

第三节 钠，钾通道拮抗剂

Sodium & Potassium Channels Blockers



1

钠通道阻滯剂的概述

2

典型药物：硫酸奎尼丁、盐酸美西律

3

钾通道阻滯剂的概述

4

典型药物：盐酸胺碘酮



一、钠通道阻滞剂的概述

• 1、钠通道的生理特性

- 维持细胞的兴奋性及生理功能
- 是局麻药和抗心律失常药的作用靶点
- 分布在心肌细胞膜上的钠通道具有去极化心肌细胞和传播动作电位的作用。
- 当受到刺激时，钠通道开放，大量 Na^+ 从细胞外经钠通道快速内流，导致膜电位迅速升高，形成动作电位的0相。



一、钠通道阻滞剂的概述

- 1、钠通道的生理特性
- 钠通道阻滞剂的作用机制
- 抑制 Na^+ 内流→抑制心肌细胞动作电位振幅和超射幅度，减慢传导，延长有效不应期→减慢心率，适用于心率过快型心律失常。



一、钠通道阻滞剂的概述

- 2、钠通道阻滞剂的分类
- 钠通道阻滞剂属于 I 类抗心律失常药 (根据1971年 Vaughan Williams 对抗心律失常药的分类方法)
- I 类抗心律失常药—钠通道阻滞剂: I a I b I c
- II类抗心律失常药— β 受体阻滞剂
- III类抗心律失常药—钾通道阻滞剂
- IV类抗心律失常药—钙通道阻滞剂



一、钠通道阻滞剂的概述

• 2、钠通道阻滞剂的分类

• 根据对钠通道的选择性和钠通道的阻滞特性,钠通道阻滞剂又分为:

• I a 类: 阻止 Na^+ 内流: 硫酸奎尼丁

• I b 类: 提高颤动阈值: 美西律

• I c 类: 延缓传导: 普罗帕酮



一、钠通道阻滞剂的概述

• 2、钠通道阻滞剂的分类

- Ia 类：为适度（30%）阻滞钠通道，除抑制钠离子内流外，还能抑制钾通道，延长所有心肌细胞的有效不应期，为广谱抗心律失常药。如：**奎尼丁**，**普鲁卡因胺**，**丙吡胺**。

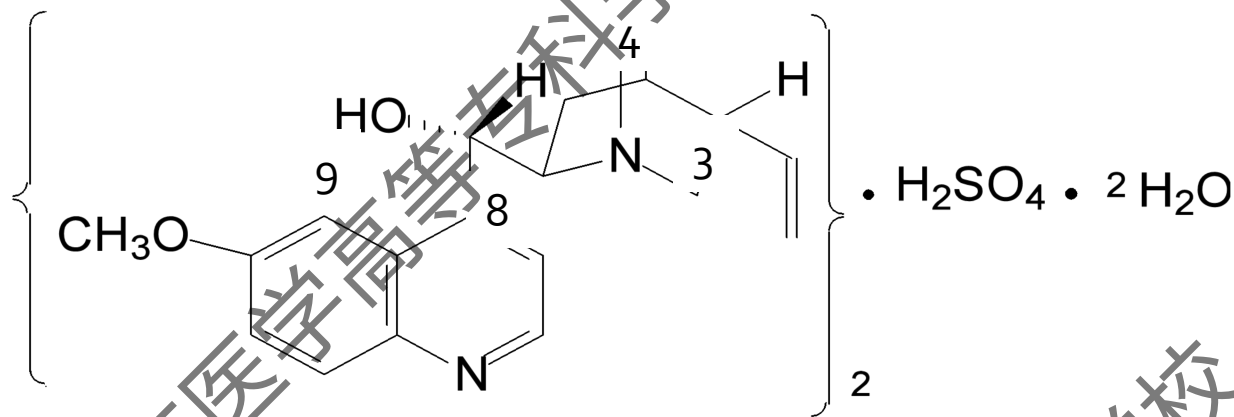


一、钠通道阻滞剂的概述

- Ib类：为轻度（10%以下）阻滞钠通道，对钠离子内流抑制作用较弱，属窄谱药，只用于室性心律失常。如：**美西律，利多卡因，妥卡尼。**
- Ic类：为重度（50%以上）阻滞钠通道，抑制钠通道能力最强，能有效地抑制心肌的自律性、传导性，延长有效不应期，在消除折返传导和冲动形成异常方面均有作用，亦属广谱抗心律失常药。如：**普罗帕酮，氟卡尼。**



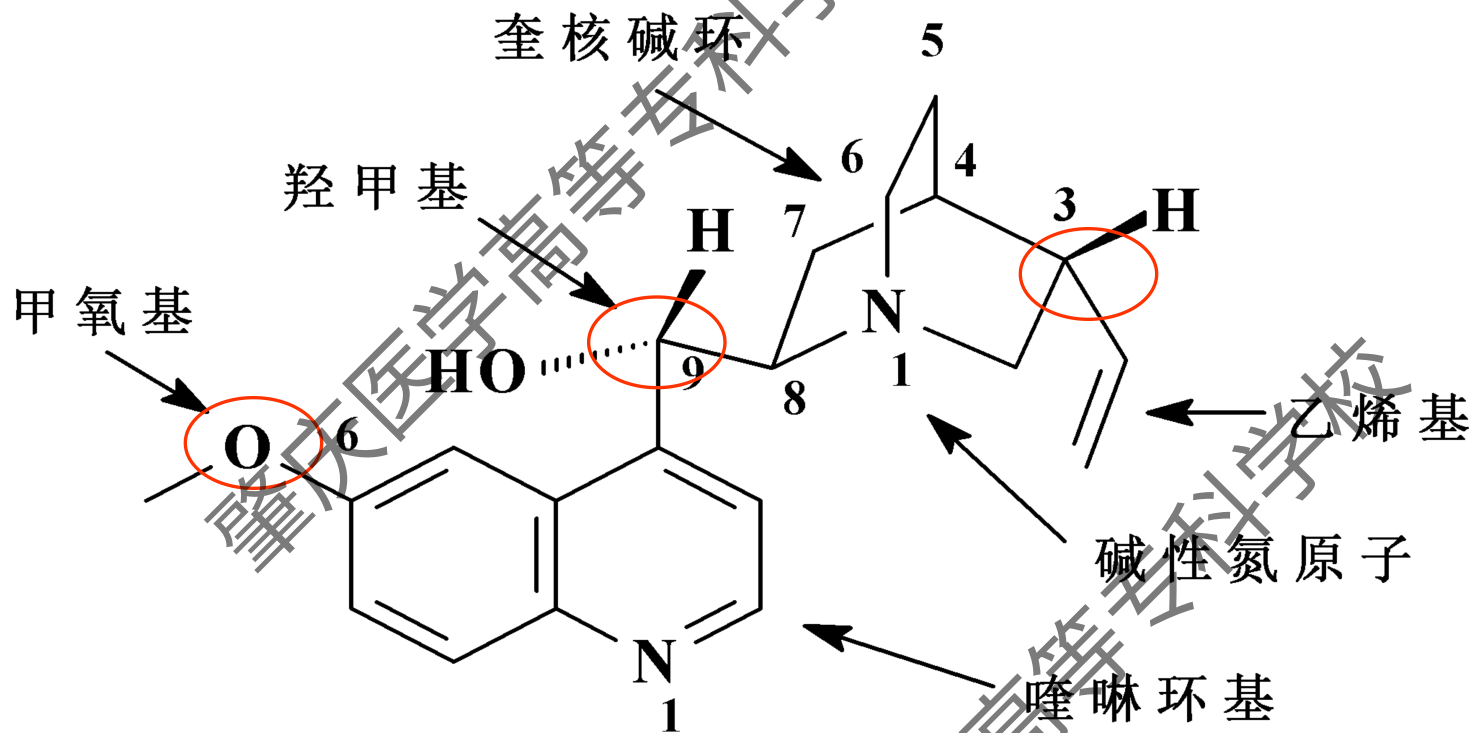
二、典型药物：硫酸奎尼丁



- 金鸡纳树皮中含有的一种生物碱。
- 用于治疗心房纤颤、阵发性心动过速和心房扑动，作用最强。
- 缺点：1/3患者发生耳鸣、失听、头痛、偶有晕厥或猝死。



二、典型药物：硫酸奎尼丁



1、结构特点：喹啉环通过一个羟甲基连接到奎核碱环的8位上，奎核碱3位连接一个乙烯基，喹啉环6位上连有一个四氧基，3，4，8，9为手性碳原子，其构型为3R，4S，8R，9S，为右旋体。



二、典型药物：硫酸奎尼丁

●2、理化性质

●1) 碱性：喹啉环上氮原子碱性弱，喹核碱环上氮原子碱性较强，可与酸成盐。

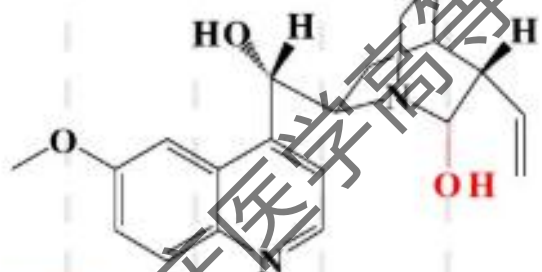
●2) 绿奎宁反应：奎宁生物碱的特征性反应。

●样品 + 1滴溴水混匀（橙色变黄色）+ 过量氨溶液后生成铵盐（联喹啉吲哚胺），呈翠绿色。

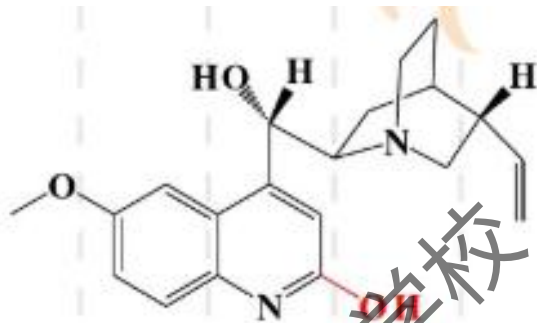


二、典型藥物：硫酸奎尼丁

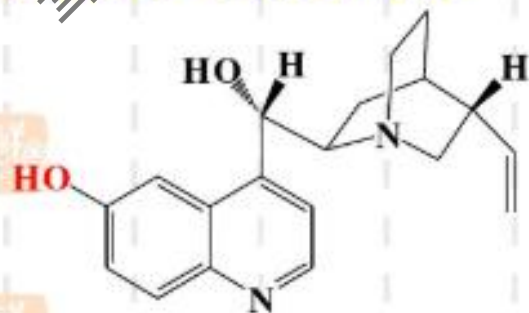
• 3、體內代謝



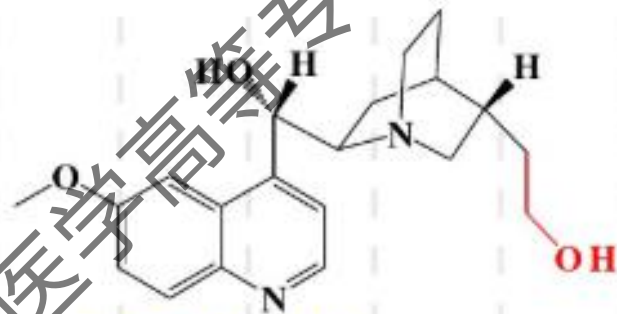
奎核碱环2位羟基化



喹啉环2'位羟基化



O-去甲基化

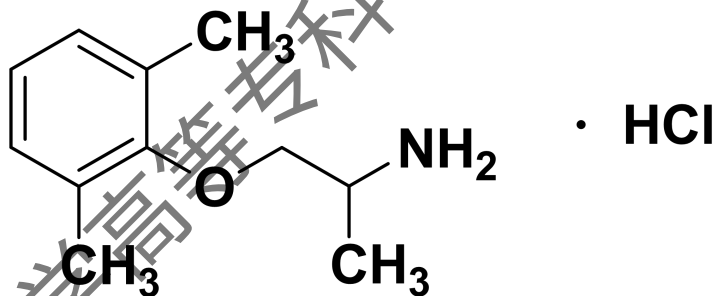


双键加成

• 大量服用可蓄积而中毒。



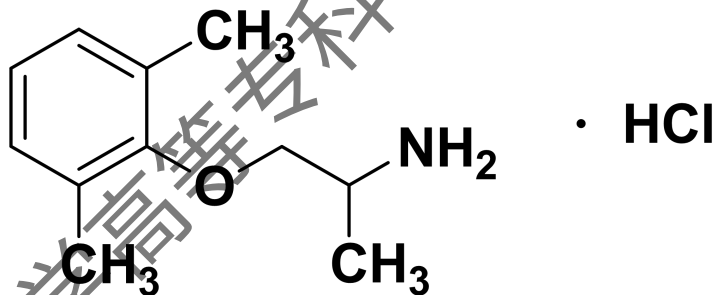
二、典型药物：盐酸美西律



- 1964年发现，原来为局部麻醉药物和抗惊厥药物，
- 1972年发现其抗心律失常作用。
- 对心肌梗死后的心律失常有效，不良反应少。
- 药用外消旋体。
- 用于各种室性心律失常（如早搏、心动过速，或洋地黄中毒、心肌梗死、心脏手术所引起者）



二、典型药物：盐酸美西律



化学名: (±)-1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-丙胺盐酸盐,
又名脉律定、慢心律。

1、结构特点: 伯氨基、苯氧乙胺衍生物，含1个手性碳，药用其外消旋体。



二、典型药物：盐酸美西律

• 2、理化性质

- (1) 碱性：含有伯胺基团，可与酸成盐。
- (2) 与碘试液反应：本品含烃胺结构，水溶液加碘试液2滴，即生成棕红色复盐沉淀。
- (3) 本品为含氮有机物，与四苯硼钠反应，生成白色的四苯硼烃胺盐。



二、典型药物：盐酸美西律

• 3、体内代谢 P191

- 本品口服几乎100%吸收，经肝脏代谢为各种羟基化合物，代谢速率较慢，主要经肾脏排泄，酸性条件下排泄加快。

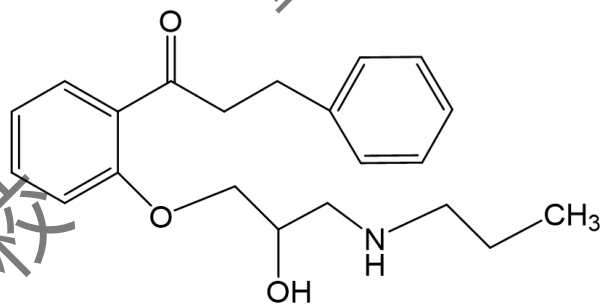
• 4、临床应用

- 本品可用于各种室性心律失常，特别适用于急性心梗和洋地黄中毒引起的心律失常。

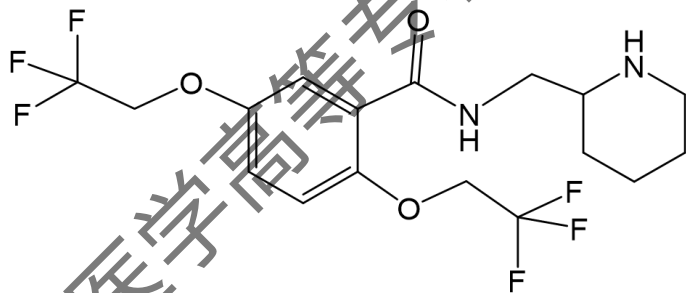


Ic类钠通道拮抗剂

- 均能有效地抑制心肌的自律性、传导性，延长有效不应期，在消除折返传导和冲动形成异常方面均有作用，亦属广谱抗心律失常药。



普罗帕酮



氟卡尼



二、钾通道阻滞剂

- **钾通道**是选择性允许钾离子跨膜通过的离子通道。是目前发现的亚型最多、作用最复杂的一类离子通道。
- 广泛分布于骨骼肌、神经、心脏、血管、气管、胃肠道、血液及腺体等细胞。
- 阻滞钾通道后，能致人死亡：
 - 无机物 Cs^+ （铯）， Ba^{2+} ；
 - 动物毒素：蝎毒、蛇毒、蜂毒



二、钾通道阻滞剂

- 钾通道阻滞剂的作用
- 延长心肌细胞动作电位时程
 - 延长有效不应期
 - 但不影响传导及最大除极速率，并能够使传导循环中的折返兴奋到心肌组织时，组织仍处于不应期
- 使心律失常消失，恢复窦心律
- 延长动作电位时程药物（复极化抑制药）
- 属Vaughan Williams 对抗心律失常药的分类方法的III类抗心律失常药





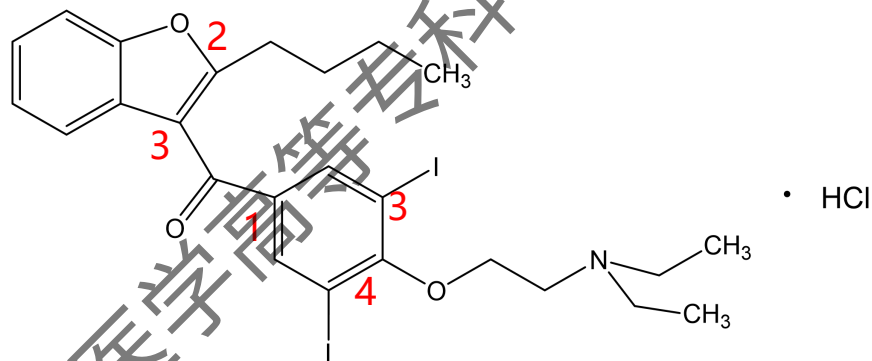
二、钾通道阻滞剂

• 常用的钾通道阻滞剂

- 胺碘酮
- 溴苄胺
- N-乙酰卡尼
- 索他洛尔
- 司美利特
- 多非利特
- 阿齐利特



典型药物：盐酸胺碘酮



化学名： (2-丁基-3-苯并呋喃基) [4-[2-(二乙氨基)乙氧基]-3,5-二碘苯基]甲酮盐酸盐

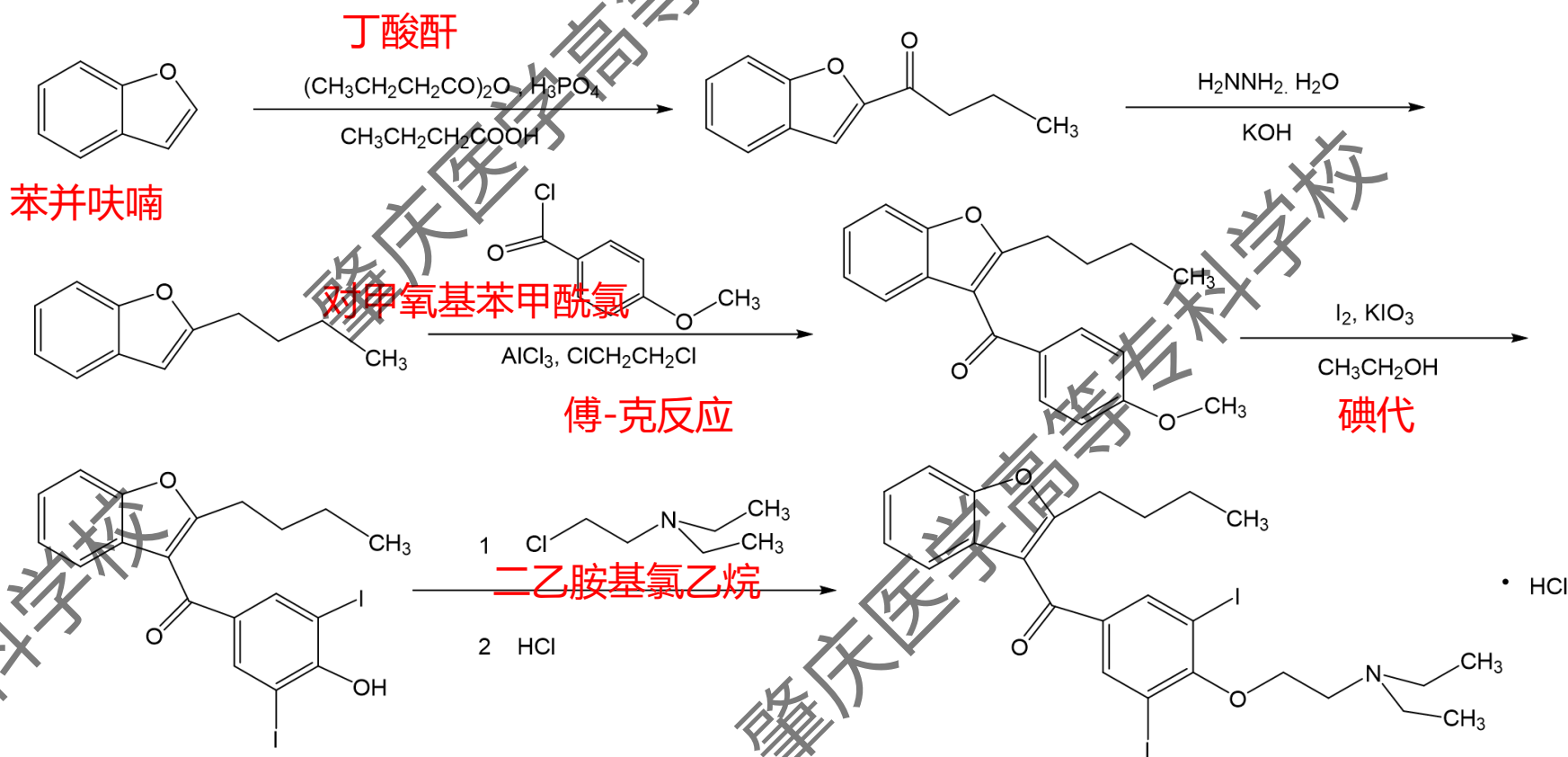
- 又名乙胺碘呋酮、胺碘达隆，为苯并呋喃类化合物；
- 在改造扩冠和解痉药凯林时得到，作用持久，使用较安全；
-





典型藥物：鹽酸胺碘酮

1、合成路線



典型药物：盐酸胺碘酮

• 2、理化性质

(1) 性状:白色或淡黄色结晶粉末

(2) 稳定性

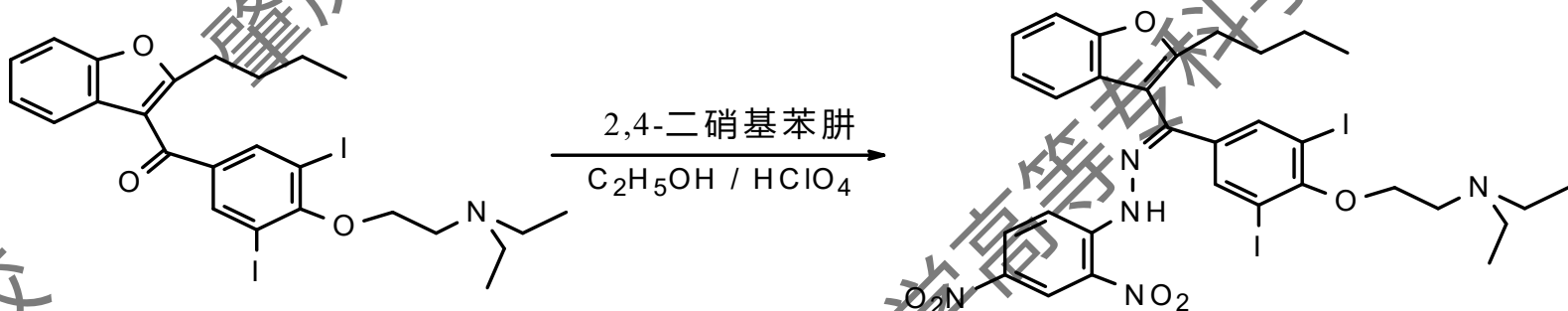
- 固体避光稳定(存在大共轭体系)
- 水溶液不稳定, 但在氯仿和乙醇中稳定性比在水中好



典型药物：盐酸胺碘酮

• 3、鉴别反应

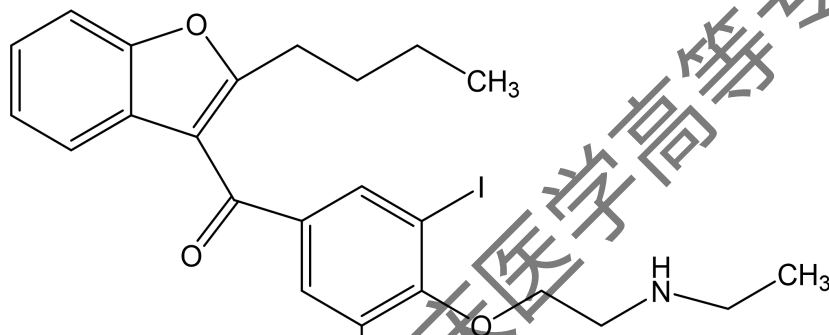
a. 羰基反应：与2,4-二硝基苯肼的高氯酸溶液，反应生成黄色的胺碘酮2,4-二硝基苯腙沉淀。



b. 含I：在硫酸中→温热、分解、氧化→紫色碘蒸汽



本品口服吸收慢，一般一周才起作用，体内半衰期平均为25天。代谢产物主要是*N*-去乙基胺碘酮，仍有与胺碘酮类似的药理活性。



典型药物：盐酸胺碘酮

• 5、临床应用

临床上用于治疗心绞痛, 对其他治疗失败的复发性室颤有预防效果, 对其他抗心律失常药物治疗无效的顽固性阵发性心动过速有效。





隨身課堂

《药物化学》

钠，钾通道拮抗剂

敬请关注下一节内容

血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素II受体拮抗剂

