***Лекция 9 Лечебные компоненты растений, действующие на ССС***

*Гликозиды –* природные соединения, производные циклических сахаров, которые в процессе гидролиза распадаются на продукты, среди которых всегда есть сахаристое вещество и вещество неуглеводной природы - агликон.

В состав гликозидов входят гексозы, пентозы, уроновые кислоты. Образование гликозидной связи происходит за счет полуацетальных гидроксилдьных групп моносахаридов, поэтому их называют гликозидными гидроксилами.

***Классификация гликозидов.***

1. *По углеводной части молекулы:*
	* Монозиды – углеводный компонент содержит 1 моносахарид;
	* Биозиды – 2 моносахарида;
	* Триозиды – 3 моносахарида;
	* Тетразиды – 4 моносахарида;
	* Олигозиды – 5 и более сахаров.
2. *По характеру гликозидной связи:*

Соединение сахара и агликона происходит за счет полуацетального гидроксила циклической формы сахара и водорода гидроксильных групп.

**О-гликозиды** – присоединение идет через атом кислорода. Это наиболее многочисленная группа гликозидов, они легко подвергаются гидролизу.

**S – гликозиды** – присоединение идет через атом серы. Тиогликозиды очень устойчивы к кислотному гидролизу, но легко подвергаются ферментативному и щелочному гидролизу. S- гликозиды обычно имеют сложный агликон, который при гидролизе распадается на компоненты, в числе которых всегда имеется серосодержащее эфирное масло.

Серосодержащие эфирные масла раздражающе действуют на слизистые оболочки и кожу. Благодаря этому свойству растения, содержащие свободные серосодержащие эфирные масла (лук, чеснок) или тиогликозиды (горчица сарептская), издавна используются для получения лекарственных средств, оказывающих местное раздражающее или отвлекающее действие.

Обезжиренный жмых семян горчицы используют для изготовления горчичников. Семена горчицы сарептской содержат тиогликозид *синигрин*. В присутствии воды при температуре 30 - 40С под влиянием фермента мирозина отщепляется *аллилизотиоцианат*, называемый горчичным эфирным маслом.

**N- гликозиды** – присоединение идёт через атом азотаю Вырабатываются плесенями, грибами.

**С- гликозиды** – присоединение идёт через атом углерода. Этот вид гликозидов отличается большой устойчивостью к гидролизу, они содержатся в растениях семейств розоцветных, бобовых, капустных.

*3. По характеру агликона:.*

По характеру агликона классифицируются в основном О-гликозиды.

**Алкилгликозиды** – агликонами являются алифатические углеводороды и их производные, это, например, элеутерозид из элеутерококка колючего.

**Цианогенные гликозиды**– агликон содержит цианогенную или нитрильную группу (-СN). Наиболее характерны для растений семейства розоцветные подсемейства сливовых. Локализуются в семенах. В медицинской практике применяются горькоминдальная вода, которую получают из хмыха семян горького миндаля перегонкой с водяным паром. Амигдалин, содержащийся в семенах миндаля, под влиянием фермента - глюкозидазы расщепляется на 2 молекулы глюкозы, бензальдегид и синильную кислоту. Горькоминдальная вода применяется в каплях и в микстуре в качестве успокоительного и обезболивающего средства.

**Амигдалин + 2 Н2О + - глюкозидаза  2 С6Н12О6 + С6Н5СНО + НСN**

 глюкоза бензальдегид цианистый водород

***Заготовка, сушка и хранение гликозидного сырья.***

*Собирают* сырьё после 10-11 часов, когда полностью обсохнет роса. Собирают в небольшую по объему, хорошо проветриваемую тару (корзины). Сырьё укладывают рыхло, не утрамбовывают. От момента сбора до сушки должно пройти не более 2-х часов.

*Сушку* сырья проводят с учетом активности ферментов. Обычно гликозидное сырьё сушат при 50 – 60ºС – это сушка с частичной денатурацией ферментов. Иногда сырьё выдерживают при 70 – 80ºС в течение часа (происходит полная денатурация ферментов), а затем досушивают воздушно-теневым способом.

*Хранят* сырьё при температуре воздуха 12 -15ºС и влажности воздуха 30 -40%. Хранят чаще в тюках из ткани, тканевых мешках, ящиках из листовой древесины. Фасуют в бумажные пакеты. Срок годности от 2 до 5 лет.

***Лекарственные растения и сырьё,***

***содержащие Сердечные гликозиды.***

*Сердечными гликозидами* называют гликозиды, которые являются производными циклопентанапергидрофенантрена, содержащие в положении 17 ненасыщенное пятичленное или шестичленное лактонное кольцо и оказывающие кардиотоническое действие.

Своё название они получили благодаря специфическому действию на сердце. Кардиотонические гликозиды увеличивают силу и уменьшают частоту сердечных сокращений, улучшают тканевой обмен сердечной мышцы. Препараты, содержащие кардиотонические гликозиды, применяют при сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца: пороках сердца вследствие перенесенного ревматизма, частых атак ангин; дистрофии миокарда; тахикардии, острой сердечной недостаточно­сти, возникающей при обширных травмах, инфекционных заболе­ваниях и др. Отличия в действии препаратов заключаются в ско­рости наступления эффекта, продолжительности действия, в спо­собности к кумуляции и в побочных эффектах. Противопоказания: брадикардия, атриовентрикулярная блокада различной степени; не­обходима осторожность при стенокардии и инфаркте миокарда.

В мировой медицинской практике очень широко используют пре­параты, получаемые из *D. lanata* и *D.purpurea,* а также из видов *Strophanthus* (главным образом *S.kombe).* Менее широко применяются препараты *Convallaria majalis.* На практике можно столкнуться с пре­паратами, полученными из *Nerium oleander* и *Thevetia peruviana* (круп­ные тропические кустарники из сем. Аросуnасеае). Используют так­же морской лук *Drimia maritime. (= Urginea maritima) —* крупное лу­ковичное растение из сем. Hyacinthaceae. В ветеринарной практике применяют препараты *Helleborus niger* (сем. Ranunculaceae). Послед­ний вид можно использовать и для уничтожения грызунов.

Равноценные синтетические заменители сердечных гликозидов пока не найдены. Поэтому растения до сих пор являются единственными источниками получения этих уникальных лекарственных веществ.

***Строение сердечных гликозидов***

Молекулы сердечных гликозидов состоят из агликона и углеводной части.

Специфическим действием на сердце обладает только агликон, сахара на сердце не действуют, но в сочетании с агликоном обусловливают растворимость гликозидов в воде и способствуют накоплению фермента АТФ-азы.

В основе агликона сердечных гликозидов лежит стероидное ядро циклопентанпергидрофенантрена, в котором:

* Кольца А/В могут иметь как цис-, так и транс сочленение;
* Кольца В/С имеют транс положение – присущее всем природным стероидам;
* Кольца С/D имеют цис - сочленение.

В стероидном ядре имеются постоянные заместители:

* В 17 положении стероидного ядра у сердечных гликозидов всегда присоединяется 5-ти или 6-ти членное ненасыщенное лактонное кольцо. Присутствие лактонного кольца отличает сердечные гликозиды от всех остальных природных стероидов. Именно наличие ненасыщенного лактонного кольца в молекуле сердечных гликозидов обусловливает специфическое действие этой группы веществ на сердце. Отсутствие, разрыв или изомеризация лактонного кольца приводитк полной потере активности сердечных гликозидов.
* В 3 и 14 положениях присутствуют гидроксильные (-ОН ) группы;
* В 13 положении находится метильная (-СН3 ) группа.

Природные агликоны сердечных гликозидов могут иметь переменные заместители:

* В 10 положении могут быть метильная (-СН3 ), оксиметильная (-СН2ОН), альдегидная (-СНО), или карбоксильная (-СООН) группы. Наличие в 10 положении альдегидной группы приводит к возрастанию гидрофильности и увеличению активности сердечных гликозидов при одновременном повышении токсичности;
* В 1,2,5,11,12,15 и 16положениях могут присутствовать гидроксильные (-ОН) группы. Её наличие в 16 положении приводит к снижению активности сердечного гликозида. Гидроксилы в 16 положении могут быть ацилированы муравьиной, уксусной, изовалериановой кислотами, что увеличивает токсичность сердечных гликозидов.

Важное значение имеет ориентация функциональных групп относительно плоскости молекулы. Наибольшей активностью обладают сердечные гликозиды у которых имеется -ориентация лактонного кольца и других заместителей.

Свободные агликоны сердечных гликозидов плохо удерживаются миокардом. Поэтому их действие проявляется очень короткое время и они более токсичны по сравнению с гликозидами.

Все сердечные гликозиды являются О-гликозидами. В составе сердечных гликозидов обнаружено более 30 моносахаров. Среди них встречаются широко распространенные в растениях сахара: глюкоза, галактоза, арабиноза и другие, а так же специфические углеводы: рамноза, цимароза, дигитоксоза.

Дезоксисахара всегда присоединяются непосредственно к агликону. Если в состав углеводной части молекулы входит глюкоза, то она всегда находится в конце цепи.

Углеводная часть может содержать от 1 до 5 моносахаров. Количество моносахаридных остатков в цепи имеет важное значение для силы, быстроты и продолжительности действия сердечных гликозидов. С возрастанием количества сахаров в углеводной части молекулы действие сердечных гликозидов становится более мягким и продолжительным.

Таким образом, сердечные гликозиды состоят из трёх основных частей:

1. стероидный цикл;
2. лактонное кольцо;
3. углеводная часть.

*Классификация*

 В зависимости от строения ненасыщенного лактонного кольца все природные сердечные гликозиды делятся на две группы: с пятичленным лактонным кольцом — **карденолиды**, и шестичленным лактонным кольцом — **буфадиенолиды**:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| карденолид | буфадиенолид |

Каждая из этих групп, в зависимости от заместителя (R1), классифицируется на:

* подгруппу наперстянки («а», R1—CH3)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| — подгруппу строфанта («а», |  | ) |

* подгруппу морского лука («б», R1—CH3)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| — подгруппу морозника («б», |  | ) |

В положении R2, R3, R4, R5, R6, могут находиться спиртовые или метильные радикалы. Характер заместителя в положении R1 — существенно влияет на фармакологическое действие сердечных гликозидов, пролонгируя эффект (подгруппа наперстянки), или делая его кратковременным, но сильным (подгруппа строфанта).

По строению сахарного компонента, сердечные гликозиды делятся на первичные, вторичные, третичные и т.д., в зависимости от степени гидролиза молекулы. В составе сердечных гликозидов обнаружено до 30 различных сахаров, причем большинство из них сахара специфические, обедненные кислородом (так называемые дезоксисахара), например цимароза, дигитоксоза и др. Обыч­но сердечные гликозиды содержат несколько сахаров, которые при рас­щеплении гликозида отделяются постепенно. Дезоксисахара присоединены непосредственно к стероидному циклу в 3 положении.



 строфантидин уабагенин

*Подгруппа наперстянки.* В 10 положении агликона находится метильная группа (-СН3). В основе этой группы лежат агликоны: дигитоксигенин, гитоксигенин и дигоксигенин. Для них характерно наличие одинаковой углеводной цепи. Наиболее важными являются первичные гликозиды Наперстянки пурпурной Digitalis purpurea пурпуреагликозиды А и В, их производные - вторичные гликозиды – дигитоксин и гитоксин; первичные гликозиды Наперстянки шерстистой Digitalis lanata и Наперстянки крупноцветковой Digitalis grandiflora – ланатозиды А,В,С, продукты их гидролиза – вторичные ацетилированные гликозиды ацетилдигитоксин, ацетилгитоксин, ацетилдигоксин; третичные гликозиды – дигитоксин, гитоксин и дигоксин.

*Подгруппа строфанта.* В 10 положении содержат альдегидную группу (-СНО). В основе лежат агликоны; строфантидин и адонитоксин. Углеводная цепь составлена различными сахарами образующими строфантозид, цимарин, конвалотоксин, адонитоксин. Карденолиды этой группы обнаружены в различных органах растений: Строфант Комбе – Strophantus Kombe (строфантозид, строфантин, цимарин), Желтушник обыкновенный Erysimum diffusum (строфантин, цимарин, эризимин), Ландыш майский Convalaria majalis (конваллатоксин), Адонис (горицвет) весенний Adonis vernalis (адонитоксин, строфантин, цимарин).

Образование сердечных гликозидов происходит в листьях по общей схеме синтеза терпенов, в дальнейшем через ряд химических превращений из сквалена образуется дигитоксигенин, который является предшественником всех последующих гликозидов.

***Распространение сердечных гликозидов в растительном мире, локализация в растениях.***

Сердечные гликозиды в растительном мире встречаются редко. В настоящее время они обнаружены у представителей 13 семейств. Сердечные гликозиды встречаются в деревьях (анчар), кустарниках (олеандр), лианах (строфант), травянистых растениях (горицвет, ландыш, наперстянка).

В растениях они находятся в клеточном соке, и накапливаются в различных органах растений – во всей надземной части (ландыш, горицвет, желтушник), в семенах (строфант), листьях (наперстянка), подземных органах (морозник кавказский, морской лук).

Обычно в растении содержится несколько сердечных гликозидов. На образование и накопление сердечных гликозидов положительно влияют свет, температура, высота над уровнем моря, плодородие почв и минеральное питание.

Большинство растений, содержащих сердечные гликозиды, произрастает в регионах с теплым климатом – тропики (строфант), степной и лесостепной зонах (горицвет, желтушник). При низких температурах содержание в растениях сердечных гликозидов резко снижается. Особенно высокое содержание гликозидов отмечается у растений произрастающих в горных районах (морозник кавказский).

***Сырьевая база растений, содержащих сердечные гликозиды.***

Сырьевая база растений, содержащих сердечные гликозиды, в России в достаточной степени не обеспечена. Так, наперстянка пурпурная и шерстистая, строфант Комбе в России не произрастают. Виды наперстянок, желтушник раскидистый культивируются на Северном Кавказе, семена строфанта импортируются. Сырьё наперстянки крупноцветковой, ландыша майского и горицвета весеннего заготавливается от дикорастущих растений, произрастающих на Северном Кавказе, Дальнем Востоке, Европейской части России, Урале и Сибири.

***Физико-химические свойства***

*Физические свойства.* Сердечные гликозиды представляют собой в большинстве случаев кристаллические вещества бесцветные или беловатые, иногда с кремовым оттенком, не имеющие запаха и обладающие горьким вкусом. Они харак­теризуются определенной точкой плавления и углом вращения. Многие сердечные гликозиды обладают специфической флуоресценцией в УФ свете. Сердечные гликозиды не растворимы или трудно растворимы в воде, трудно растворимы в этиловом спирте. Растворимость в ор­ганических растворителях индивидуальна для каждого сердечного гликозида (например, строфантин в хлороформе не растворим, ланатозид С растворим мало, а эризимин - легко растворим). Кардиостероиды - оптически активные вещества, они характеризуются определенным углом вращения, имеют максимум поглощения при 215-220 нм (карденолиды) и 300 нм (буфадиенолиды). После обра­ботки концентрированными кислотами у многих сердечных гликозидов появляется специфическая флуоресценция в УФ-свете. На­пример, ланатозиды, содержащиеся в наперстянке, после обработ­ки смесью ледяной уксусной кислоты, концентрированной соляной кислоты и хлорамина имеют следующее свечение в УФ-свете: ланатозид А - желтое, ланатозид В - голубовато-зеленое, ланатозид С -голубое.

В зависимости от наличия полярных групп сердечные гликози­ды условно делят на гидрофильные и гидрофобные. С увеличением числа полярных групп в молекуле (лактонное кольцо, альдегидная группа в положении 10, гидроксил в положении 5) гидрофильность соединения возрастает. К *гидрофильным* относят строфантин, конваллятоксин, они хорошо растворимы в воде и плохо в липидах, к *гидрофобным* - дигитоксин, ацетилдигитоксин, плохо растворимы в воде и хорошо – в липидах. На полярность сердечных гликози­дов оказывают влияние также характер сахарного фрагмента, его конформационные формы, относительное пространственное распо­ложение агликона и углеводной части молекулы.

*Химические свойства* обусловлены:

- наличием гликозидной связи (гидролиз ферментами и кислотами);

- лактонного кольца (изомери­зация под действием щелочей, образование окрашенных продуктов с ароматическими нитропроизводными в щелочной среде);

-стероидной природой (образование окрашенных продуктов с кислотными реагентами: уксусный ангидрид, концентрированная серная кислота, трихлоруксусная кислота, треххлористая сурьма и др.).

Самыми нестойкими в молекулах сердечных гликозидов являются лактонное кольцо и гликозидная связь. Благодаря гликозидной связи сердечные гликозиды легко подвергаются ферментативному гидролизу в присутствии воды, расщепление происходит постепенно. Кроме того, гидролиз гликозидов может происходить под действием кислот и щелочей, в этом случае распад сердечных гликозидов проходит полностью до агликона и сахарного компонента.

*Биологические свойства.* В организме человека сердечные гликозиды взаимодействуют с белками плазмы крови. Прочность связи прямо пропорциональна растворимости в липидах и обратнопропорциональна степени полярности сердечных гликозидов. Прочные связи затрудняют ресорбцию сердечных гликозидов из крови белками органов. В миокарде фиксируется до 10% поступивших в организм сердечных гликозидов, что в 20 раз больше, чем в других органах. При этом действие сердечных гликозидов проявляется на каждое мышечное волокно миокарда.

***Качественное определение***

 При анализе сырья этой группы кардиотонические гликозиды экстрагируют метанолом или этанолом различной концентрации (20–80%). Сопутствующие вещества (различные фенольные соединения) осаждают раствором ацетата свинца; от свободных сахаров, которые также дают реакцию с ароматическими нитропроизводными, осво­бождаются, извлекая кардиотонические гликозиды спиртохлороформной смесью (1:3). Для отделения гликозидов от сопутствующих веществ широко используют сорбционные методы очистки на ок­сиде алюминия, силикагеле, целлюлозе. Очищенные гликозиды рас­творяют в 96%-ном этаноле, хлороформе.

Гликозиды разделяют методами тонкослойной, колоночной и бу­мажной (с предварительным пропитыванием бумаги формамидом) хроматографии. Используют различные системы растворителей, включающие хлороформ, метанол, *н*-бутанол, толуол, бензол и др. При анализе сырья, содержащего СГ, возникают определенные трудности с выделением гликозидов в неизмененном виде. При про­ведении качественных реакций происходит быстрое изменение цве­та, что также затрудняет работу. Для подтверждения присутствия гликозидов необходимо провести комплекс реакций: на лактонное кольцо, стероидный цикл и сахара.

*Качественные реакции.* На присутствие бутенолидного кольца проводят реакции с ароматическими нитропроизводными в щелоч­ной среде, с которыми кардиотонические гликозиды образуют ок­рашенные продукты: реакция Легаля — с нитропруссидом натрия (красное окрашивание), реакция Балье (Бальета, Бальжета) — с пик­риновой кислотой (оранжевое окрашивание), реакция Раймонда — с мета-динитробензолом (красно-фиолетовое окрашивание), реакция Кедде — с 3,5-динитробензолом (фиолетово-синее окрашивание) и др. На кумалиновое кольцо до сих пор не найдено специфических реактивов.

На стероидную часть структуры кардиотонических гликозидов проводят реакции с кислот­ными реагентами (образуются сопряженные ненасыщенные систе­мы, имеющие различные окраски): реакция Либермана-Бурхардта — с уксусным ангидридом и концентрированной серной кислотой (50:1) (розовое-зеленое-синее окрашивание): реакция Розенгейма — с 90%-ным водным раствором трихлоруксусной кислоты (розо­во-лиловое окрашивание); с 20%-ным раствором треххлористой сурьмы в хлороформе (для проявления хроматограмм).

Среди реакций на углеводную часть более специфическими яв­ляются реакции на дезоксисахара: реакция Келлер-Килиани — с ледяной уксусной кислотой, содержащей следы сульфата железа, и концентрированной серной кислотой (васильково-синее окрашива­ние). Реакция положительна, если 2-дезоксисахар занимает крайнее положение в молекуле гликозида или находится в свободном виде.

Качественное определение сердечных гликозидов

*Приготовление извлечения***:** 0,5 г измельченного сырья помещают в колбу на 100 мл, заливают 50 мл 80% этанола, настаивают 24 часа. Водно-спиртовый экстракт отфильтровывают под вакуумом.

*Очистка:* Водный остаток промывают в делительной воронке четыреххлористым углеродом 6 раз по 10 мл. Сердечные гликозиды извлекают смесью хлороформ-спирт (3:1) 4 раза по 10 мл. Хлороформно-спиртовый экстракт гликозидов сушат безводным сульфатом натрия и фильтруют в круглодонную колбу (на 100 мл).

 С полученным очищенным извлечением проводят качественные реакции:

1. Реакция Келлер-Килиани (на углеводную часть).

Готовят два раствора: один — ледяная уксусная кислота, содержащая смесь Fe2(SO4)3, второй — концентрированная серная кислота со следами Fe2(SO4)3.

Сухой остаток очищенного извлечения растворяют в растворе первом и осторожно по стенкам пробирки вливают раствор второй. При наличии дезоксисахара верхний слой через некоторое время окрасится в васильково-синий цвет.

1. Реакция Либермана-Бурхарда (на стероидное ядро).

Сухой остаток очищенного извлечения растворяют в ледяной уксусной кислоте и добавляют смесь уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты (50: 1), через некоторое время развивается окраска от розовой к зеленой и синей.

1. Реакции на лактонное, пятичленное ненасыщенное кольцо.

*Приготовление извлечения:*2,0 г сухого, мелко измельченного растительного сырья заливают десятикратным количеством 24% этилового спирта и оставляют на 2 часа при частом взбалтывании. Фильтруют. К фильтрату добавляют 20 мл насыщенного раствора ацетата свинца для осаждения балластных веществ. Избыток свинца осаждают насыщенного раствора сернокислого натрия (2,0 мл) и снова фильтруют.

*Проведение реакции:*В одну пробирку помещают 5 мл фильтрата и сюда же добавляют равный объём раствора пикрата натрия.

Во вторую пробирку помещают 10 мл фильтрата (контроль). Через 5–15 минут в первой пробирке наблюдается оранжевое окрашивание, что говорит о наличии сердечных гликозидов в данном сырье. Сравнить с контролем.

Для идентификации кардиотонических гликозидов на хроматограммах используют реактивы на бутенолидное кольцо, стероидную структуру. Для идентификации буфадиенолидов обязательно снятие их УФ-спектров, где они имеют характерную полосу поглощения при 300 нм.

***Количественное определение***

*Количественную оценку*качества сырья проводят методом биоло­гической стандартизации (для всех видов) или с использованием физико-химических методов анализа (для сырья, из которого полу­чают индивидуальные кардиотонические гликозиды).

*Биологическая стандартизация* основана на способности кардио­тонических гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных. Активность сердечных средств оцени­вают в сравнении с активностью стандартных препаратов и выра­жают в единицах действия (ЕД). Испытания проводят на животных определенной массы и пола: лягушках (ЛЕД), голубях (ГЕД), кошках (КЕД). Устанавливают наименьшие дозы стандартного образца и ис­следуемого препарата (сырья), вызывающие систолическую останов­ку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия в 1 г исследуемого средства (если это лекарствен­ные растения или сухие концентраты), в одной таблетке (при ис­пытании таблеток), в 1 мл (для жидких лекарственных форм).Стандартными образцами могут быть специально изготовленные спиртовые экстракты, содержащие сумму гликозидов и очищенные от сопутствующих веществ (наперстянка пурпурная и крупноцвет­ковая, ландыш майский) или индивидуальные кристаллические гликозиды: целанид-стандарт (наперстянка шерстистая); цимарин-стандарт (горицвет весенний); строфантин-G-стандарт (строфанты); эризимин-стандарт (желтушник серый). Отбор животных, их содержа­ние, техника испытания описаны в ГФ XI изд., а также в частных ФС на лекарственное растительное сырье.

*Физико-химические методы* основаны на сочетании хроматографического разделения очищенного экстракта, полученного из сырья, элюировании индивидуальных гликозидов и их количественном опреде­лении различными методами (фотоэлектроколориметрическим, спектрофотометрическим, флуориметрическим и др.). Физико-химические методы не всегда дают результаты, совпадающие с результатами, по­лученными путем определения биологической активности, так как они позволяют определить не молекулу гликозида в целом, а обычно ка­кую-то ее часть (лактонное кольцо, стероидную структуру, углеводный компонент); не учитывают характер сочленения колец, ориентацию функциональных групп, характер углеводного компонента и т.д.

***Особенности сбора, сушки и хранения сырья,***

 ***содержащего сердечные гликозиды.***

В качестве лекарственного сырья, содержащего сердечные гликозиды, заготавливают:

* Листья – Digitalis purpurea, D. grandiflora, D. lanata, Convallaria majalis;
* Траву - Convallaria majalis, Adonis vernalis, Erysimum canescens;
* Цветки - Convallaria majalis;
* Семена – Strophantus Kombe, S. gratus.

Заготовку сырья, содержащего сердечные гликозиды, проводят по правилам сбора гликозидного сырья. Сразу же после сбора, сырьё необходимо немедленно в течение не менее чем 3-х часов доставить к месту сушки. Сушка искусственная при температуре 50 – 60 С, при этой температуре происходит инактивация ферментов и предотвращается ферментативный гидролиз сердечных гликозидов. Исключение может составить сырьё ландыша майского и горицвета (адониса) весеннего, ферменты которых обладают малой активностью. Поэтому для этих видов сырья допускается воздушно-теневая сушка при условии хорошей вентиляции или искусственная сушка при 49 -50С. Траву желтушника раскидистого перерабатывают в свежем виде.

Все виды сырья, содержащего сердечные гликозиды, хранят по списку Б, а семена строфанта Комбе по списку А, в плотно укупоренной таре при 10 - 15С. Еа этикетках тары обязательно указывается количество единиц действия в 1 г сырья, год сбора и дата анализа.

***Пути использования сырья, содержащего сердечные гликозиды.***

В домашних условиях из листьев наперстянки пурпурной и крупноцветковой, травы горицвета (адониса) весеннего готовят настои.

Промышленностью выпускаются *галеновые* препараты: настойка ландыша сухой и густой экстракты горицвета, жидкий экстракт желтушника – входят в состав комплексных препаратов; *новогаленовые* препараты: «Адонизид» - из травы горицвета весеннего, «Кордигит» - из листьев наперстянки пурпурной, «Лантозид» - из листьев наперстянки шерстистой – все они входят в состав комплексных препаратов. Сок из свежей травы желтушника раскидистого входит в состав комплексного препарата «Кардиовален». На химико-фармацевтических заводах получают препараты, содержащие сумму сердечных гликозидов: «Коргликон» - сумма гликозидов ландыша (раствор для инъекций), «Строфантин К» - сумма гликозидов семян строфанта Комбе (раствор для инъекций).

*Препараты индивидуальных гликозидов:*

Препараты Наперстянки пурпурной: «Дигитоксин» - вторичный гликозид пурпурэагликозида А (таблетки, суппозитории).

Препараты Наперстянки шерстистой: «Дигоксин» - вторичный гликозид ланатозида С (раствор для инъекций, таблетки); «Целанид» - первичный гликозид ланатозида С (таблетки, раствор для инъекций).

Полусинтетические препараты: «Медилазид» (метилдигоксин – таблетки), «Строфантидина ацетат» (раствор для инъекций).

*Комплексные препараты:* микстура Бехтерева (содержит настой травы горицвета), «Кардиовален» (содержит «Адонизид» и сок свежей травы желтушника раскидистого), капли ландышево-валериановые, ландышево-пустырниковые, капли «Зеленина», микстура Кватера.

***Медицинское применение сырья и препаратов,***

***содержащих сердечные гликозиды.***

Лекарственное растительное сырьё, содержащее сердечные гликозиды, и их препараты применяют как кардиотонические средства:

* Для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности любого происхождения;
* Для лечения острой сердечной недостаточности;
* Для снятия аритмий, особенно возникающих на фоне тахикардии;
* При нарушениях коронарного кровотока.

Выбор препарата для терапевтического применения зависит не только от активности сердечных гликозидов, но и быстроты наступления эффекта и продолжительности действия, что в значительной степени зависит от физико-химических свойств гликозидов, а так же от способов введения препарата. Продолжительность действия препаратов сердечных гликозидов зависит от прочности связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма. Эти факторы определяют способность препаратов сердечных гликозидов накапливаться (кумулироваться) в организме.

В зависимости от скорости и продолжительности действия все сердечные гликозиды делятся на три группы:

*1. Сердечные гликозиды длительного действия.*

Действие характерно для липофильных (жирорастворимых) гликозидов подгруппы наперстянки. Они хорошо растворяются в липидах, поэтому хорошо всасываются в кишечнике, поступают в печень, выделяются с желчью и вновь реадсорбируются в желудочно-кишечном тракте, откуда с кровью поступают в сердце и адсорбируются миокардом.

Действие на сердце развивается медленно (через 2-3 часа после приёма), достигает максимума через 8-12 часов, прекращается через 2-3 недели. Такие сердечные гликозиды кумулируются в организме.

Применяются для лечения хронической сердечной недостаточности. Эта группа включает препараты наперстянки пурпурной, которые используются преимущественно в виде таблеток и суппозиториев.

*2. Сердечные гликозиды короткого действия.*

Действие характерно для гидрофильных (водорастворимых) гликозидов подгруппы строфанта. Они мало растворимы в липидах и плохо всасываются в кишечнике, поэтому их применяют парентерально. Сердечные гликозиды растворяются в плазме крови, адсорбируются миокардом, выводятся из организма с мочой.

Действие на сердце развивается быстро (через 5-10 минут), максимум достигается через 25-30 минут, прекращение действия через 2-3 дня. Такие гликозиды не кумулируются в организме.

Применяют для лечения острой сердечной недостаточности. Являются препаратами скорой помощи. Эта группа включает препараты строфанта и препарат ландыша «Коргликон». Используются в виде растворов для инъекций. Внутривенно вводятся медленно, перед введением разводят в 10-20 мл 40% раствора глюкозы.

Относящиеся к этой же группе по структуре сердечные гликозиды и их физико-химическим свойствам препараты горицвета и настойка ландыша при приёме внутрь менее активны, применяются преимущественно при сравнительно легких формах хронической недостаточности кровообращения. Кроме того, они применяются самостоятельно и в составе комплексных препаратов как успокаивающие средства при неврозах, вегетососудистых дистониях.

*3.Сердечные гликозиды среднего действия.*

Занимают промежуточное положение. Эта группа включает препараты наперстянки шерстистой. Карденолиды наперстянки шерстистой проявляют как липофильные, так и гидрофильные свойства, они достаточно хорошо как в липидах, так и в воде, способны кумулироваться, но выводятся из организма значительно быстрее сердечных гликозидов наперстянки пурпурной.

При приёме внутрь кардиотонический эффект наступает через 1-2 часа и достигает максимума в течение 8 часов. При внутривенном введении действие развивается через 15-30 минут и достигает максимума через 2-3 часа.

Используются в виде растворов (для приёма внутрь), таблеток, растворов для инъекций для лечения хронической и острой сердечной недостаточности.

Препараты сердечных гликозидов **противопоказаны** при выраженной брадикардии, антриовентрикулярной блокаде различной степени; использование при стенокардии и инфаркте миокарда возможно лишь при наличии сердечной недостаточности.

В связи с токсичностью, при кумуляции и передозировке сердечных гликозидов могут возникнуть **осложнения:**

* Нарушение сердечного ритма;
* Расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта (рвота, диспепсия);
* Нарушения со стороны ЦНС (головные боли, беспокойство, бессонница, депрессивные состояния, нарушения зрения).

При проявлении побочных эффектов действия сердечных гликозидов в качестве антидотов используют растворы дубильных веществ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекарственное растение** | **Химический состав** | **Фармакологическое действие и лекарственные препараты** |
| Строфант Комбе, (щетинистый и гладкий), семена Strophanthus Kombe, (hispidus, gratus), semina, f. Apocynaceae | Сердечные гликозиды: К-строфантин, G-строфантин, К-строфантозид, цимарин, цимарол, эмициарин. | Кардиотоническое действие. Настойка Строфанта (список А), Строфантин К (амп.0,05% 1-2 мл, сп.А).Острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда. |
| Наперстянка ржавая, листья Digitalis ferruginea, f. Scrophulariaceae | Сердечные гликозиды: дигиланиды А и В, дигитоксин, дигитонин, гитонин, гитоксин. | Кардиотоническое действие. «Дигален-нео».Хроническая сердечная недостаточность. |
| Наперстянка шерстистая, трава Digitalis lanata, f. Scrophulariaceae | Сердечные гликозиды: дигитоксин, дигоксин, дигитонин, ланатозиды. | Кардиотоническое действие. «Дигоксин» (таб.0,25 №50), «Целанид» (таб.0,25; амп.1 мл 0,02% сп. А).Острая хроническая недостаточность, тахикардия. |
| Ландыш майский, трава, листья, цветки Convallaria majalis, herba, flores, folia, f.Liliaceae | Сердечные гликозиды: конваллотоксин, конваллотоксол, конвалозид,эфирные масла,аспарагин,яблочная, лимонная кислоты. | Кардиотоническое и гипертензивное действие. Настойка ландыша, «Коргликон» (амп. 1мл 0,06% сп.Б).Хроническая сердечная недостаточность, купирование приступов тахикардии, успокаивающее ЦНС. |
| Желтушник раскидистый, трава Erysimum canescens, herba, f. Brassicaceae  | Сердечные гликозиды: эримизин, эризимозид, жирное масло. | Кардиовален флакон 15, 25 мл.Кардиосклероз, вегетососудистая дистония. |
| Горицвет весенний, трава Adonis vernalis, herba, f. Ranunculaceae | Сердечные гликозиды: адонитоксин, цимарин, К-строфантидин; сапонины, адонидовая кислота, кумарины. | Настой горицвета, экстракт горицвета сухой, адонизид настойка, адонизид сухой (таб. 0,75мг).Хроническая сердечная недостаточность, вегетососудистая дистония, неврозы. |