

СЫРЬЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ ГЛИКОЗИДЫ



- Гликозиды — органические соединения, молекулы которых состоят из двух частей: углеводного (пиранозидного или фуранозидного) остатка и неуглеводного фрагмента (т. н. агликона).
- Гликозиды представляют собой обширную группу органических веществ, встречающихся в растительном (реже в животном) мире и/или получаемых синтетическим путём. При кислотном, щелочном, ферментативном гидролизе они расщепляются на два или несколько компонентов — агликон и углевод (или несколько углеводов). Многие из гликозидов токсичны или обладают сильным физиологическим действием, например гликозиды наперстянки, строфанта и другие.
- Своё название гликозиды получили от греческих слов *glykys* — сладкий и *eidos* — вид, поскольку они при гидролизе распадаются на сахаристую и нес сахаристую компоненты. Чаще всего гликозиды встречаются в листьях и цветах растений, реже в других органах. В их состав входят углерод, водород, кислород, реже азот (амигдалин) и только некоторые содержат серу (синальбин, мирозин).

Классификация гликозидов, основанная на природе наиболее характерных группировок агликонов:

- **цианогенные или цианофорные гликозиды** — образующие при гидролизе цианистоводородную кислоту; например амигдалин, пруназин; обнаружены в сотнях видов растений: амигдалин из горького миндаля, дуррин из сорго и лотузин из *Lotus arabicus*.
- **фенолгликозиды** — содержащие фенольную группу, или образующие ее при гидролизе; В природе распространены довольно широко. Встречаются в семействах ивовых, брусничных, камнеломковых, толстянковых и др.
- **гликозиды группы кумарина**. Гликозиды эти широко распространены в природе; к ним относятся, к примеру, кумариновый гликозид, скиммин, эскулин, дафнин, фраксин. Все они при гидролизе распадаются на кумарин и сахар; У зонтичных кумариновые соединения обычно локализируются в эфирно-масличных каналах.
- **оксиантрахиноновые гликозиды** — широко распространены в природе; они большей частью окрашены в красный или желтый цвета. К ним относятся многие слабительные, например ревень, сенна, крушина, алоэ, содержащие производные оксиантрахинона. При гидролизе они распадаются на ди- или триоксиантрахинон и

- **гликосинапиды** — гликозиды, содержащие серу. Большинство они встречаются среди крестоцветных. При гидролизе они при участии фермента мирозина образуют горчичное (эфирное) масло;
- **сердечные гликозиды**, содержащие в агликоне пергидроциклопентанофенантроновую структуру и характерный для данных гликозидов пятичленный (лактонный) цикл, наряду с ангулярной метильной или альдегидной группой при C10.
- **цереброзиды**, получаемые из мозгов животных; они являются d-галактозидами сфингозина;
- **фитостеролины** — являющиеся гликозидами стеринов (они широко распространены, но мало исследованы).

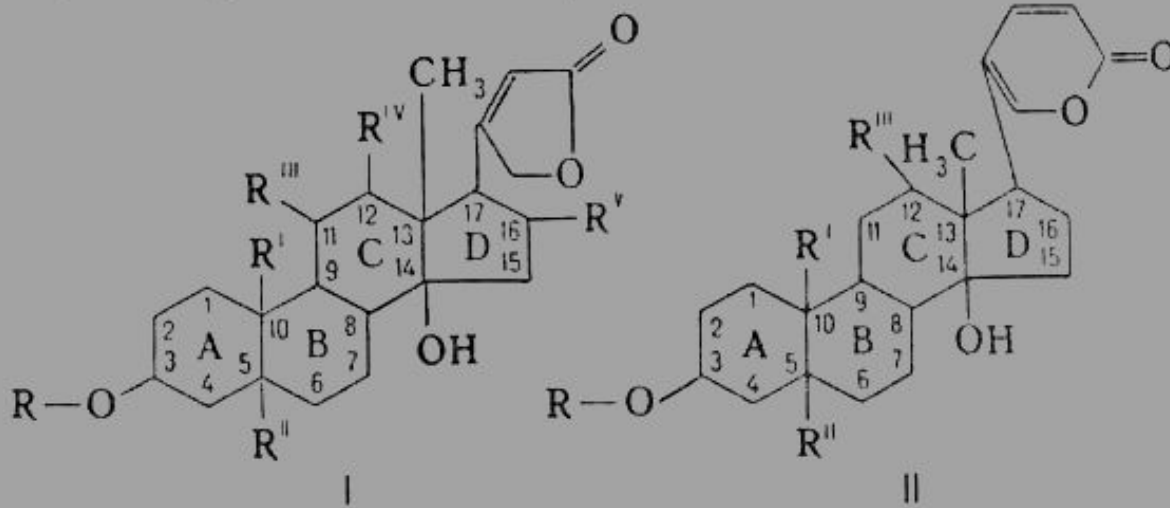


Сердечные гликозиды

- сложные безазотистые соединения растительной природы, обладающие избирательным воздействием на сердце, которое реализуется, главным образом, через выраженный кардиотонический эффект.

Препараты данной группы обладают определенным достоинством:

- они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и, вместе с тем, эффективную деятельность сердца.



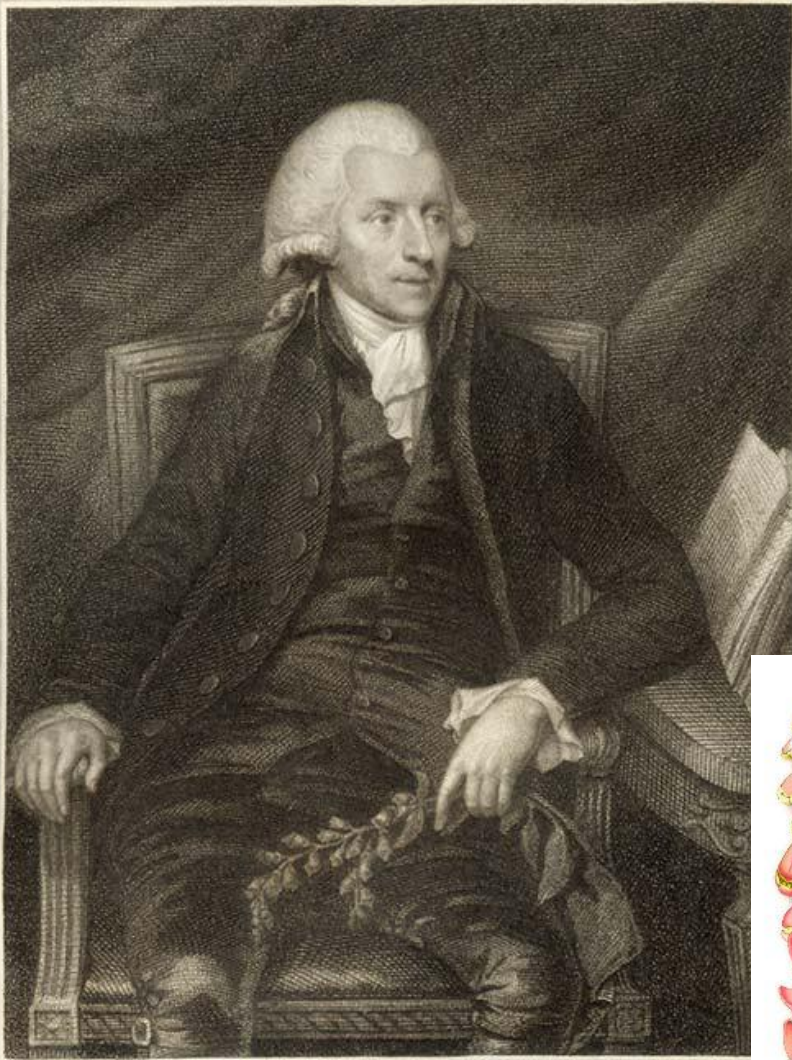
R – гликозидная цепь; R^I – CH₃ или кислородсодержащая группа;
R^{II}, R^{III}, R^{IV} и R^V – H или OH.

История изучения



Растения, содержащие гликозиды, привлекали к себе внимание ещё со времён глубокой древности. Так, египтяне и римляне применяли морской лук (*Scilla maritima*) для возбуждения сердечной деятельности. Препараты из семян и коры строфанта (*Strophantus hispidus*) использовались не только для возбуждения сердечной деятельности, но и для отравления стрел. Применение наперстянки (*Digitalis purpurea*) для лечения водянки было известно уже в 1785 году, когда В. Уитеринг впервые внедрил ее в практическую медицину.

История открытия
сердечных
гликозидов связана с
именем английского
ботаника, физиолога
и практического
врача Withering,
который впервые
описал
использование
наперстянки
для лечения
больных
с отеками.



WILLIAM WITHERING M.D. F. R.S. &c. &c.

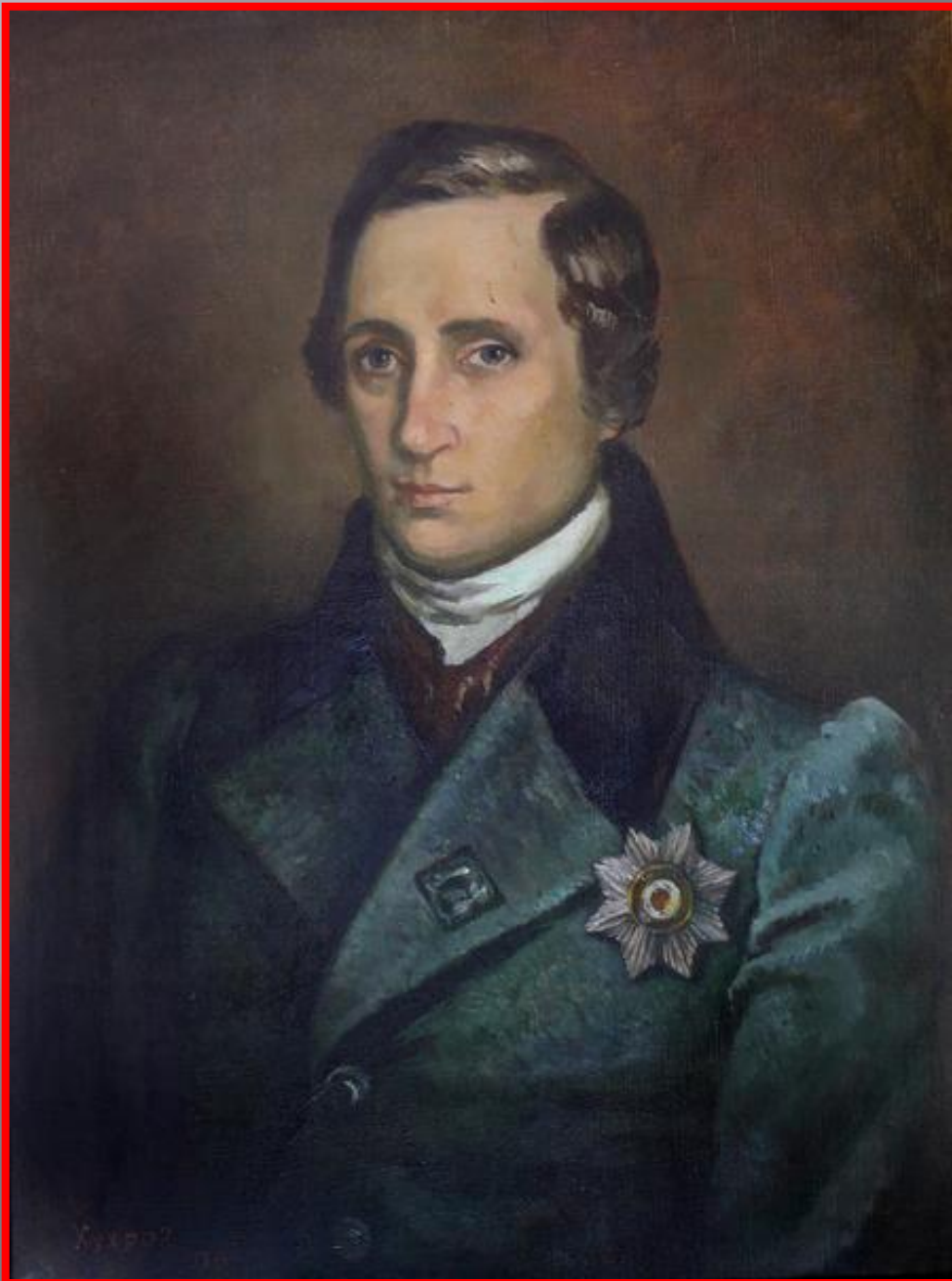
*Drawn and Engraved by P. Bond, from an original picture
painted by G. F. Arada, in the possession of William Withering Esq. F.R.S.*



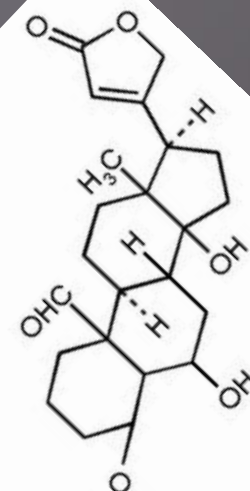
Боткин называл
наперстяночную траву
"одним из ценнейших,
имеющих
распоряжение
лекарств
средств



Сергей Боткин



В 1865 году Е.П.
Пеликан
впервые
описал
действие
строфан



В 1983 году Н. А. Бубнов впервые обратил внимание врачей на горчицвет

В



В настоящее время чаще всего используют химически чистые, выделенные из растений препараты сердечных гликозидов.



Химические и физические свойства

- С химической стороны гликозиды представляют собой эфиры сахаров, не дающие карбонильных реакций, из чего следует, что карбонильная группа сахаров у них связана с агликоном, аналогично алкилгликозидам синтетических гликозидов.
- В том случае, когда при гидролизе гликозидов образуется глюкоза, такие соединения принято называть глюкозидами, при образовании других сахаров — гликозидами.
- Гликозиды представляют собой твердые, не летучие, большей частью хорошо кристаллизующиеся, реже аморфные вещества, легко растворимые в воде и в спирте. Водные растворы гликозидов имеют нейтральную реакцию.

Классификация гликозидов, основанная на природе наиболее характерных группировок агликонов:

- **цианогенные или цианофорные гликозиды** — образующие при гидролизе цианистоводородную кислоту; например амигдалин, пруназин; обнаружены в сотнях видов растений: амигдалин из горького миндаля, дуррин из сорго и лотузин из *Lotus arabicus*.
- **фенолгликозиды** — содержащие фенольную группу, или образующие ее при гидролизе; В природе распространены довольно широко. Встречаются в семействах ивовых, брусничных, камнеломковых, толстянковых и др.
- **гликозиды группы кумарина**. Гликозиды эти широко распространены в природе; к ним относятся, к примеру, кумариновый гликозид, скиммин, эскулин, дафнин, фраксин. Все они при гидролизе распадаются на кумарин и сахар; У зонтичных кумариновые соединения обычно локализируются в эфирно-масличных каналах.
- **оксиантрахиноновые гликозиды** — широко распространены в природе; они большей частью окрашены в красный или желтый цвета. К ним относятся многие слабительные, например ревень, сенна, крушина, алоэ, содержащие производные оксиантрахинона. При гидролизе они распадаются на ди- или триоксиантрахинон и

По физико-химическим свойствам сердечные гликозиды подразделяются на две группы:

сердечные гликозиды

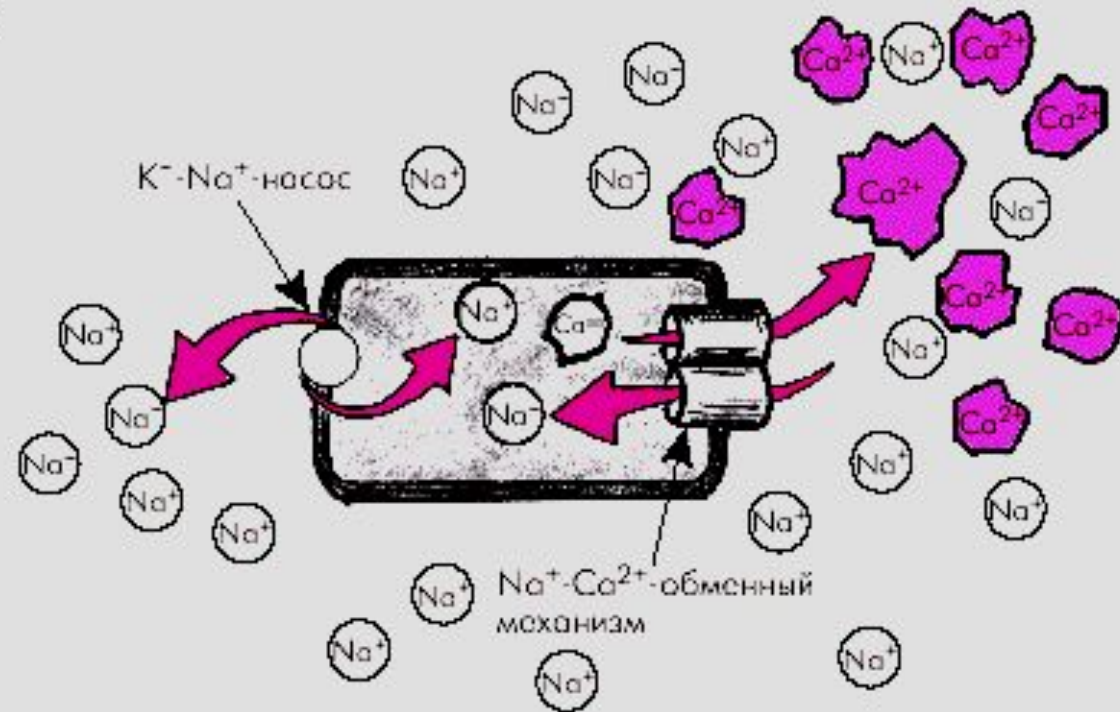
полярные

неполярные.

Принадлежность к той или иной группе сердечных гликозидов определяется количеством полярных (кетоновых и спиртовых) групп, содержащихся в молекуле агликона.

1. Полярные гликозиды (строфантин, коргликон, конваллятоксин) содержат от четырех до пяти таких групп.
2. Относительно полярные (дигоксин, целанид) - по 2-3 группы.
3. Неполярные (дигитоксин) - не более одной группы.

Все сердечные гликозиды в химическом отношении родственны друг другу: это сложные органические соединения, молекула которых состоит из несахаристой части (агликон или генин) и сахаров (гликон). Основой агликона является стероидная циклопентанпергидрофенантреновая структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактонным кольцом.



Чем менее полярна молекула гликозида, тем она лучше растворяется в липидах и всасывается из ЖКТ и наоборот. Поэтому:

- строфантин практически не всасывается из кишечника;
- дигоксин и целанид всасывается на 30%;
- дигитоксин - всасывается на 100%.



Различия в интенсивности всасывания сердечных гликозидов из ЖКТ определяют выбор пути введения этих препаратов в организм:

- полярные сердечные гликозиды вводят только парентерально;
- неполярные сердечные гликозиды назначают внутрь;
- относительно полярные - энтерально и парентерально.

Подлинность.

Устанавливается по характеру агликона и сахара. Реакции на агликоны зависят от наличия в их молекулах функциональных групп. Например, гликозиды, содержащие в качестве агликона фенол или соединение с фенольным гидроксильным, дают окрашивание с хлоридом железа (III). Одни гликозиды дают характерные окрашивания с серной кислотой: например, строфантин окрашивается в зеленый цвет, амигдалин - в пурпурово-красный, другие образуют осадки с танином; гликозиды наперстянки, адониса, ландыша после гидролиза восстанавливают жидкость Фелинга.



Количественное определение.

Определяется различными методами: спектрофотометрией, фотоколориметрией и др. Гликозиды кардиотонического действия определяют методом биологической стандартизации.

Распространение.

Гликозиды в растительном мире распространены широко. Среди однодольных растений особенно богаты семейства ароидных, мятликовых. Наиболее часто гликозиды встречаются у двудольных в семействах лилейных, норичниковых, бобовых, лютиковых, кутровых, астровых, гречишных, розоцветных, крушиновых. Гликозиды могут находиться во всех органах растений. В одном и том же растении они накапливаются в различных органах, например, в ландыше майском они содержатся в листьях, цветках, траве. Иногда в одном органе могут накапливаться гликозиды, различные как по химическому строению, так и по физиологическому действию; например, в листьях наперстянки пурпурной встречаются



гликозиды кардиотонического действия и сапонины стероидного ряда. В присутствии сапонинов активность гликозидов возрастает. Содержание гликозидов в растениях колеблется от 0,01 до 60-70%. В растениях гликозиды находятся в клеточном соке в растворенном состоянии, многие из них обладают флюоресценцией, что позволяет обнаружить локализацию флавоноидов и антрагликозидов с помощью люминесцентного микроскопа.

Выделение гликозидов.

В виду нестойкости и трудности выделения гликозидов их редко применяют в чистом виде. Чаще выделяют гликозиды кардиотонического действия (дигитоксин). Используют сырье для приготовления водных настоев, отваров, новогаленовых препаратов. Учитывая нестойкость гликозидов, при изготовлении лекарственных средств, содержащих гликозиды, избегают их сочетания с кислотами, щелочами, дубильными веществами и солями тяжелых металлов (несовместимости).



Образование гликозидов в растениях и их роль

- Роль и значение гликозидов в растениях выяснена недостаточно. Хотя гликозиды обладают различным химическим составом, соединения с меньшим молекулярным весом значительно чаще встречаются в природе. Так, например, фазеолюнатин (или лимарин), содержащийся в фасоли, найден среди семейств лютиковых, лилейных, молочайных.
- Еще более распространены в природе гликозиды ароматической природы, являющиеся фенолами или эфирами фенолов, например арбутин, метиларбутин, кониферин.
- Что касается других гликозидов, то за исключением стероидных (сердечных гликозидов) их роль выяснена недостаточно. Среди однодольных найдены представители, обладающие токсическим действием, например авенеин, акорин; среди двудольных — гликозиды перца, водяного перца, некоторые из них, как, например, сем. Leguminosae,

Роль гликозидов.

Гликозиды играют важную роль в жизнедеятельности растительного организма:

- 1) Участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в растительной клетке;
- 2) Являются переносчиками сахара;
- 3) Многие группы химических веществ в период интенсивного роста и развития растения находятся в виде гликозидов;
- 4) В большинстве случаев биологическое значение гликозидов обеспечивается структурой агликона.

Факторы, влияющие на накопление гликозидов.

Основными являются следующие:

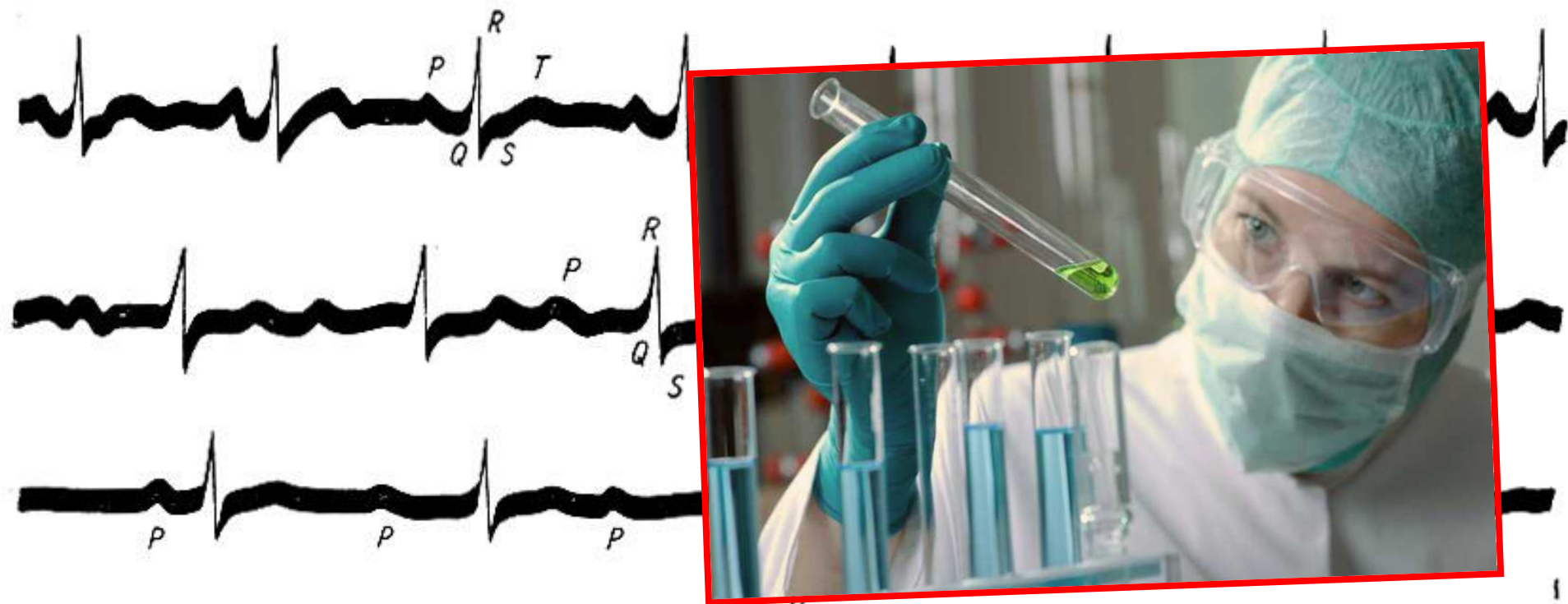
- 1) Индивидуальная изменчивость. Растения одного рода, но разных видов, произрастающие в одинаковых условиях, могут содержать различное количество гликозидов. Например, семена горького миндаля содержат гликозид амигдалин в пределах от 0,018 до 0,334, а в семенах сладкого миндаля амигдалин отсутствует;
- 2) Возраст растения. В листьях молодых растений содержится гликозидов больше. Листья наперстянки пурпурной на первом году содержат больше гликозидов, чем на втором;
- 3) Фаза вегетации. У наперстянки крупноцветковой наибольшее содержание гликозидов в листьях отмечается перед цветением, а у желтушника - во время цветения;
- 4) Время суток. Максимальное содержание в полуденные часы;
- 5) Экологические условия (освещенность, влажность, почва и др.). На освещенной открытой местности, удобренной почве содержание гликозидов больше, чем в пасмурную погоду и в тени.

Заготовка сырья (сбор, сушка, упаковка, хранение).

В зависимости от органа растения сырье заготавливают в фазу максимального накопления гликозидов. Листья толокнянки и брусники собирают за сезон дважды; рано весной, до цветения растений и осенью - во время плодоношения до сентября - октября. Листья трилистника водяного - после цветения, траву череды трехраздельной - в фазу бутонизации. При заготовке соблюдают охранные мероприятия, чередуя места сбора между административными районами, оставляя часть хорошо развитых растений на заросли. При сборе соцветий, трав не следует повреждать подземные органы, их собирают после обсеменения растений и на место корней засыпают семена (кроме солодки, у которой БАВ накапливаются в фазу цветения). Сырье, содержащее гликозиды, необходимо собирать в сухую, солнечную погоду, лучше в полуденные часы. Собранное сырье не должно долго лежать в таре (оно самосогревается, и в присутствии тепла и влаги активизируются ферменты). Сушка должна быть быстрая, желательно искусственная при температуре 55-60°C или на чердаках под железной или шиферной крышей, раскладывать сырье нужно тонким слоем, ворошить. Медленная сушка вызывает ступенчатый распад гликозидов (сердечные гликозиды).

Практически всем сердечным гликозидам присущи четыре основных фармакологических эффекта :

- I. Систолическое действие сердечных гликозидов.
- II. Диастолическое действие сердечных гликозидов.
- III. Отрицательное дромотропное действие.
- IV. Отрицательное батмотропное действие.

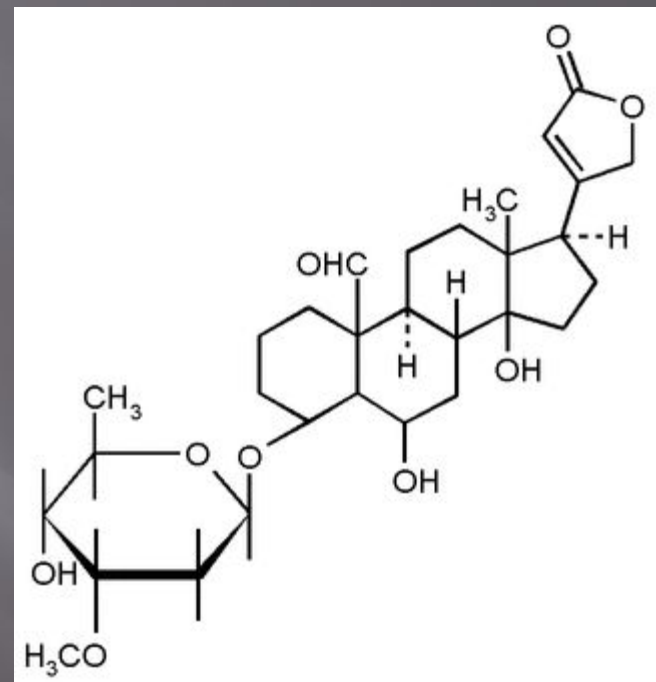


СТРОФАНТИН (Strophanthinum; ампулы по 1 мл 0,025% раствора) - полярный сердечный гликозид, получаемый из *Strophanthus gratus*; *Strophanthus tombe*).



Показания к применению:

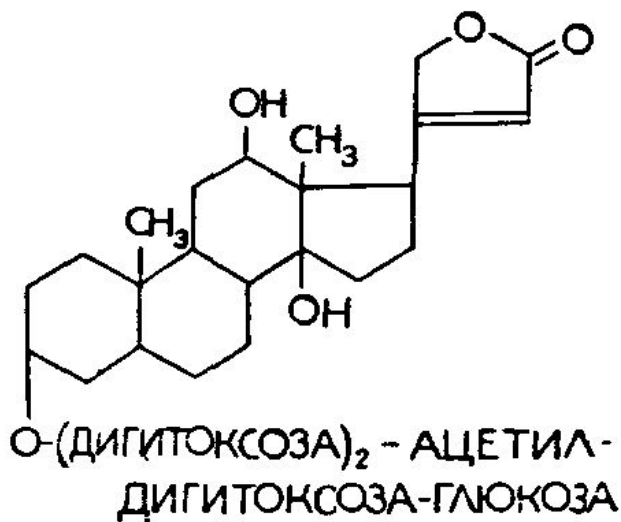
1. Острая сердечная недостаточность, в том числе при некоторых формах инфаркта миокарда;
2. Тяжелых формы хронической сердечной недостаточности (II-III степени).



ЦЕЛАНИД (синоним: изоланид) - очень близкий к дигоксину препарат, также получаемый из листьев наперстянки шерстистой.



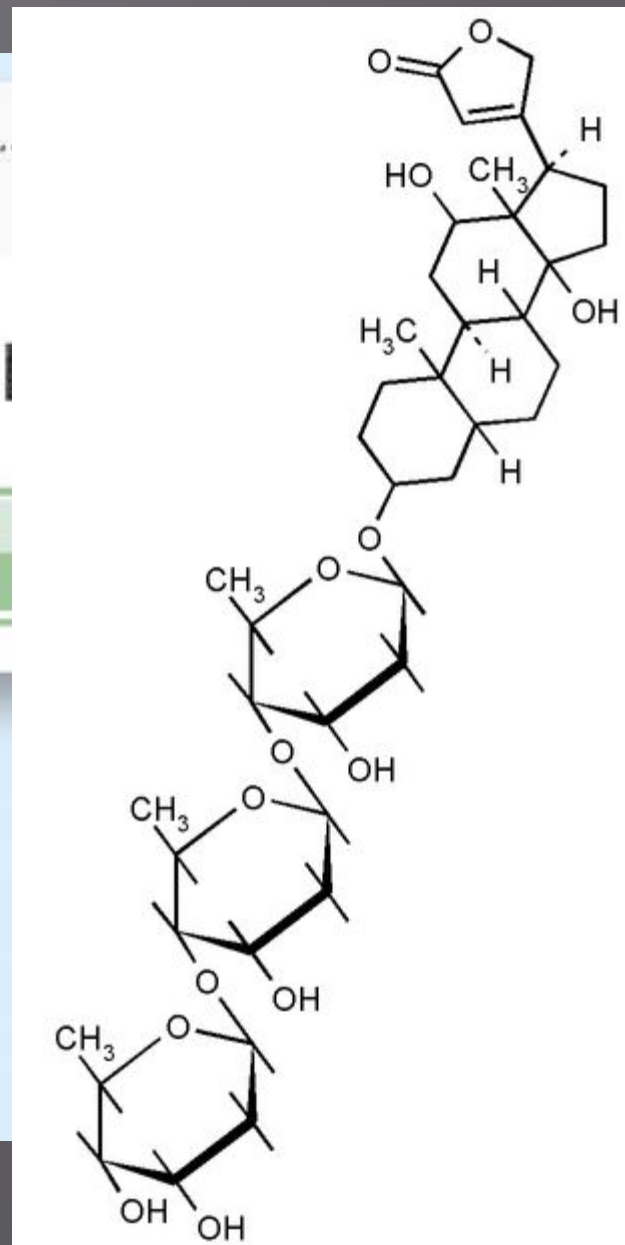
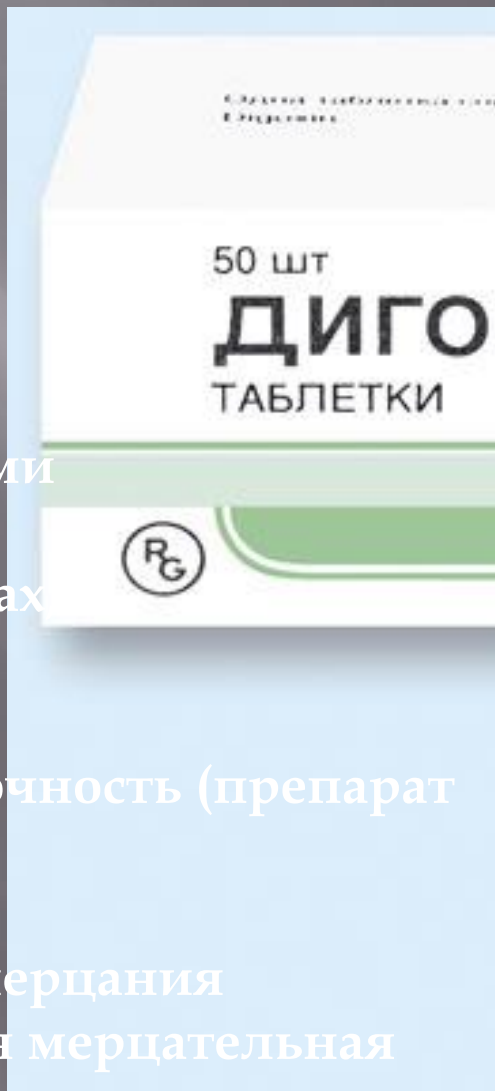
Выпускается целанид в таблетках по 0,00025 и ампулах по 1 мл 0,02% раствора. Активность одного грамма препарата составляет 3200-3800 КЕД. Каких-либо принципиальных отличий нет.



Основным гликозидом наперстянки шерстистой (*D. lanata*) является ДИГОКСИН

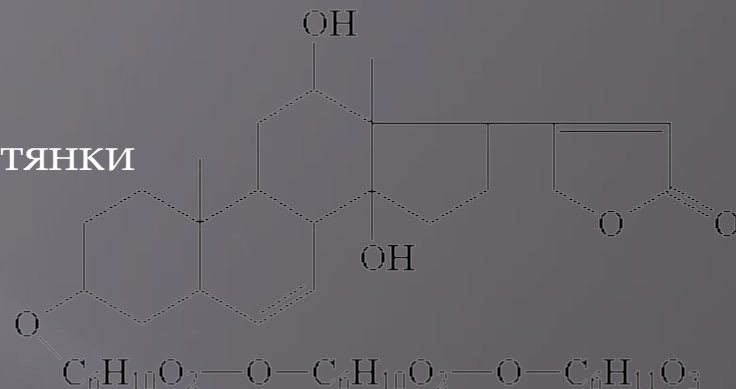
Показания к применению:

1. Хроническая сердечная недостаточность (таблетки).
2. Профилактика сердечной недостаточности у больных с компенсированными пороками сердца при обширных хирургических вмешательствах родах и т. д. (в таблетках).
3. Острая сердечная недостаточность (препарат вводят внутривенно).
4. Тахиаритмическая форма мерцания предсердий, пароксизмальная мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (таблетки).



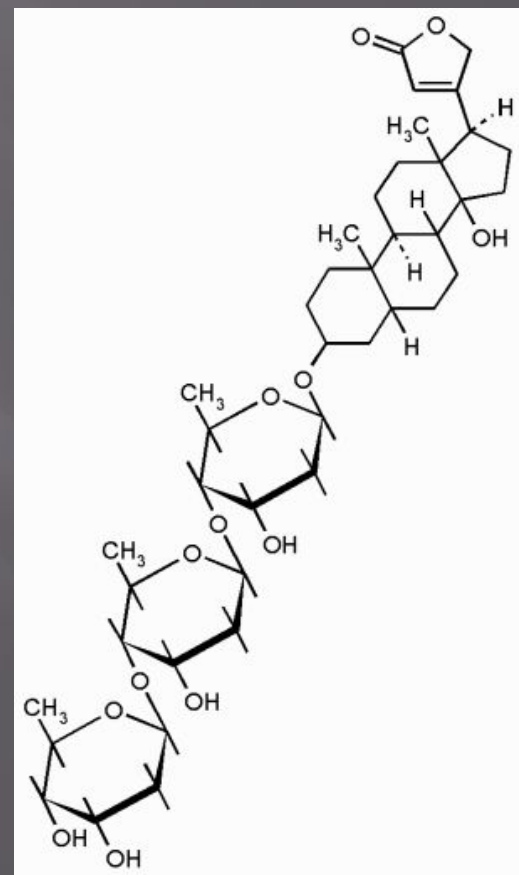
ДИГИТОКСИН

- гликозид, получаемый из разных видов наперстянки



Показания к применению:

1. При хронической сердечной недостаточности, особенно при склонности к тахикардии, но на фоне внутривенного введения строфантина !
2. Дигитоксин можно назначать с целью профилактики развития сердечной недостаточности больным с компенсированными пороками сердца перед предстоящей плановой обширной хирургической операцией, родами.



Из листьев ландыша, получают препарат **КОРГЛИКОН**
(Corglysonum; ампулы по 1 мл 0,06% раствора),
и сумму гликозидов.



Препарат назначают при:

- острой и хронической
сердечной недостаточности II и
III степеней;

- при сердечной декомпенсации
с тахисистолической формой
мерцания предсердий;

- для купирования приступов
пароксизмальной тахикардии.

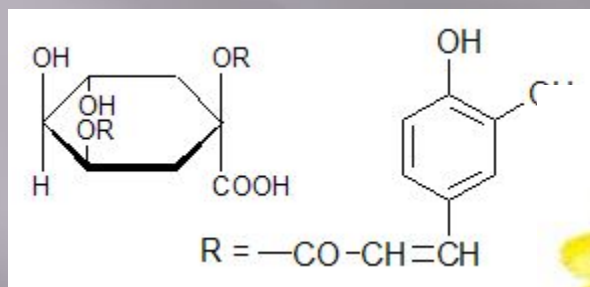


Трава горичвета весеннего (Herba Adonis Vernalis) -
черногорка или адонис весенний. Действующими
веществами горичвета являются гликозиды, основные из
которых

ЦИНАРИН

и

АДОНИТОКСИН.



Показания к применению

1. Самые легкие формы
хронической сердечной
недостаточности.

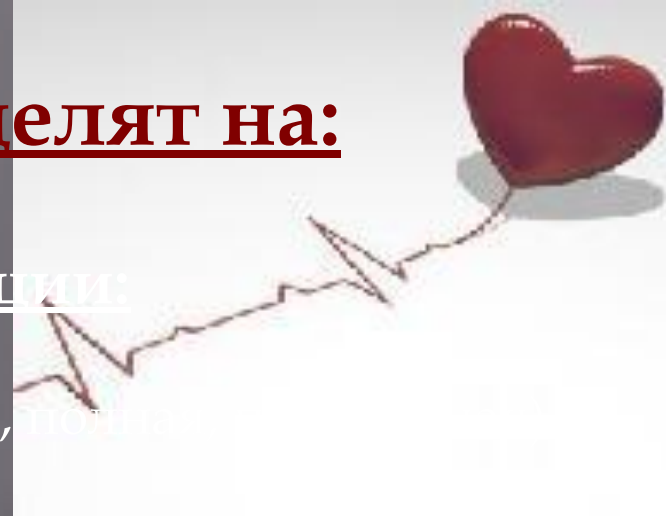


2. Эмоциональная
неустойчивость,
кардионеврозы,
вегетодистония, легкие
неврозы (в качестве
успокаивающих средств).

Симптомы интоксикации делят на:

I. Кардиальные симптомы интоксикации:

1. Брадикардия.
2. Атриовентрикулярные блокады (частичная, полная).
3. Экстрасистолия.



II. Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации:

1. Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Это наиболее ранние симптомы интоксикации со стороны ЖКТ.
2. Неврологическая симптоматика (ее связывают с чрезмерной брадикардией, возникающей при передозировке сердечных гликозидов) : адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

При интоксикации сердечными гликозидами следует :

1. Немедленно отменить препараты сердечных гликозидов с одновременным назначением активированного угля, промыванием желудка, также следует назначить солевые слабительные.

2. Временно отменить лекарственные комбинации. Если состояние больного тяжелое, использовать антиаритмические средства. В условиях стационара можно назначить (4-5%) раствор хлорида калия, внутривенно, капельно, под контролем ЭКГ.

3. Назначить больному дифенин - препарат, стимулирующий микросомальные ферменты печени и оказывающий хороший антиаритмический эффект. В настоящее время это один из лучших препаратов при желудочковой тахикардии, обусловленной дигиталисной интоксикацией. Лидокаин (ксикаин) при интоксикации сердечными гликозидами менее эффективен, чем дифенин.

Иногда в целях борьбы с интоксикацией сердечными гликозидами используют бета - адреноблокаторы (например, анаприлин). Также можно назначить унитиол, являющийся донатором сульфгидрильных групп, растворы трилона Б, связывающего ионизированный кальций, а также специфические антитела к сердечным гликозидам. Последние в виде коммерческих препаратов (фрагментов моноклональных антител к сердечным гликозидам), являются, по сути, антидотами.

ПРОФИЛАКТИКА ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

1. Соблюдение принципов назначения сердечных гликозидов и индивидуализация лечения больного.
2. Рациональная комбинация сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.
3. Постоянный контроль ЭКГ (удлинение интервала PQ, появление аритмий).
4. Диета, богатая калием (курага, изюм, бананы, печеный картофель); назначение препаратов калия : ПАНАНГИН (калия аспарагинат в сочетании с магнием аспарагинатом), "Гедеон Рихтер", Венгрия; АСПАРКАМ или КАЛИЯ ОРОТАТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Различают абсолютные и относительные противопоказания к применению сердечных гликозидов. Абсолютным противопоказанием является интоксикация сердечными гликозидами. Относительными противопоказаниями являются :

1) экстрасистолия;

2) атриовентрикулярные блокады;

3) гипокалиемия;

4) желудочковая пароксизмальная тахикардия. Иногда положительный инотропный эффект может определять противопоказания к назначению препаратов сердечных гликозидов - субаортальный и изолированный митральный стеноз при синусовом ритме.



Ландыш майский сем. лилейных — Liliaceae — многолетнее травянистое растение высотой до 30см.

Распространение: распространен в Европейской части СНГ, на Кавказе, в Сибири и на Дальнем Востоке в тенистых лесах, среди кустарников.

Ядовитые начала. Все части растения содержат гликозиды конваллатоксин, конваллазид, конваллатоксол и другие.



Наперстянка красная (пурпуровая) *Digitalis purpurea* сем. норичниковых Scrophulariaceae. Культивируется с лекарственными и декоративными целями.

Распространение: в диком виде встречается в негустых лесах, по опушкам, между кустарниками в Европейской части России, на Урале, в Западной Сибири, на Северном Кавказе, в предгорьях Алтая.

Ядовитые начала. Все части растения содержат гликозиды дигитоксин, гиталин, а также сапонины, флавоноиды и другие вещества. Гликозиды наперстянки отличаются кумулятивными свойствами.



Строфант (лат. *Strophanthus*) - род растений семейства кутровые.

Распространение: произрастают в Тропической Африке, Юго-Восточной Азии. Многие виды популярны как декоративные растения.

Ядовитые начала. Алкалоид содержащий сердечные гликозиды: g-строфантин (синоним уабаина), k-строфантин и e-строфантин - активнейшие кардиостимуляторы, которые позже нашли широкое медицинское применение не только при лечении сердечных заболеваний, но и использовались при лечении других органов и тканей организма.



Олеандр (лат. Nerium) - семейство кутровых.

Распространение: в диком виде широко распространен в субтропических регионах планеты, широко применяется в ландшафтном дизайне садов и парков. Культивируется как комнатное растение.

Ядовитые начала. Ядовиты все части растения, особенно млечный сок, стебель и семена: содержат ядовитые сердечные гликозиды, нериозид, олеандрозид, алеандрин, адиневрин, периантин и др. сапонины.



Адениум (лат. Adenium) - семейство кутровых, род древесных или кустарниковых суккулентов, происходящих из тропических районов Африки и Аравийского полуострова.

Распространение: широко распространен как декоративное растение.

Ядовитые начала. Ядовиты все части растения, особенно млечный сок, стебель и семена: содержат ядовитые сердечные гликозиды, нериозид, олеандрозид и сапонины.



Лилия (лат. Lilium) род растений семейства лилейные.

Распространение: род лилия состоит из более чем 110 видов, распространенных преимущественно в Европе и Азии. В садах выращивается до 30 видов и множество сортов.

Ядовитые начала: сердечные гликозиды, алкалоиды, сапонины.

Семейство первоцветные – Primulaceae.



Очный цвет – *Anagallis arvensis* — однолетнее травянистое растение. Стебель лежачий, четырехгранный, ветвистый, длиной до 30см.

Распространение: распространен в Европейской части СНГ, в Крыму, на Кавказе около дорог, на полях и сорных местах.

Ядовитые начала. Содержит гликозид цикламин и вещества сапониноподобного характера.



Первоцвет весенний – *Primula veris* L.— многолетнее травянистое растение высотой до 30см.

Распространение: распространен в лесной и лесостепной зонах Европейской части СНГ.

Ядовитые начала. Растение содержит сапонины, эфирное масло, гликозиды и другие вещества.