，
 - 也能影响**近曲小管**和**远曲小管**，
- 起效快，但作用时间短。



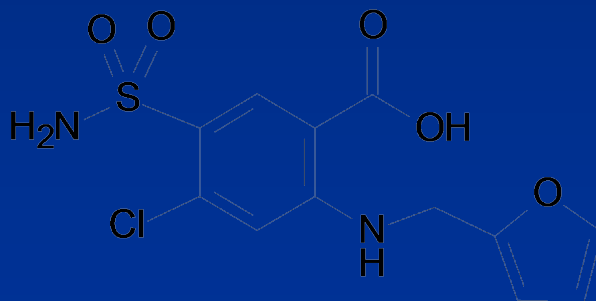
体内代谢

- Furosemide大多以原形排泄
- 仅有少量的代谢物，多发生在呋喃环上



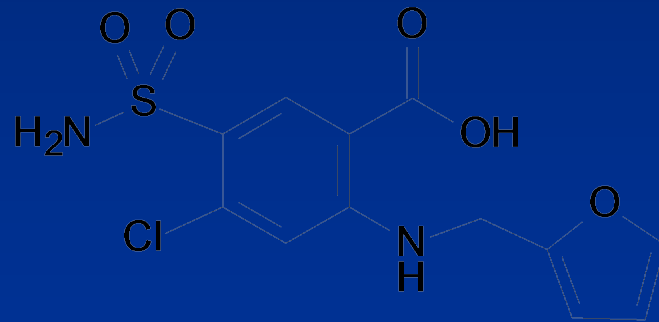
作用特点

- Furosemide的促NaCl排泄作用为噻嗪类利尿药的8到10倍
 - 作用时间则较短为6~8h
- 还有排泄 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 CO_3^{2-} 的作用



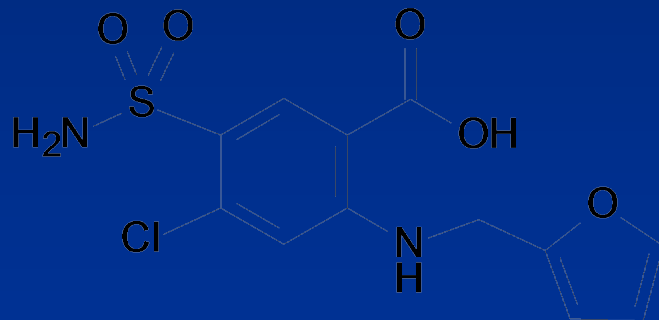
临床应用

- 能有效治疗心因性水肿，肝硬化引起的腹水、肾性浮肿
- 有温和的降低血压的作用



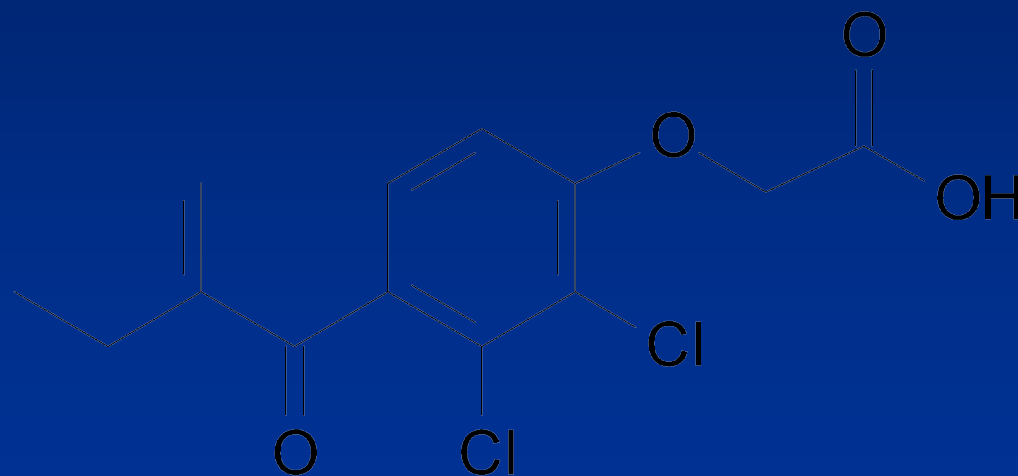
不良反应

- 体液和电解质的失衡
- 高尿酸症
- 胃肠道反应



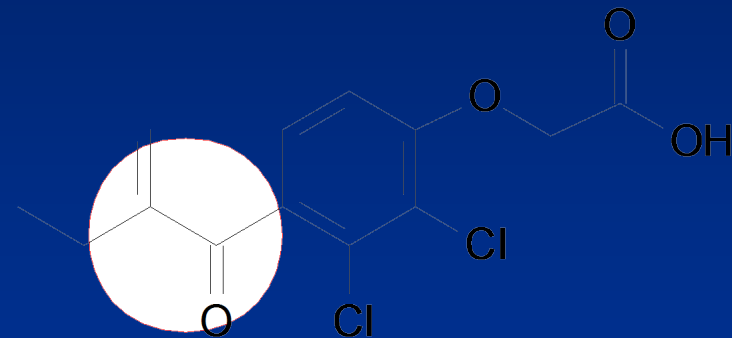
依他尼酸

- Etacrynic Acid 利尿酸



发现

- 考虑到某些化合物可与酶系统中的巯基结合，抑制肾小管对 Na^+ 的再吸收从而达到利尿作用
- 设计出对位不饱和酮取代的苯氧乙酸类化合物，具有较强的利尿作用

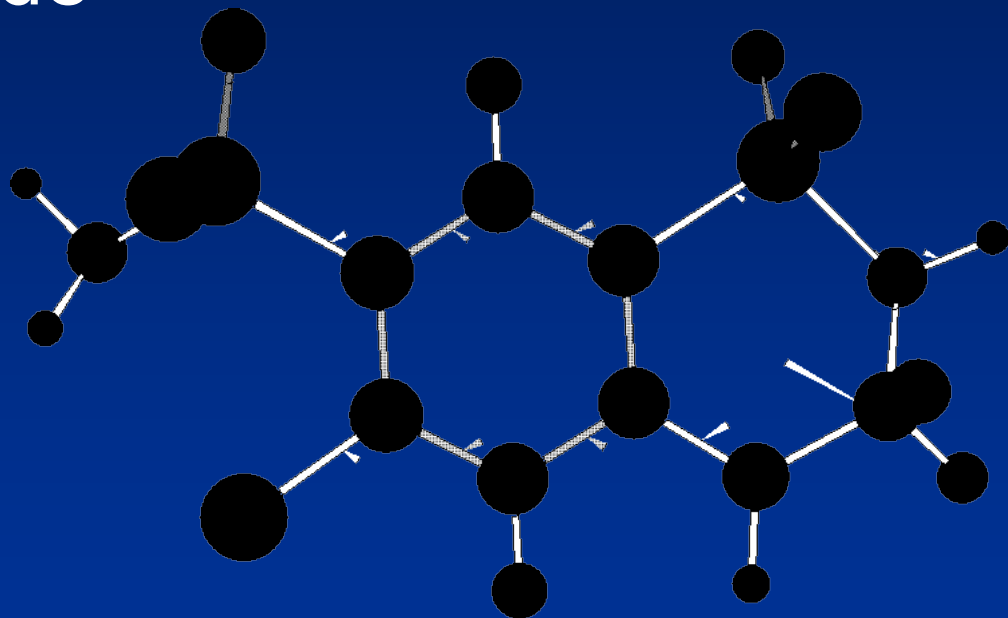
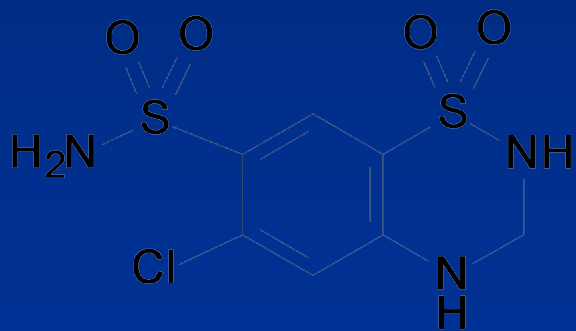


作用特点

- Etacrynic Acid为强利尿药，利尿作用强而迅速，时间较短

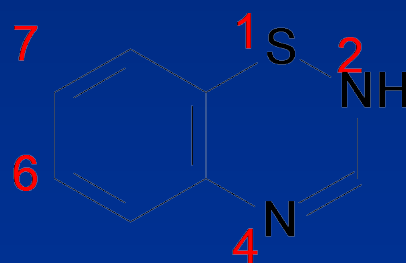
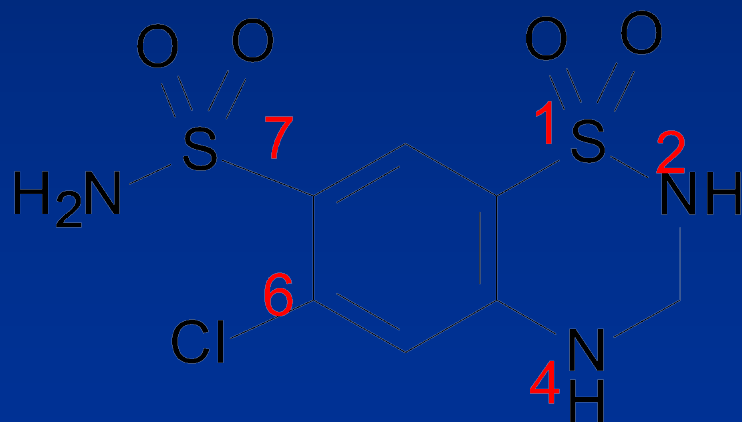
二、中效利尿药

- 氢氯噻嗪
- Hydrochlorothiazide
- 双氢克尿塞



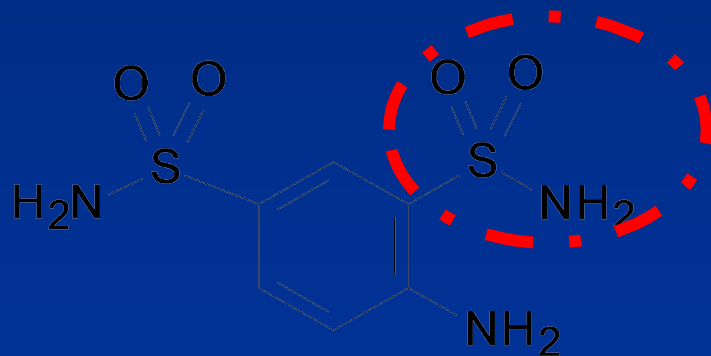
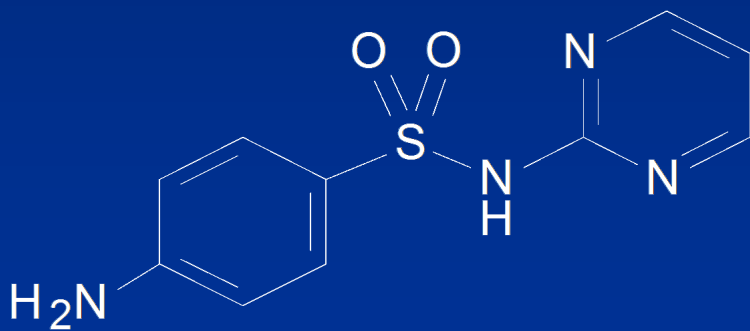
结构与化学名

- 6-Chloro-3, 4-dihydro-2*H*-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1, 1-dioxide



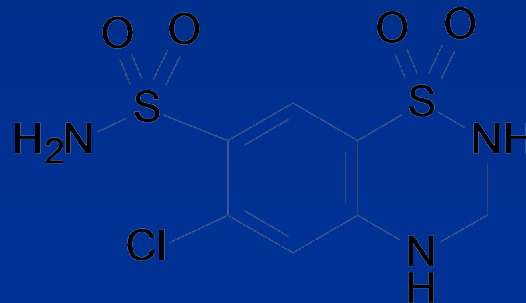
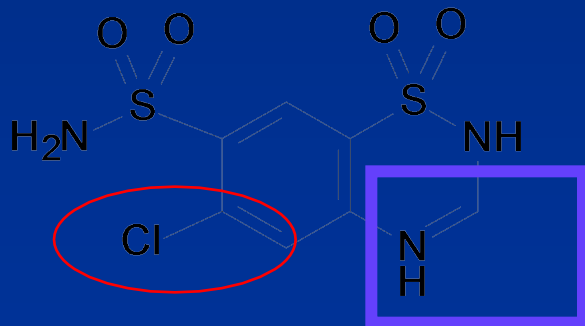
发现

- 苯磺酰胺化合物有利尿作用
- 间位再引入磺酰胺基团后，排钠离子和氯离子的作用显著增强



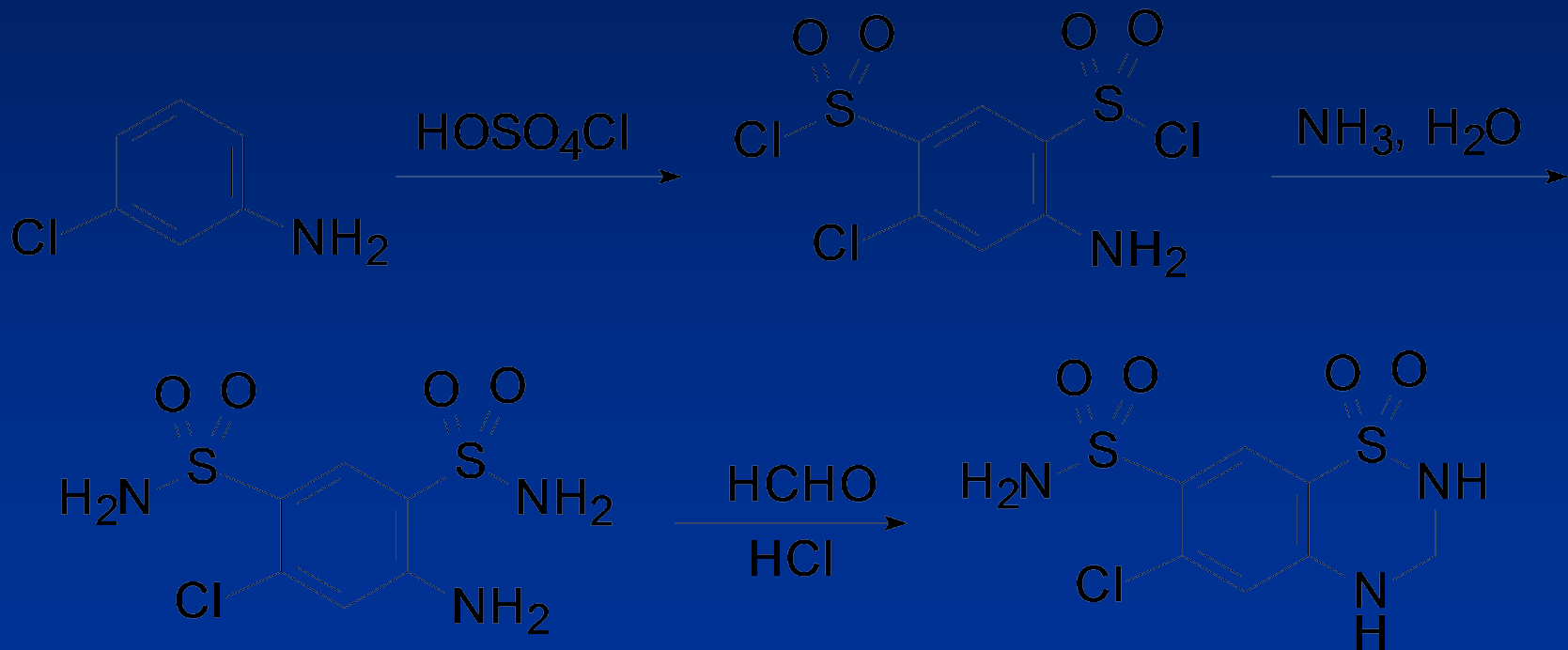
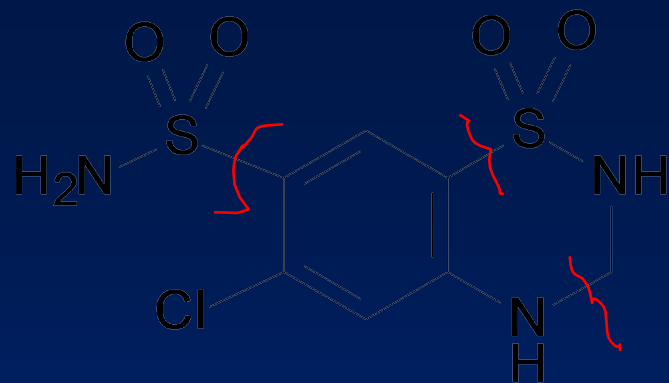
发现

- 在苯核上引入氯原子和氨基后，可进一步增加活性
 - 也是**弱的碳酸酐酶抑制剂**
- 当氨基被酰化后，意外地**环合成**新的一类化合物**苯并噻二嗪类**



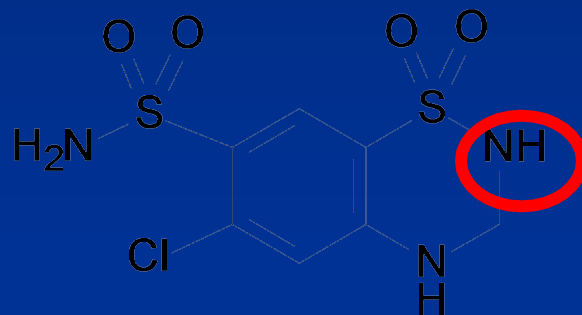
氢氯噻嗪

合成



酸性

- 因磺酰基的吸电子效应
Hydrochlorothiazide具有酸性
 - 易溶于碱水溶液，如NaOH和氨水中，有机碱和正丁胺
- pKa (HA)= 7.0, 9.2



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/728032143023006062>