



Загальна характеристика серцевих глікозидів.

ЛР і ЛРС, які містять
СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

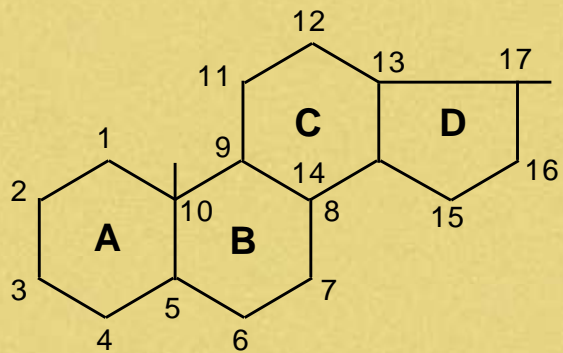


План

1. **Визначення поняття «кардіоглікозиди».**
Класифікація кардіоглікозидів.
2. **Особливості хімічної будови кардіоглікозидів.**
3. **Зв'язок хімічної будови з фармакологічною активністю кардіоглікозидів.**
4. **Фізико-хімічні властивості кардіоглікозидів.**
5. **Особливості сушіння та зберігання ЛРС, яка містить кардіоглікозиди.**
6. **Методи якісного та кількісного визначення кардіоглікозидів.**
7. **Біологічна дія кардіоглікозидів.**
8. **Характеристика ЛР і ЛРС, що містять кардіоглікозиди.**



Кардіотонічні глікозиди (кардіотонізуючі, кардіостероїди або серцеві глікозиди) – це група глікозидів рослинного та тваринного походження, в структурі аглікону яких лежить ядро циклопентанпергїдрофенантрєну та мають вибіркєву дію на серцевий м'яз. Від інших стероїдів вони відрізняються наявністю в C_{17} ненасиченого лактонного кільця.



Циклопентанпергїдрофенантрєн



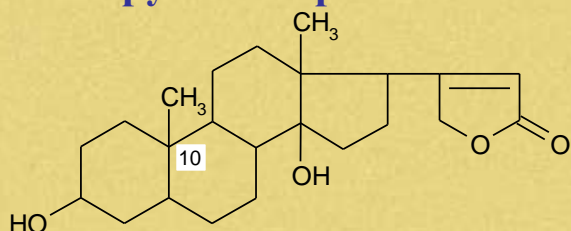
Класифікація серцевих глікозидів

За характером радикалу в С-17

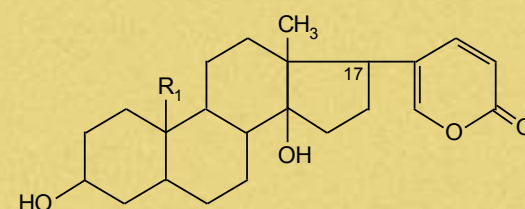
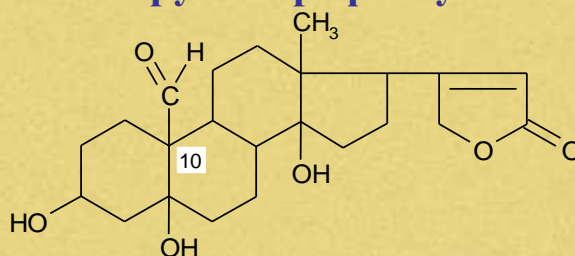
КАРДЕНОЛІДИ

БУФАДІЄНОЛІДИ

Група наперстянки



Група строфанту



Folia Digitalis

Folia Digitalis lanatae

Folia Digitalis ferrugineae

Folia Digitalis ciliatae

Semina Strophanthi

Herba Adonidis vernalis

Folia Convallariae

Herba Erysimi

Bulbus Scillae

Rhizomata cum radicibus

Hellebori caucasic

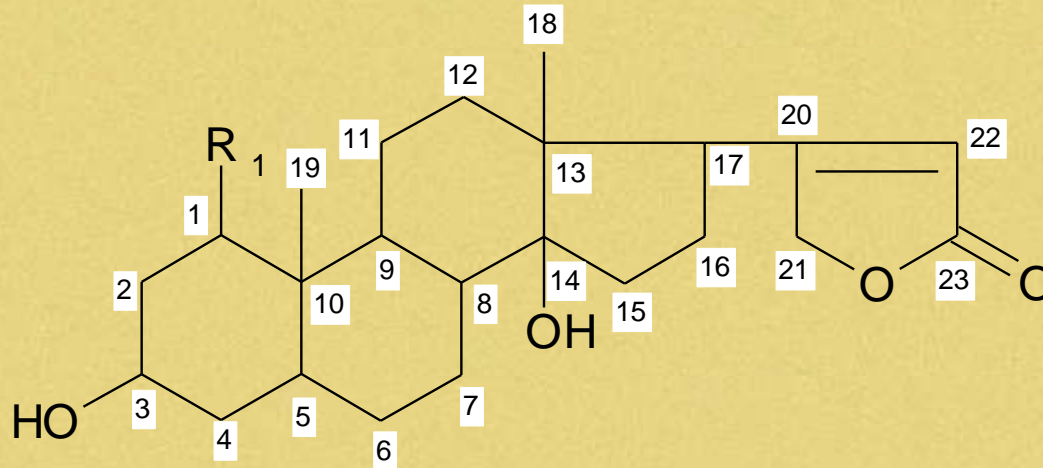
КЛАСИФІКАЦІЯ БАУМГАРТЕНА

(за замісником у C₁₀)

- група наперстянки (CH₃ в С-10 аглікону): **карденоліди**;
- група строфанту (СОН в С-10 аглікону): **кардено- та буфадієноліди**;
- кардіостероїди зі спиртовою групою (СН₂ОН у С-10) : **кардено- та буфадієноліди**.

Особливості хімічної будови серцевих глікозидів

В положенні С-13 завжди знаходиться метильний радикал; гідроксильні групи – в положеннях С-3 і С-14. Рідше гідроксильна група може бути в С-5, С-11, С-12, С-18. В С-16 положенні вона часто етерифікується мурашиною (гіпоксигенін), оцтовою (олеандрогенін) та ізовалеріановою (адигенін) кислотами. Можлива наявність епоксидних груп в положеннях С-7, С-8 (тангеногенін); С-8, С-14 (адиреригенін), С-11, С-12 (цербертигенін). Відомі карденоліди з подвійним зв'язком у молекулі (канаригенін, гірканогенін, гірканогенол).

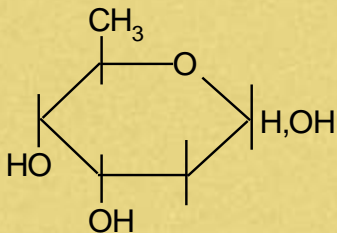


Лактонне кільце в карденолідах може знаходитися в 17 β H- або 17 α H-положеннях.

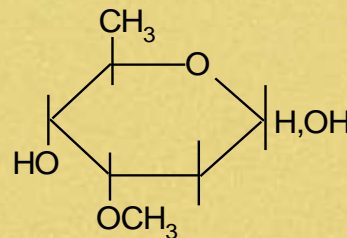
Особливості хімічної будови серцевих глікозидів

Вуглеводний компонент в глікозидах приєднується по гідроксилу в С-3 стероїдної частини молекули. Відомі глікозиди з одним (монозиди), двома (біозиди), трьома (тріозиди), чотирма (тетразиди) і п'ятьма (пентазиди) вуглеводними залишками. Характерною особливістю цих речовин є лінійна будова вуглеводного ланцюга. Сахара розміщені в певній послідовності.

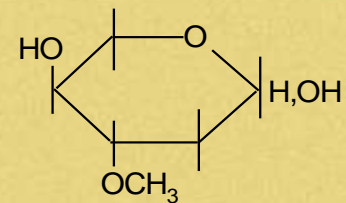
З агліконами зв'язані найчастіше за все специфічні сахара 2-дезокси-, 6-дезокси-, 2,6-дидезоксисахара та їх метильні похідні, до яких приєднані одна або декілька молекул D-глюкози. У більшості випадків вуглеводні замісники з'єднані між собою 1→4 зв'язком, але між специфічними сахарами та D-глюкозою зустрічаються 1→2 і 1→6 зв'язки між молекулами глюкози. За розміром окисного циклу вони є піранозидами. Відомий поки що один фуранозид - скорпіозид.



D-Дигитоксоза



D-Цимароза



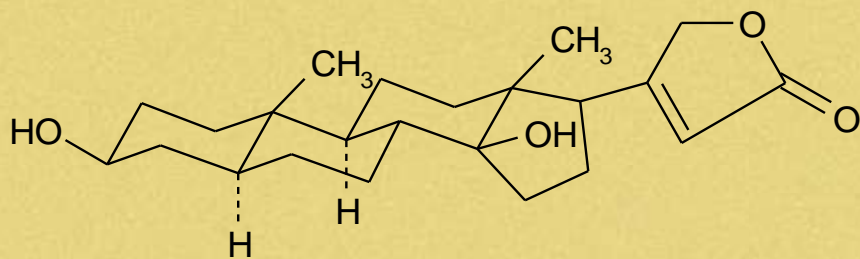
L-Олеандроза

Зв'язок хімічної будови з фармакологічною активністю

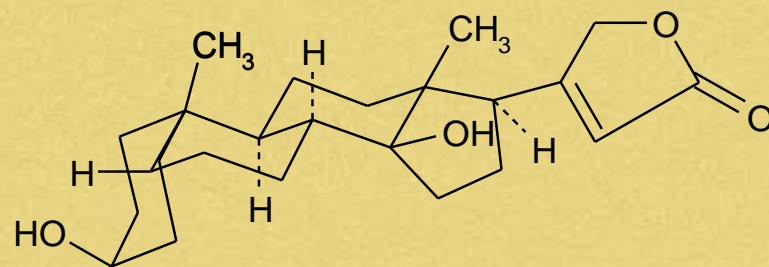
Кардіостероїди на відміну від інших стероїдів мають специфічну просторову орієнтацію молекули. **Відносно кільця В кільце С завжди займає транс-положення. Кільця С/D завжди мають цис-сполучення.** За просторовим сполученням кілець А/В карденоліди поділяють на два ряди:

- *ряд холестерану* (транс-А/В ряд або 5 α -ряд) - *узаригенін*;
- *ряд копростану* (цис-А/В ряд або 5 β -ряд) – *дигітоксигенін*.

Глікозиди з *цис*-сполученням кілець А/В високо активні.



Узаригенін



Дигітоксигенін

Зв'язок хімічної будови з фармакологічною активністю

Носієм біологічної активності кардіостероїдів є аглікон. Гідрофобні властивості аглікону перешкоджають появі біологічної активності. Наявність 1-5 залишків сахарів підвищують гідрофільність і біодоступність молекули кардіостероїдів. Тому в медицині використовуються тільки кардіоглікозиди.

Сила біологічної дії кардіоглікозидів залежить від:


- *будови лактонного кільця та його просторової орієнтації;*
- *структури та стереохімії стероїдної частини молекули;*
- *наявності та просторової орієнтації замісників в стероїдному скелеті;*
- *особливостей будови глікону (якісний склад і кількість моносахаридів у С-3 положення).*

Кардіотонічну дію серцевих глікозидів зумовлює лактонне кільце в С-17 положенні.

Розрив його або ізомеризація веде до повної втрати біологічної активності.

Гідроксильна група в С-11 α і в С-12 β підвищує біологічну активність карденолідів, а в С-7 β і С-16 β – знижує. Зміна конфігурації гідроксилу в С-3 з β - на α - призводить до зменшення кардіотонічної активності. Карбоксильна група в С-10 інактивує молекулу карденоліда.

Фізико-хімічні властивості серцевих глікозидів

- 
- ✧ кристалічні, рідше аморфні, речовини,
 - ✧ безбарвні або білі,
 - ✧ без запаху,
 - ✧ гіркі на смак,
 - ✧ температура плавлення 100-270⁰С,
 - ✧ оптично активні,
 - ✧ багато з них мають флуоресценцію в УФ-світлі,
 - ✧ розчинність: в водних розчинах метилового та етилового спиртів; глікозиди з довгим вуглеводним ланцюгом краще розчиняються у воді та водних розчинах спиртів; аглікони - в органічних розчинниках,
 - ✧ мало розчинні в діетиловому ефірі, хлороформі, воді,
 - ✧ легко гідролізуються кислотами и ферментами,
 - ✧ в лужному середовищі відбувається деструкція аглікону внаслідок розриву лактонного кільця, що призводить до втрати кардіотонічної дії.

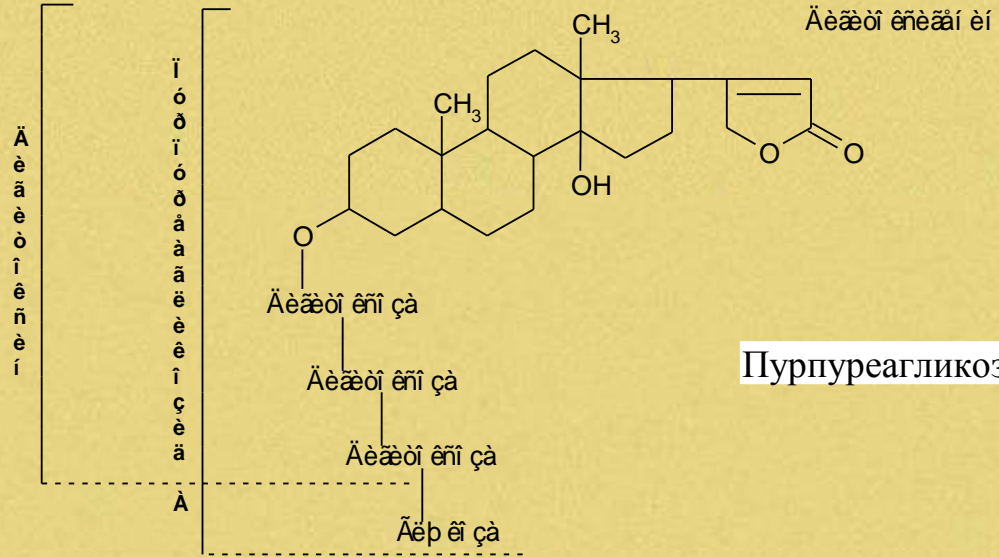
Приклади гідролізу кардіоглікозидів



Äèëî çäü

Äáí èí è ñàöàðà

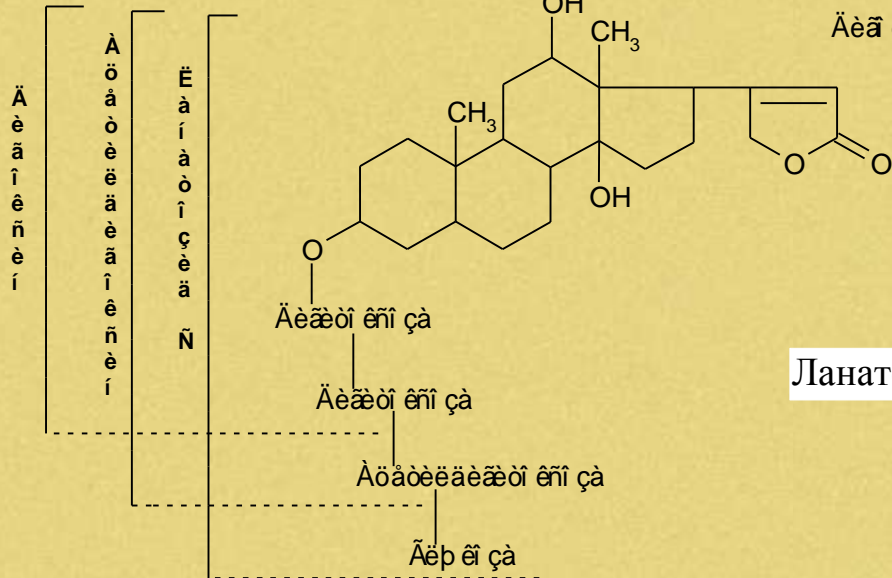
Äèæòî èñèääí èí



Äèëî çäü

Äáí èí è ñàöàðà

Äèä èñèääí èí



Сушіння та зберігання ЛРС, яка містить серцеві глікозиди

Рослинну сировину, яка містить кардіоглікозиди, сушать швидко при температурі 50-60°C, щоб звести до мінімуму дію ферментів. Якщо потрібно отримати вторинні глікозиди, то сушать повільно 7-10 днів при температурі 20°C.

У зв'язку з високою токсичністю кардіотонічних речовин лікарську рослинну сировину та препарати, які їх містять, слід зберігати з обережністю (за списком Б), окремо від іншої сировини, в сухому, захищеному від прямих сонячних променів місці. Виключення становлять насіння строфанту, які зберігають за списком А.

Один раз на рік сировину та препарати, які містять серцеві глікозиди, стандартизують (піддають переконтролю). На етикетках повинні бути вказані: дата аналізу та кількість одиниць дії в 1 г сировини (валор). Чисті серцеві глікозиди зберігають за списком А.



Якісні реакції на кардіоглікозиди

На стероїдне ядро:

- ☞ реакція Лібермана-Бурхарда
- ☞ з реактивом Чугаєва (хлорид цинку та ацетилхлорид в оцтовій кислоті)
- ☞ реакція Розенгейма

Стероїдна структура може бути доведена кольоровими реакціями з сульфатною та фосфатною кислотами.

На п'ятичленне лактонне кільце:

- ☞ реакція Кедде (з 3,5-динітробензойною кислотою)
- ☞ реакція Легаля (з натрію нітропрусидом)
- ☞ реакція Раймонда (з м-динітробензолом в бензолі)
- ☞ реакція Бал'є (з пікриною кислотою)

На шестичленне лактонне кільце специфічних реакцій не знайдено.

На дезоксисахара

- ☞ реакція Келлера-Кіліані (із сумішшю двох реактивів: льодяної оцтової кислоти, яка містить сліди феруму (III) сульфату, та кислоти сульфатної концентрованої зі слідами феруму (III) хлориду)
- ☞ с п-нітрофенілгідразином в лужному середовищі (на вільні 2-дезоксисахара)
- ☞ реакція з ксантгідролом





Хроматографічний аналіз серцевих глікозидів

Системи для розділення кардіостероїдів на папері та в тонкому шарі сорбенту можна розділити на дві групи:

- 1) для слабкополярних глікозидів і агліконів;*
- 2) для полярних глікозидів і агліконів.*

Універсальними системами для ТШХ глікозидів є *етилацетат-метанол-вода* в різних співвідношеннях.

Хроматограми карденолідів можна обробляти реактивами **Кедде, Легалья, Раймонда, Бал'є**.

Універсальними реактивами для карденолідів і буфадієнолідів є: *розчин стібіуму (Ш) хлориду з нагріванням; суміш хлораміну з трихлороцтовою кислотою та кислота сульфатна концентрована з нагріванням.* Реакцію **Лібермана-Бурхарда** можна використовувати для виявлення любых стероїдів, у тому числі і серцевих глікозидів.

Кількісне визначення серцевих глікозидів

Біологічні методи: визначення біологічної активності серцевих глікозидів на тваринах: кішках, жабах, голубах (КОД, ЖОД, ГОД).

За одиницю дії (1 КОД, 1 ЖОД, 1 ГОД) прийнята найменша кількість досліджуваного об'єкту (1 мг речовини або 1 мл витяжки рослини), яка викликає зупинку серця в систолі у тварин протягом 1 години.

Кількість одиниць дії в 1 г сировини називається *валор*.



Фізико-хімічні методи: спектрофотометричний, колориметричний, полярографічний, титриметричний, ГРХ.

Біологічна дія серцевих глікозидів

Кардіотонічна:

☞ специфічна дія на серцевий м'яз: в малих дозах вони посилюють його скорочення, у великих - навпаки, пригнічують роботу серця і можуть викликати його зупинку;

☞ посилення систолічних скорочень серця, тривалість систоли зменшується (*позитивна інотропна дія*);

☞ подовження діастоли, ритм серця сповільнюється, зменшується приток крові до шлуночків (*негативна хронотропна дія*);

☞ підвищення тону міокарду (*позитивна тонотропна дія*);

☞ погіршення провідності міокарду (*негативна дромотропна дія*)*;

☞ посилення збудливості міокарду; подовжується проміжок між скороченнями передсердій і шлуночків (*позитивна батмотропна дія*)*.

Седативна

Цитотоксична

Примітка. * – при передозуванні (ефект кумуляції).



Листя наперстянки - *Folia Digitalis*

Карденоліди

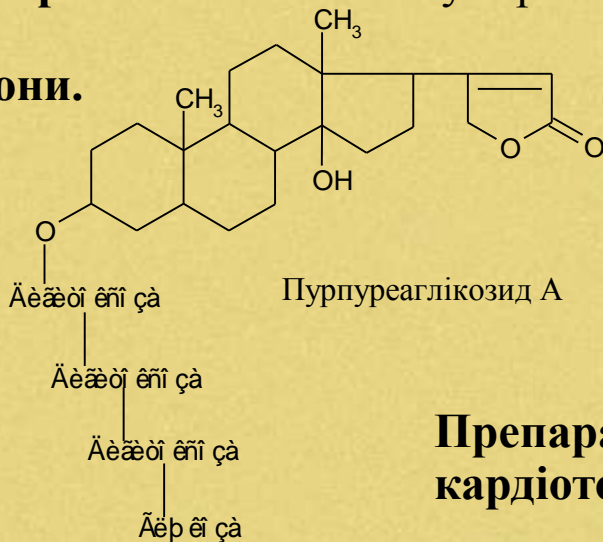
Наперстянка пурпурова - *Digitalis purpurea*

Наперстянка крупноквіткова - *Digitalis grandiflora*

Ранникові - *Scrophulariaceae*

Діючі речовини

- ✧ **карденоліди:** пурпуреаглікозиди А, В, глюкогіталотоксин (первинні), дигітоксин, гітоксин, гіталоксин (вторинні);
- ✧ **сапоніни:** дигітонін, гітонін, титонін;
- ✧ **стероїдні глікозиди:** дигенін, дигіталонін, дигіфолін;
- ✧ **флавоноїди:** глікозиди апігеніну та лютеоліну;
- ✧ **фенолокислоти:** гідроксибензойна, ванільна;
- ✧ **гідроксикоричні кислоти:** п-кумарова, кофейна, ферулова;
- ✧ **антрахінони.**



Фармакологічна дія

Препарати «Дигітоксин», «Гітоксин», «Кордигіт» - кардіотонічна.



Листя наперстянки - *Folia Digitalis* Наперстянка шерстиста - *Digitalis lanata* Ранникові - *Scrophulariaceae*

Карденоліди

Діючі речовини

✧ **карденоліди:** ланатозиди А, В, С, D, E, пурпуреаглікозиди А, В (первинні), ацетилдигітоксин, дигоксин, дигітоксин (вторинні);

✧ **флавоноїди:** лютеолін, skutellarin;

✧ **сапоніни.**



Фармакологічна дія

Препарати «Дигоксин», «Целанід», «Ізоланід», «Ланікор», «Ланатозид», «Ланатозид С», «Ацетилдигоксин» - кардіотонічна при серцевій недостатності II у III ступеня.



Насіння строфанту - *Semina Strophanthi* Карденоліди

Строфант Комбе - *Strophanthus Kombe*

Строфант щетинистий - *Strophanthus hispidus*

Строфант привабливий - *Strophanthus gratus*

Кутрові - *Аросунасеае*

Діючі речовини

✧ кардіоглікозиди: К-строфантозид, К-строфантин-β, цимарин, строфантидол, цимарол, G-строфантин (уабаїн);

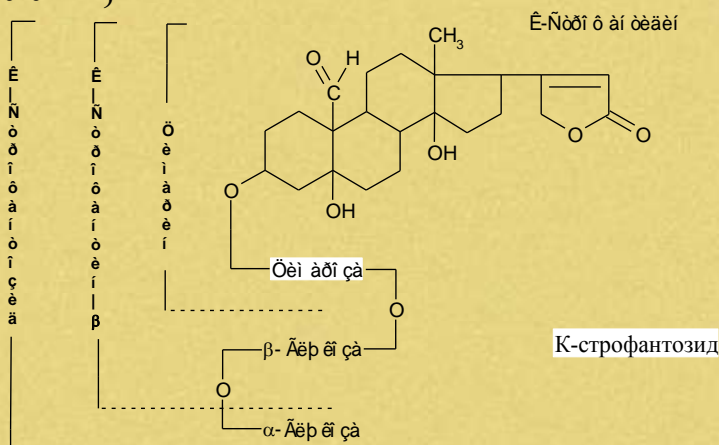
✧ сапоніни;

✧ холін, тригонеллін;

✧ смоли;

✧ ферменти;

✧ жирна олія.



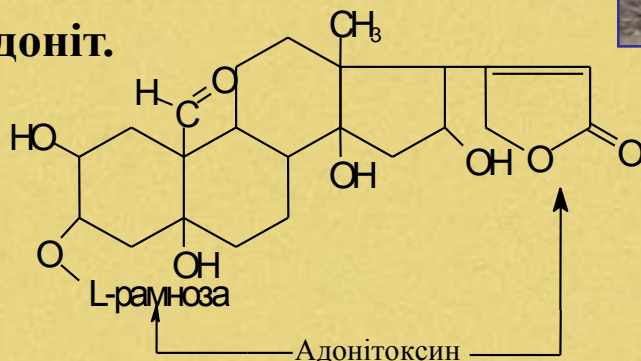
Фармакологічна дія

Ін'єкційні препарати «Строфантин-К», «Строфантин-Г», «Строфантин ацетат» - кардіотонічна.

Трава горицвіту весняного - *Herba Adonidis vernalis*
Горицвіт весенній - *Adonis vernalis*
Лютиковіе - *Ranunculaceae*

Діючі речовини

- ❖ **кардіоглікозиди:** адонітоксин, цимарин, адонівернозид, К-строфантин-β, ацетиладонітоксин, ацетилстрофантогенін, верпадигенін;
- ❖ **флавоноїди:** адоніверніт, вітексин, лютеолін;
- ❖ **сапоніни;**
- ❖ **кумарини:** вернадин;
- ❖ **аліфатичний спирт адоніт.**



Фармакологічна дія

Настій, екстракт горицвіту сухий (1:1 і 2:1), препарати «Адонізид», «Кардіовален», таблетки «Адоніс-бром» - кардіотонічна, седативна; мікстура Траскова – протиастматична; краплі «Хомвіокорин-N» - кардіотонічна, діуретична, мембраностабілізуюча, антиоксидантна.



Трава конвалії - *Herba Convallariae*

Листя конвалії - *Folia Convallariae*

Квітки конвалії - *Flores Convallariae*

Конвалія травнева - *Convallaria majalis*

Конвалія закавказька - *Convallaria transcaucasica*

Конвалія Кейске (японська) - *Convallaria Keiskei*

Лілейні - *Liliaceae*

Карденоліди

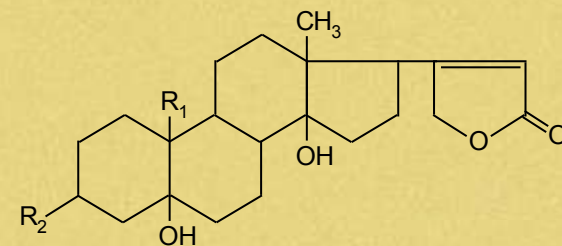
Діючі речовини

- ✧ **кардіоглікозиди:** конвалотоксин, конвалотоксол, конвалозид, глюкoконвалозид;
- ✧ **флавоноїди:** ізорамнетин, кверцетин, лютеолін, кемпферол;
- ✧ **кумарини;**
- ✧ **терпеноїди;**
- ✧ **ефірна олія:** фарнезол;
- ✧ **каротиноїди.**



Фармакологічна дія

Настойка, краплі Зеленіна, краплі конвалієво-валеріанові, «Валокормід», «Корглікoн», «Глід композитум», «Пумпан» – кардіотонічна; «Хомвіокорин-N», «Конвафлавін» – жовчогінна, «Марелін» - нефролітична, «Нова фігура краплі Др. Тайсс» - зниження апетиту, стимулювання метаболізму.

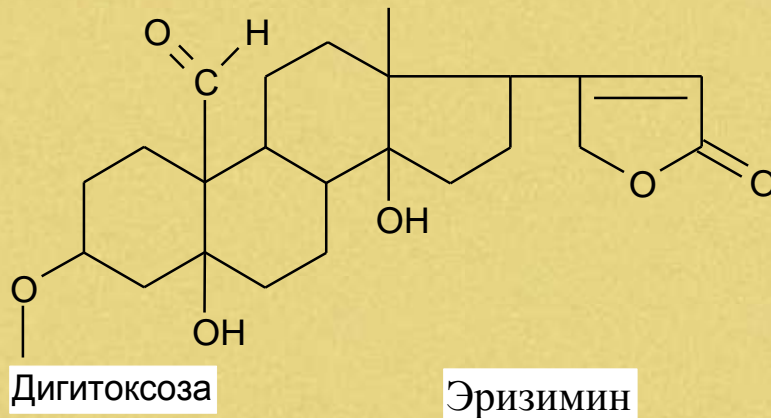


| | R ₁ | R ₂ |
|---------------|--------------------|------------------------|
| Конвалотоксин | CHO | L-рамноза |
| Конвалотоксол | CH ₂ OH | L-рамноза |
| Конвалозид | CHO | L-рамноза D-глюкоза |

Трава жовтушника - *Herba Erysimi*
Жовтушник сіруватий (розлогий) –
Erysimum canescens (Erysimum diffusum)
Жовтушник левкойний - *Erysimum cheirantoides*
Капустяні - *Brassicaceae*

Діючі речовини

- ✧ **кардіоглікозиди:** еризимін, еризимозид, глюкоеризимозид, нейротоксин;
- ✧ **флавоноїди;**
- ✧ **жирна олія:** олеїнова, ерукова, пальмітинова, лінолева, ліноленова кислоти.



Фармакологічна дія

Препарати «*Кардіовален*», «*Еризимін*» - кардіотонічна, діуретична, седативна.

Кореневища з коренями чемерника –

Буфадієноліди

Rhizomata cum radicibus Hellebori

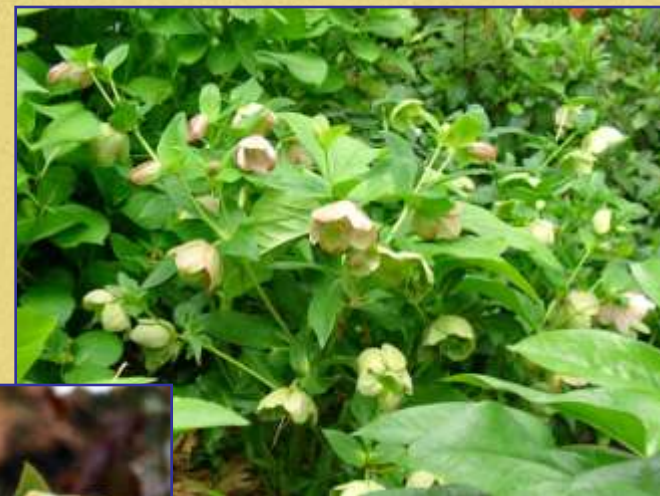
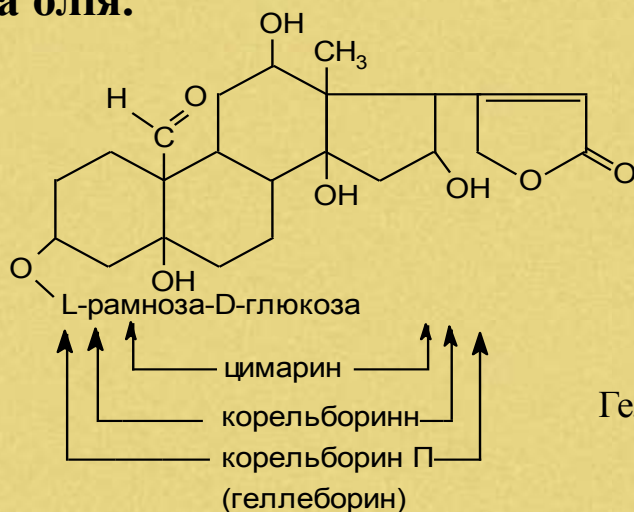
Чемерник кавказький - *Helleborus caucasicus*

Чемерник червонуватий - *Helleborus purpurascens*

Жовтецеві - *Ranunculaceae*

Діючі речовини

- ✧ кардіоглікозиди: корельборин-К, корельборин-П (геллеборин), геллебрин, геллебореїн;
- ✧ стероїдні сапоніни;
- ✧ смоли;
- ✧ жирна олія.



Фармакологічна дія

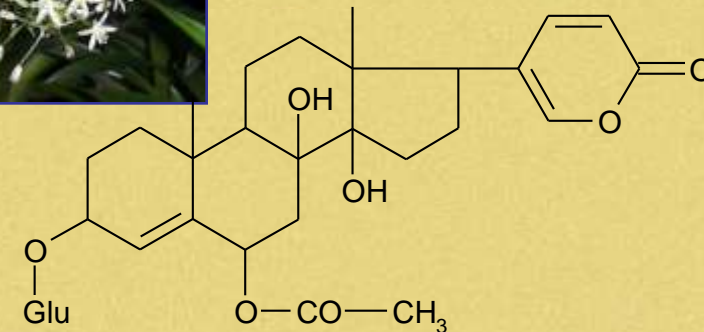
Препарат «*Корельборин*» - кардіотонічна; протипухлинна.

Цибулини луківки надморської - *Bulbus Scillae*
Луківка надморська - *Drimia (Scilla) maritima*
Лілейні - *Liliaceae*



Діючі речовини

- ✧ **кардіоглікозиди:** глюкосцилларен А, сцилларен А, просцилларидин А;
- ✧ **слизи:** синистрин (30%);
- ✧ **сахара:** глюкоза, фруктоза, сахароза;
- ✧ **ефірна олія;**
- ✧ **гіркоти:** сциллипікрин;
- ✧ **стероидные сапонины,**
- ✧ **стероїди:** ситостерин, стигмастерин;
- ✧ **смоли;**
- ✧ **жирна олія;**
- ✧ **органічні кислоти:** лимонна;
- ✧ **холін.**



Сцилирозид

Фармакологічна дія

Водний настій, препарати **«Просцилларидин»**, **«Талузин»** - кардіотонічна, діуретична при бронхіті, водянці, недостатності кровообігу II-III степенів, особливо при наявності набряків, **«Нова фігура краплі Др. Тайсс»** - зниження апетиту, стимулювання метаболізму.

Список рекомендованої літератури

1. Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 3 допов. – Х. : Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х. : Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: «Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів / МОЗ України, Державний фармакологічний центр ; за ред. В.Т.Чумака. – К.: Моріон, 2009. – вип..1. – 1160с.
5. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині. – К.:б.в., 2004. – 476 с.
6. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М. Ковальова. – Харків: Прапор, вид-во НФАУ, 2000.-704 с.
7. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук: Навч. посібник. – Львів: Національний університет «Львівська політехніка», 2005. – 560с.
8. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: учебное пособие / под ред. Г.П.Яковлева и К.Ф.Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 765 с.
9. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие / под ред. Г.П.Яковлева. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.
10. Лікарські рослини / Лихочвор В.В., Борисюк В.С., Дубковецький С.В. та ін. – Львів: Українські технології, 2003. – 265с.
11. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. А.М.Гродзінського. - Київ: вид. Українська енциклопедія, 1992.- 544с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
13. Практикум по фармакогнозии: Учеб.пособие для студентов вузов / В.Н.Ковалев, Н.В.Попова, В.С.Кисличенко и др. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.