

HETEROZIDI



Farmakognozija I
Mijat Božović

Šta su heterozidi?



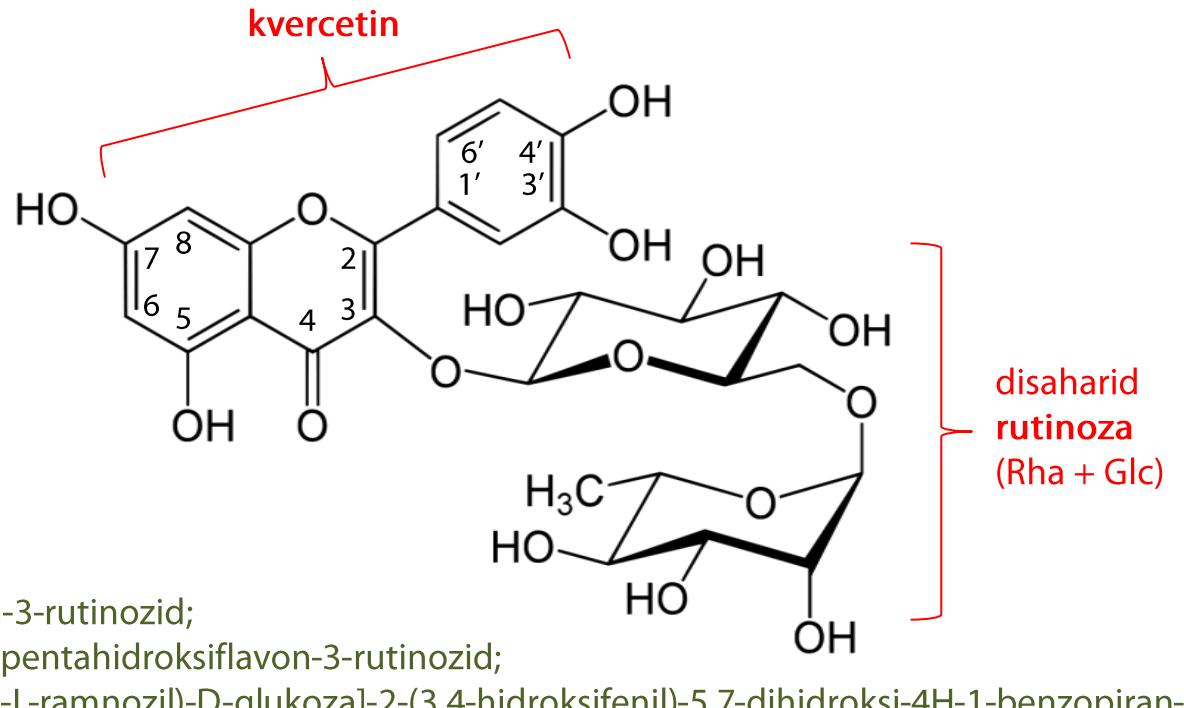
Složena organska jedinjenja; specifični biljni metaboliti (glikozidi).

- Nastaju povezivanjem šećera (*glikona*) i jedinjenja nešećerne prirode (*aglikona/genina/genola*);
- Povezanost se ostvaruje etarskom, glikozidnom vezom – odakle potiče i naziv jedinjenja;
- Pod uticajem enzima **hidrolaza**, *kisjelina ili baza*, a neki i zagrijavanjem – razlažu se na glikonsku i aglikonsku komponentu.



Prvi heterozid **salikozid** (salicin) izolovan je 1830. godine iz bijele vrbe.

Struktura heterozida



(α -L-ramnopiranozil)-D-glukopiranoza
(6-deoksi- α -L-manopiranozil)-D-glukoza

hromen-4-on
4-hromon

Hidroliza heterozida

- *Razlaganje glikozidne veze;*
- U živoj biljci: heterozid i hidrolaza nalaze se **prostorno odvojeni** – time se biljka štiti od štetnog djelovanja oslobođenog aglikona;
- **Enzimska hidroliza je specifična:** β -glikozidaza razlaže samo β -glikozide oslobađajući β -glukuzu;
- Često je **sukcesivno djelovanje** više enzima: pr. je **strofantozid** koji je α -glukoza + β -glukoza + cimaroza + **strofantidin**;
- **Kisjela hidroliza:** razdvajanje svih molekula; nije specifična a može i da promijeni strukturu aglikona: pr. enzim *scilarenoza* iz *scilarena A* izdvaja **scilarenin** koji kisjelom hidrolizom daje **scilaridin**.



Lokalizacija i rasprostranjenje

- Zastupljeni u mnogim biljkama, naročito skrivenosjemenjačama;
- Nekada se srijeću kod određenih biljnih porodica: **kardiotonični** (Apocynaceae, Scrophulariaceae), **antrahinonski** (Rhamnaceae) ili **sumporni** (Brassicaceae);
- Mogu se naći u taksonomski **veoma udaljenim vrstama**;
- Često se **više srodnih nalazi u jednoj vrsti**: pr. oko 20-ak kardiotoničnih u *Digitalis* vrstama;
- Srijeću se u svim biljnim organima **rastvoren** u ćelijskom soku a ponekad i lokalizovani u određenim tkivima;
- Nije uočena pravilnost akumulacije;
- Često se nalaze zajedno sa slobodnim aglikonima.

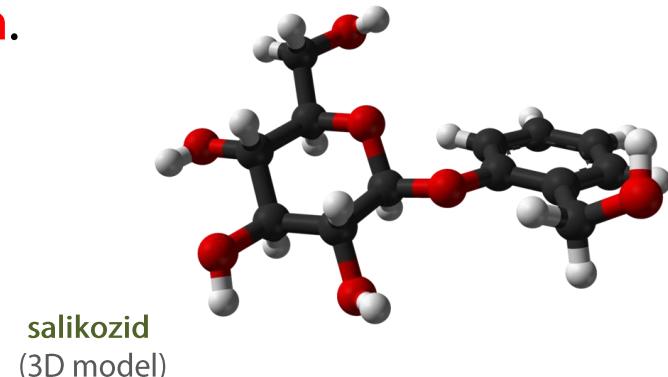


Nomenklatura heterozida

- Iz imena biljke iz koje je izolovan uz dodatak sufiksa –**ozid**:
 - salik**ozid** – iz *Salix alba*,
 - oleand**rozid** – iz *Nerium oleander*,
- Sve češće se koriste nazivi sa sufiksom –**in**:
 - salikozid → salic**in**,
 - oleandrozid → oleandr**in**.

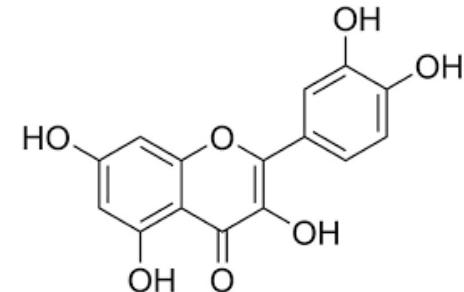
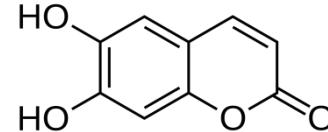
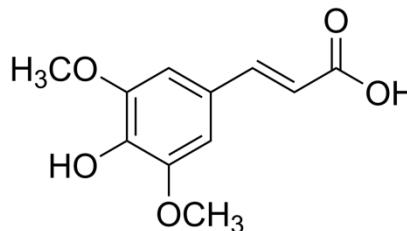


Heterozidi



Aglikonska komponenta

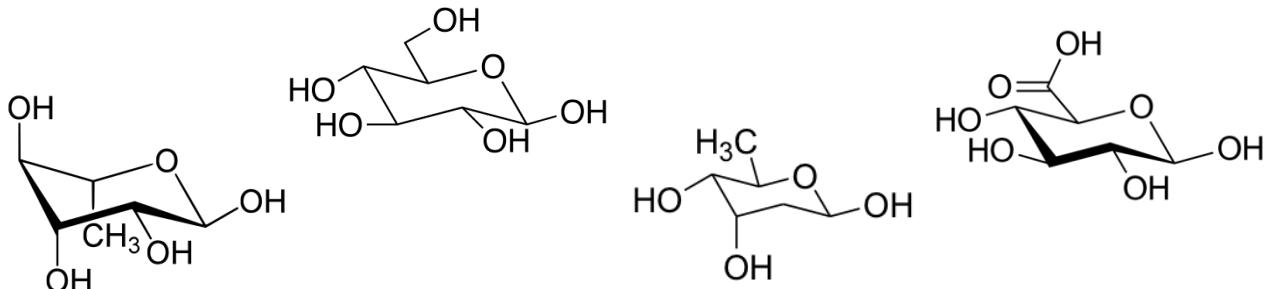
- Nastaju različitim biosintetičkim putevima;
- Mogu biti različita **polifenolna jedinjenja** (prosti fenoli, fenolkarbonske kisjeline, derivati α- i β-pirana, antracena), **alkoholi, tiol, azotna baza, terpenska i steroidna jedinjenja**;
- Na osnovu prirode aglikona je napravljena podjela.



Neki primjeri aglikonskih struktura:
sinapinska kisjelina, eskuletin i kvercetin

Glikonska komponenta

- Uglavnom jednostavni šećeri: pentoze (arabinosa, ksiloza, riboza, ramnoza) i heksoze (glukoza, fruktoza, galaktoza, manoza);
- Rijetko specifični šećeri: pr. deoksi-šećeri (digitoksoza, cimaroza, digitaloza) u kardiotoničnim heterozidima;
- Šećerni dio može biti izgrađen i od *uronskih kiselina*.



Neki primjeri šećernih komponenti u heterozidima:
ramnoza, glukoza, digitoksoza i glukuronska kiselina

Glikonska komponenta

- β -D-konfiguracija i najčešće u poluacetalnom obliku;
- Mono-, di- i oligosaharidi (obično od 4);
- Ako je oligosaharid, onda se jedinica sa manjim brojem C-atoma veže za aglikon: pr. *Rha-Glc-Glc* u glikoscilarozidu A;
- Šećer se veže samo za 1 mjesto (monozid), ali mogu biti i 2 lanca (biozidi) ili rijetko više od 3;
- Sekundarna, alkoholna, poluacetalna grupa se veže za proton porijeklom iz aglikona, *izdvaja se voda* i stvara heterozid;
- Proton može biti izdvijen sa različitih grupa: *sulfhidrilna, hidroksilna, amino grupa* ili *direktno sa C-atoma osnovnog skeleta*.



Fizičko-hemijske osobine

- Čvrsta jedinjenja, kristalne ili amorfne strukture;
- Rastvorljivi su u vodi, alkoholima i uopšte polarnijim rastvaračima;
- Mogu biti obojeni: pr. flavonoidi, ksantoni, antrahinoni, antocijani;
- Gorkog su ukusa;
- Aglikonske komponente uglavnom **kristalne** supstance;
- Aglikoni mogu da **sublimiraju** zagrijavanjem (kumarinski, antrahinonski i neki fenolni aglikoni), **optički aktivni**, lipofilni i rastvaraju se u **nepolarnijim rastvaračima**;
- Prema konfigurativnom položaju poluacetalne OH-grupe šećera razlikuju se α - i β -heterozidi.



Dokazivanje heterozida

- Jako raznovrsna jedinjenja – nema zajedničke dokazne hemijske reakcije;
- Zajedničko: **nakon hidrolize daju redukujuće šećere**;
- Svaka specifična grupa može se dokazati na osnovu fizičkih i hemijskih osobina aglikonske komponente;
- Neki heterozidi i aglikoni su **obojeni** – što može poslužiti za dokazivanje;
- Aglikoni nekih heterozida su **isparljiva** jedinjenja karakterističnog mirisa.



Određivanje heterozida

- Izbor metode povezan sa hemijskom prirodom aglikonske komponente;
- Velika raznovrsnost metoda:
 - kalorimetrijske i uopšte spektroskopske (antrahinonski, flavonoidni, fenolni, antocijanski heterozidi) metode,
 - gravimetrijske,
 - organoleptičke (droge sa gorkim heterozidima),
 - biološke (kardiotonične droge),
 - hromatografske.

Ekstrakcija heterozida

- Izolovanje čistih jedinjenja je teško – zbog hidrolize koja lako nastupa (zahtijeva prethodnu stabilizaciju – najčešće ključalim EtOH);
- Primarni heterozidi (bogati šećerima) u svježim biljkama, sekundarni u drogama (mnogo stabilniji);
- Topla maceracija, *Soxhlet-ekstrakcija* i perkolacija;
- Koncentrisanjem, hlađenjem i taloženjem rastvorom Pb-acetata oslobađa se balastnih materija;
- Višak Pb^{2+} jona uklanja se dodatkom H_2S ;
- Specifični rastvarači povećavaju koncentrovanje djelotvornih sastojaka; hromatografskim tehnikama za dobijanje koncentrovane smješe ili dominantnog heterozida.



Biološka funkcija heterozida

- Vjerovatno povezana sa aglikonskom komponentom;
- Biljni pigmenti (**alelopatski odnosi**);
- Neki su neophodni za **funkcionisanje enzimskih sistema**;
- **Fitoaleksini:** svi sastojci koje biljka proizvodi kao odgovor na mikrobnu infekciju;
- Zaštita u smislu **apsorbovanja ljubičastog dijela sunčevog spektra**;
- **Vezivanje štetnog produkta metabolizma** (pr. cijanidni jon);
- Aglikon je često beskoristan sekundarni produkt – otrovan, nerastvorljiv, nestabilan ili isparljiv; glikonska komponenta mijenja ova svojstva (djeluje kao **detoksikator, solubilizator, stabilizator**).



Značaj u terapiji

Djelovanje se uglavnom pripisuje aglikonskoj komponenti.

- Međutim, aktivnost joj je u jedinjenju sa šećerom značajno izmijenjena: prije svega, **rastvorljivost**;
- Nekada **nijesu aktivni heterozidi** već samo aglikoni: tako npr. *aliliizosulfocijanat* iz *sinigrozida* djeluje kao rubefacijens; miris gorkog badema potiče od aglikona *amigdalozida*;
- Sa druge strane, djelovanje je nekad **strogo vezano za heterozid** kao takav: npr. ako se razloži gorki heterozid lincure, gubi se njegova gorčina – jer **aglikon nije gorak**;
- Veliki je spektar aktivnosti i terapijske primjene heterozida.



Upotreba heterozida

Generalno, heterozidi ne ispoljavaju snažna djelovanja.

- Veoma rijetko su neke biljke **otrovne** zbog prisustva heterozida;
- Rijetko se koriste **izolovani heterozidi** u doziranim farmaceutskim oblicima – osim u slučaju *kardiotoničnih* heterozida;
- Često u samomedikaciji i/ili po preporuci stručnih lica;
- Najdjelotvornija je njihova primjena u svrhu profilakse, liječenja početnih faza bolesti ili kao dopuna medikamentoznoj terapiji;
- U obliku čajnih mješavina ili jednostavnih galenskih preparata, ili (što je danas sve češće) u obliku standardizovanih ekstrakata koji se ugrađuju u fitopreparate.



Klasifikacija heterozida



1. Prema načinu vezivanja aglikona i glikona:

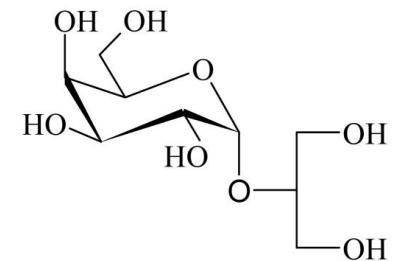
- **O-heterozidi:** poluacetalna (redukciona) grupa šećera i hidroksilna (alkoholna ili fenolska) grupa aglikona,
- **S-heterozidi:** poluacetalna (redukciona) grupa šećera i tiolna grupa aglikona,
- **N-heterozidi:** poluacetalna (redukciona) grupa šećera i amino grupa aglikona, i
- **C-heterozidi:** veza preko C-atoma; vrlo teško hidrolizuju (najstabilniji su).

2. Prema hemijskoj prirodi aglikonske komponente.

O-heterozidi

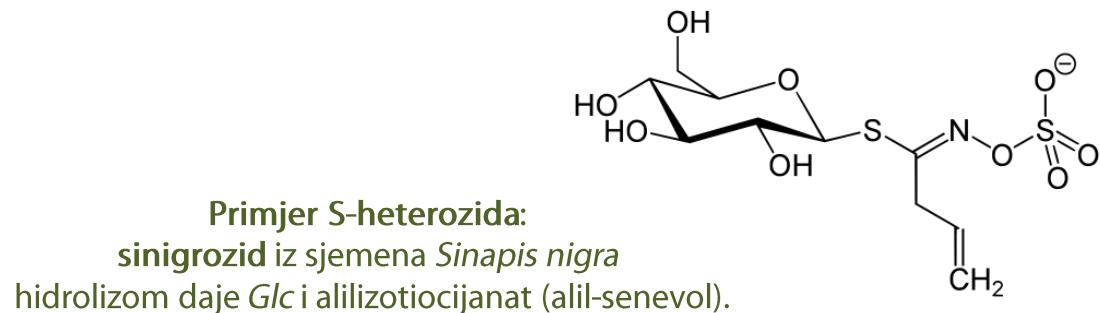
- Aglikoni mogu biti veoma različita jedinjenja:
 - *Heterozidi prostih alkohola,*
 - *Heterozidi prostih fenola i njihovih derivata,*
 - *Steroidni heterozidi,*
 - *Antracenozidi,*
 - *Heterozidi čiji je aglikon heterociklično jedinjenje,*
 - *Heterozidi različite strukture.*

Primjer O-heterozida:
floridozid, galaktozid glicerola
izlovan iz crvenih algi klase Florideae.



S-heterozidi

- U hemijskom smislu su **tioetri**;
- Uglavnom kod Brassicaceae vrsta;
- Razgrađuju se *mirozinazom* dajući sumporna, isparljiva etarska ulja (*senevole*) – aktivne, ljute, rubefacijentne sastojke.

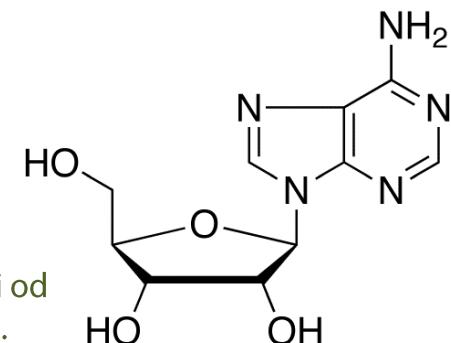


N-heterozidi

- Reakcijom amino-, imino- ili amidne funkcionalne grupe;
- Nukleozidi kao najbitniji: heterozidi riboze ili 2-dezoksiriboze i purinskih (adenin ili guanin) ili pirimidinskih (citozin ili uracil) baza.

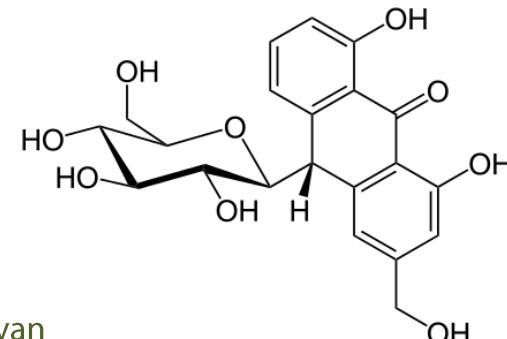


Primjer N-heterozida:
adenozin je nukleozid koji se sastoji od molekula adenina i šećera riboze.



C-heterozidi

- Proizvod kondenzacije u kojoj učestvuje H-atom aglikona;
- Jaka C-C veza čini ih vrlo otpornim na energične uslove kiseline hidrolize.



Primjer C-heterozida:
aloin je antrahinonski heterozid izolovan
iz *Aloe* vrsta; glukozid aloe-emodin antrona.



1. Kardiotonični heterozidi

Steroidna jedinjenja sa visoko specifičnim dejstvom na srčani mišić.

- Izuzetno homogena grupa: kako u pogledu hemijske građe tako i sa aspekta farmakologije;
- I pored mnogih sintetskih jedinjenja sličnih djelovanja, ostaju najznačajniji ljekovi u terapiji srčane insuficijencije;
- Digitalisova grupa heterozida (jer je *digitalis* prvi put primijenjen u zadnjem kvartalu 18. vijeka; i dalje je najvažniji);
- U određenoj dozi djeluju kao ljekovi – kardiotonici, u većoj kao otrovi – kardiotskici.

Lokalizacija i rasprostranjenje

- Ograničeno rasprostranjeni u prirodi;
- Asclepiadaceae vrste – bez terapijske vrijednosti;
- Brassicaceae, Fabaceae, Moraceae i Tiliaceae vrste – sporadično prisutni;
- Apocynaceae, Ranunculaceae, Scrophulariaceae i Liliaceae kao porodice sa najznačajnijim kardiotoničnim heterozidima;
- Lokalizovani su *u ćelijskom soku u parenhimu* različitih organa u koncentraciji maksimalno do 1%;
- Žabe roda *Bufo* (bufadienolidi) i insekti reda Coleoptera (kardeanolidi).



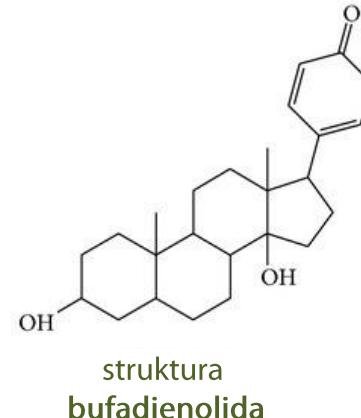
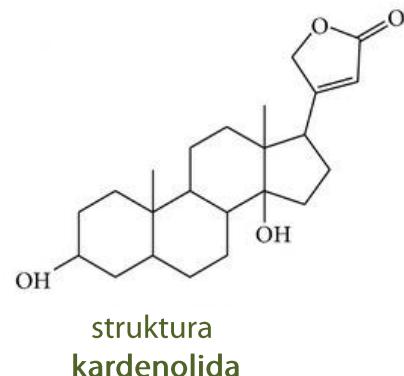
Struktura aglikonske komponente

- Jedinjenja steroidne prirode;
- 23 ili 24 C-atoma kao 4 kondenzovana karbociklična prstena A, B, C i D (**pregnanski skelet**);
- Više mogućih načina spajanja prstenova; za prirodne kardiotonične heterozide 2 su načina kondenzovanja:
 - *cis* A-B i C-D, *trans* B-C: ***cis-trans-cis konfiguracija***,
 - *trans* A-B i B-C, *cis* C-D: ***trans-trans-cis konfiguracija***;
- 2 OH grupe: 3β je sekundarna alkoholna, 14β tercijerna alkoholna grupa.



Struktura aglikonske komponente

- Za položaj 17 vezan je **nezasićeni laktonski prsten (E)**:
 - 20(22) nezasićeni γ -laktonski 5-člani prsten (butenolidni) u osnovi **kardenolidnog tipa aglikona (C_{23})**, i
 - 20,22 dvostruki nezasićeni δ -laktonski 6-člani kumalinski prsten (pentadienolidni) u osnovi **bufadienolidnog tipa aglikona (C_{24})**.



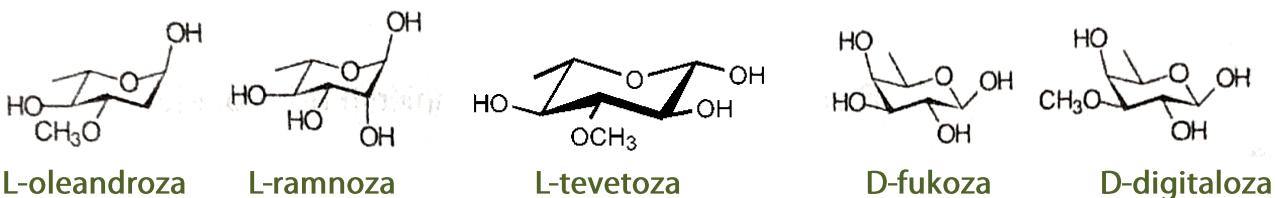
Struktura aglikonske komponente

- Stereohemija na položaju C_5 : H-atom u zavisnosti od načina kondenzovanja može imati dvije orijentacije (α i β): 5α i 5β serija heterozida;
- Značaj 5β serija je mnogo veći; 5α su fiziološki gotovo inaktivni;
- Najčešće supstitucije su:
 - OH grupe na 11α , 12β , 16β i 5β ,
 - esterifikacija OH grupe mravljom ili sirćetnom kisjelinom,
 - keto-grupa na položaju 12,
 - epoksidna funkcija na C_{11} , C_{12} ili C_7 , C_8 ,
 - metil grupa na C_{10} može biti oksidovana do sekundarne alkoholne ili aldehidne grupe.



Struktura glikonske komponente

- Specifični šećeri kardiotoničnih heterozida:
 - 6-deoksiheksoze: *L*-ramnoza i *D*-fukoza,
 - 6-deoksi-3-metilheksoze: *L*-tevetoza,
 - 2,6-dideoksiheksoze: *D*-digitaloza,
 - 2,6-dideoksi-3-metilheksoze: *L*-oleandroza.
- Hidroksilne grupe mogu biti i acetilovane (pr. acetildigitoksoza);



Struktura heterozida

- U zavisnosti od hemijske strukture aglikona, pripadaju **kardenolidnom ili bufadienolidnom tipu**;
- Šećeri se uvijek se vežu preko OH grupe na C_3 položaju; rijetko preko više OH grupa (kod nekih Asclepiadaceae vrsta na C_2 i C_3);
- **Najčešće oligosaharidi:** maksimalno 4 monosaharida;
- Ako je prisutna *Glc*, onda je na kraju i lako se odvaja (promjena primarnih u sekundarne – potrebna stabilizacija);
- Ako su 2 ili 3 deoksišećera u nizu – po pravilu su isti.



Odnos strukture i aktivnosti

- Uslov: β -konfiguracija nezasićenog laktonskog prstena na C₁₇;
- Konfiguracija pregnanskog skeleta:
 - *cis-trans-cis*: maksimalno djelovanje,
 - *trans-trans-cis*: smanjeno djelovanje, povećana toksičnost,
 - *cis* C i D: uslov za djelovanje,
- Supstitucije:
 - C-3 β (aktivni), C-3 α (jako umanjena aktivnost),
 - C-3 deoksi: neaktivni derivati,
 - C-14 β (aktivni), C-14 α (neaktivni),
 - C-14 deoksi ili C-14 β (H): veoma slabo aktivni.

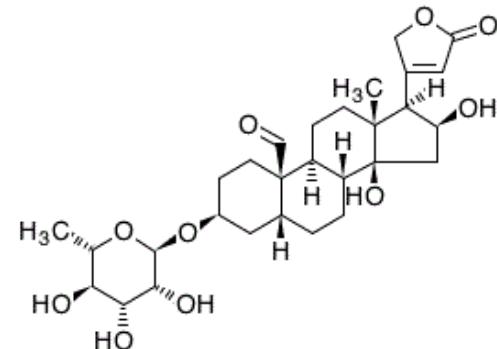
Kardenolidi

- Aglikoni uglavnom 5β kardenolidi i u *cis-trans-cis* konfiguraciji: pr. digitoksgenin, gitaloksgenin, strofantidin, adonitoksgenin;
- Uzarigenin i urezigenin: aglikoni $5a$ serije ali *trans-trans-cis* konfiguracije;
- Urezigenin ima α -orijentisanu alkoholnu OH grupu na C₃ položaju.

Heterozidi

Adonitoksozid
(adonitoksin)

je jedan od glavnih karditoničnih heterozida u herbi gorocvijeta *Adonis vernalis* (Ranunculaceae).



Heterozidi digitalisa



biološki
izvor

Listovi *Digitalis* vrsta

D. purpurea, D. lanata, Scrophulariaceae

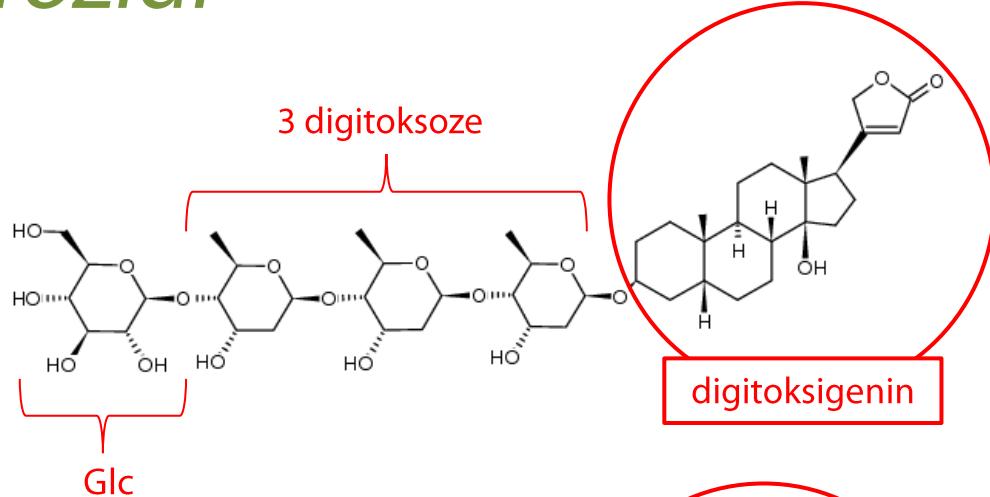


- Pripadaju grupi kardenolidnih kardiotoničnih heterozida:
- Kao aglikoni najčešće: digitoksigenin, digoksigenin, gitoksigenin i gitaloksigenin; tetrasaharid: 3 digitoksoze i 1 *Glc* terminalno;
- *Primarni heterozidi* u svježoj biljci: **purpureaglikozidi** (*D. purpurea*) i **lanatozidi** (*D. lanata*); kod lanatozida je OH grupa na C₃ položaju molekula digitoksoze koji je povezan sa *Glc* – acetilovana.

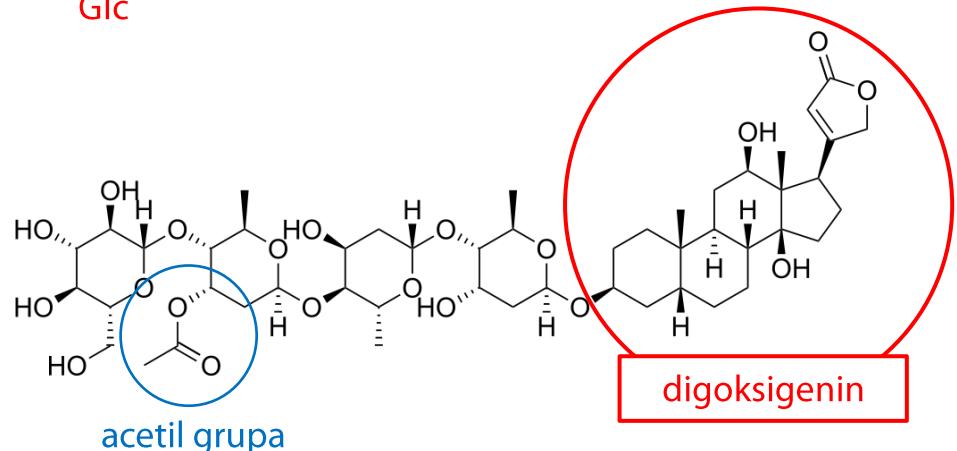


Primarni heterozidi

Pupureaglikozid A:
primjer primarnog heterozida
purpurnog digitalisa koji sadrži
aglikon *digitoksigenin*.

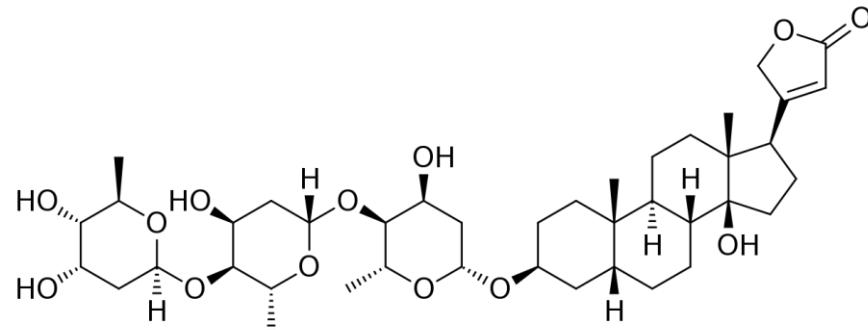


Lanatozid C:
primjer primarnog heterozida
vunastog digitalisa koji sadrži
aglikon *digoksigenin*.



Digitoksin

- Tokom dobijanja i čuvanja droge nastupa hidroliza kojom nastaju sekundarni heterozidi (odvajanjem Glc): *digitoksin*, *gitoksin*, *gitaloksin*;
- Najznačajniji je **digitoksin** (digitoksozid): više od 50% i nastaje od *purpureaglikozida A*.

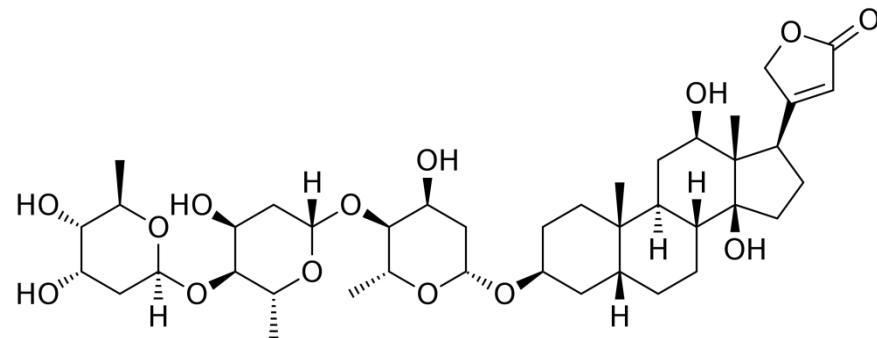


digitoksozid
(digitoksin)



Digoksin

- Hidrolizom (odvajanjem Glc) lanatozida nastaju sekundarni heterozidi: acetil-digitoksin, acetil-gitoksin, acetil-digoksin;
- Najznačajniji je acetil-digoksin koji nastaje od *lanatozida C*;
- Baznom hidrolizom: iz *lanatozida C*, odnosno acetil-digokksina, proizvodi se **digoksin** (digoksozid).



digoksozid
(digoksin)

Strofantozid



Strophanthi semen

biološki

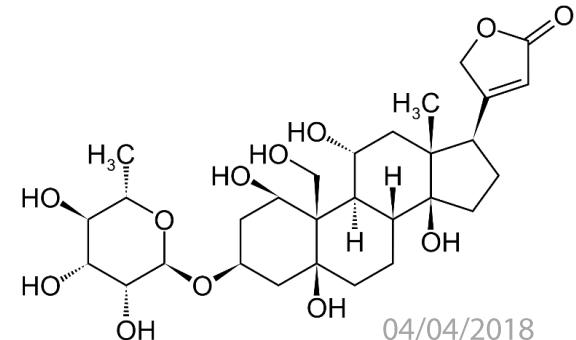
izvor

Strophanthus gratus, S. kombe, S. hispidus, Apocynaceae



- Priпада grupi kardenolidnih kardiotoničnih heterozida;
- Nazvan prema vrsti iz koje su izolovan: **G-strofantozid, K-strofantomtozid i H-strofantozid**; razlike u sastavu šećerne komponente.

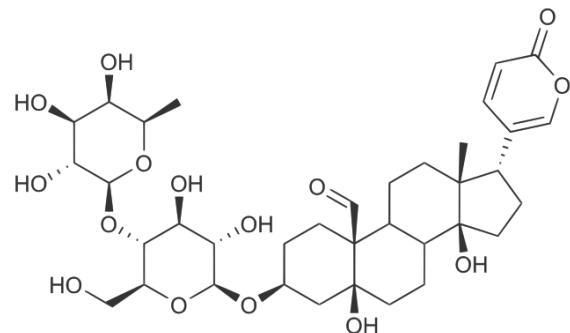
G-strofantozid (uabain), ramnozid
G-strofantidina (ubaigenina) izolovan
iz vrste *S. gratus* sa više od 95% udjela.



Bufadienolidi

- Aglikoni ove grupe se mogu podijeliti na:
 - one u kojima je dvostruka veza između C₄ i C₅ (*scila-heterozidi*),
 - one koje na položaju C₅ imaju β-orientisanu alkoholnu OH grupu;
- **Bufalin, bufatalin i bufatoksin** – izolovani uz sekreta potkožnih žlijeda žaba roda *Bufo*; pokazuju kardiotoničnu aktivnost i slična su aglikonima bufadienolidnog tipa.

Helebrin je jedan od glavnih karditoničnih heterozida u kukurijeku *Helleborus niger* (Ranunculaceae); *helebrigenin* je aglikon a šećerna komponenta je predstavljena Rha i Glc.



Heterozidi primorskog luka



Scillae bulbus

biološki
izvor

Urginea maritima, Liliaceae



- Bufadienolidni heterozidi svrstani u dvije grupe: A i B.
- Pored kardiotiničnog, izražen diuretični efekat: kombinacija *indirektnog* (na povećanje arterijskog pritiska te poboljšanje bubrežne cirkulacije odnosno filtracije) i *direktnog* dejstva na bubrežni epitel.



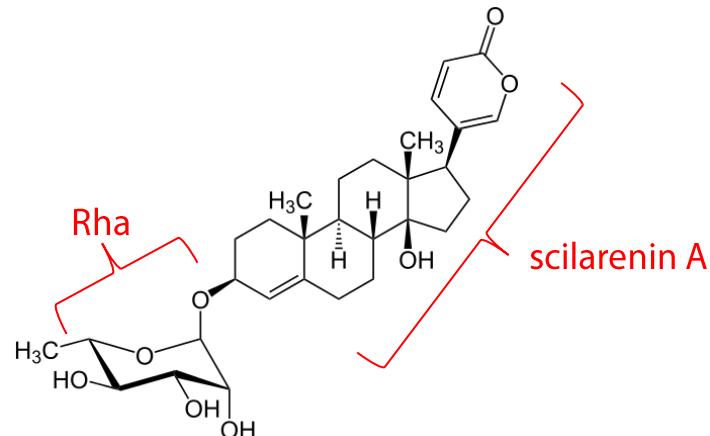
djelovanje



Scilaren A

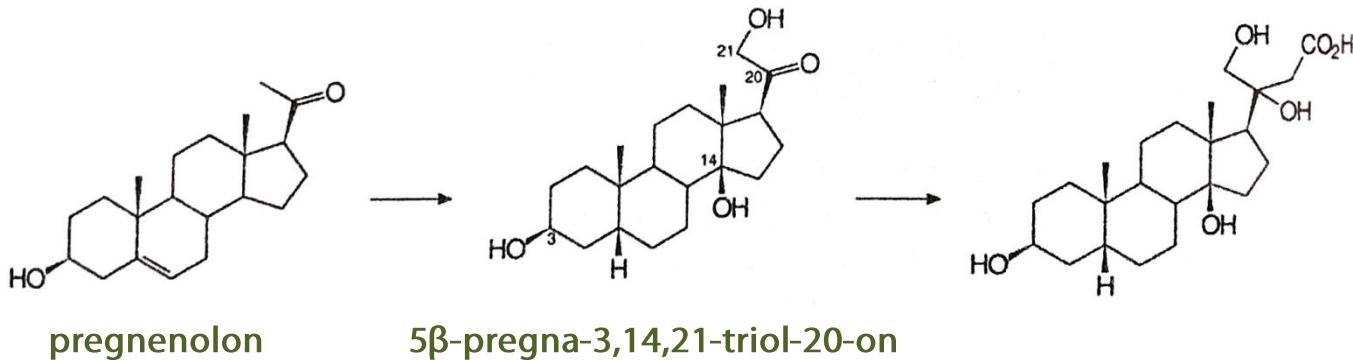
- U svježoj biljci se nalaze primarni heterozidi: **glukoscilaren A**, građen od **scilarenina A** i **scilatrioze** (*Rha* i 2 *Glc*);
- Tokom sušenja ovaj kompleks izdvaja jedan molekul *Glc* dajući **scilaren A**: **scilarenin A** i **scilabioza**;
- Daljom hidrolizom odvaja se još jedna *Glc* i nastaje najaktivniji sekundarni metabolit **proscilaridin A**.

Proscilaridin A je kardiotonik: dobro se resorbuje, brzo djeluje i brzo eliminiše.



Biosinteza aglikona

- Steroidna jedinjenja derivati puta mevalonske kisjeline;
- Krajnja reakcija: kondenzacija derivata pregnanske serije (20-keto-pregnana) sa:
 - donorom 2 C-atoma (*acetatom*) – **kardenolidi**,
 - donorom 3 C-atoma (*malonatom*) – **bufadienolidi**.



Fizičko-hemijske osobine

- Aglikoni su rastvorni u nepolarnim organskim rastvaračima;
- Heterozidi: relativno dobro se rastvaraju **u vodi** a mnogo lakše u **etanolu i hloroformu**: primarni u vodi i dioksanu a sekundarni u nepolarnijim rastvaračima, hloroformu, etilacetatu i etanolu;
- Supstitucija na aglikonu **utiče na polarnost** – što se odražava na rastvorljivost heterozida;
- **Nestabilni** zbog postojanja *laktonske strukture* i prisustva *Glc* u okviru oligosaharida;
- Nemaju **ni bazne ni kisjele osobine** (što bi omogućilo njihovo lakše izolovanje stvaranjem soli).



Hemiske metode dokazivanja

- Razdvajanje od balastnih materija u drogama zasniva se na fizičkim osobinama odnosno rastvorljivosti koja je različita u pojedinim rastvaračima koji se ne miješaju;
- Bojene reakcije:
 1. opšte reakcije na steroide: pr. *Burhardova*;
 2. grupne reakcije na kardiotonične heterozide:
 - specifične za šećernu komponentu: pr. *Keler-Kilijanijeva* koja je specifična za 2,6-dideoksišećere,
 - manje specifične za dokazivanje sterodinog jezgra: pr. *Ke-deova* i *Baljetova* za dokazivanje α,β -nezasićenog γ -laktinskog prstena.



Biološke metode dokazivanja

- Metode na preparatima srca ili djelovima izolovanog srca;
- Metode **indirektnog mjerena toksičnosti** – zasnovane na emetičnom efektu; danas napuštene (izvodile su se na golubovima);
- Metode **direktnog mjerena toksičnosti** – metode za *standardizaciju* preparata droga:
 - određuje se **otrovnost** a ne ljekovitost,
 - dobija se podatak o **letalnoj dozi** po jedinici mase laboratorijske životinje (uglavnom žabe, mačke ili golubovi),
 - rezultati se izražavaju u **životinjskim jedinicama aktivnosti**: malo je zajedničkog sa humanim organizmom, drugačiji je i način aplikacije (intravenski).



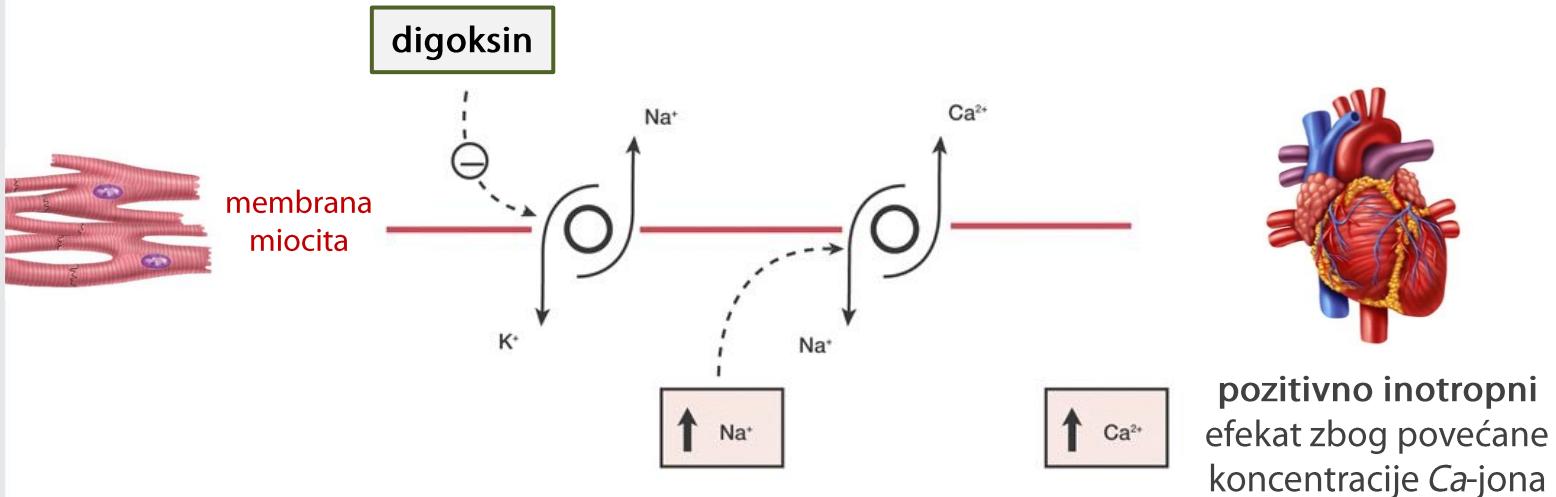
Farmakološko djelovanje

Za djelovanje je zaslužna steroidna komponenta.

- Djeluje na **molekulsom** nivou vezivanjem za receptore; karakteristično se vezuju za **nervno i mišićno tkivo** (posebno za srce);
- Enzim ćelijske membrane ATP-aza, uz *utrošak energije*, transportuje jone **Na** i **K** u smjerovima suprotnim od koncentracionih gradijenata: *jone Na van ćelije, jone K u ćeliju*;
- Kada se uspostavi **kompleksna veza** heterozida i njegovog receptora dolazi do *povratne i privremene inhibicije transportne ATP-aze*; direktne posljedice se pretežno odražavaju na kardiovaskularni sistem.



Farmakološko djelovanje



Mehanizam akcije digoksina:

blokiranjem Na/K pumpe na membrani miocita povećava se nivo Na -jona u ćeliji što dovodi do porasta Ca -jona; ćelija sadrži Na/Ca izmjenjivače koji su zavisni od Na -gradijenta kao signala za ispuštanje Ca ; taj gradijent se smanjuje pa se time ometa izliv Ca čije nagomilavanje vodi povećanoj kontraktilnosti srca.

Farmakološko djelovanje

- Sumirano: utiču na srčani mišić na nekoliko načina – djeluju na snagu i brzinu kontrakcije, utiču na ritam kontrakcija i na elektrofiziološke osobine srčanog mišića;
- U terapijskim dozama djeluju:
 - pozitivno inotropno: pojačavaju snagu i brzinu kontrakcije,
 - negativno hronotropno: usporavaju ritam kontrakcija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom,
 - negativno dromotropno: usporavaju prevođenje impulsa, produžavaju period relaksacije,
 - negativno batmotropno: smanjuju razdražljivost miokarda.



Farmakološko djelovanje

- Različita resorpcija tokom oralne/rektalne aplikacije: *digitoksin* 100%, *digoksin* oko 50%, *lanatozid C* oko 20%;
- Vezivanje za albumine plazme nakon resorpcije: dejstvo nastupa sporije ako je heterozid vezan u većoj mjeri (*digitoksin* najviše);
- Oko 10% primijenjene doze se vezuje za srčani mišić: duže dejstvo onih koji se jače vezuju (*digitoksin*);
- Metabolišu se u jetri;
- Razgradnja uglavnom spora: izlučivanje urinom jedne terapijske doze *digitoksina* traje nedjeljama – **kumulativno dejstvo** (*strofanotozid* i *lanatozid C* se razgrade i izluče srazmerno brzo).





Farmakokinetika

- Zavisi od polarnosti molekula što je u vezi sa supstitucijom:
 - **digitoksin:** mali broj OH grupa, lipofilan, potpuno se resorbuje, jak kumulativan efekat (snažno se vezuje za albumine plazme), polako se eliminiše (poluživot 6 dana), *per os* primjena,
 - **digoksin:** jednu više OH grupu, manje lipofilan, slabije se resorbuje, slabije se vezuje za albumine, brzo difunduje u tkiva, postepeno se metabolije (poluživot 36 sati),
 - **strofantozidi i lanatozid C:** jako polarni, hidrosolubilni, ne resorbuju se u digestivnom traktu (ili slabo) pa se primjenjuju *parenteralno*, ne vezuju se za proteine plazme, djeluju brzo, brzo se metaboliju, eliminišu urinom, primjenjuju kod akutnih stanja.

Terapijska primjena

- Indikacije za primjenu su:
 - *srčana insuficijencija* kao posljedica oštećenja srčanih zalistaka,
 - *akutni edem pluća,*
 - *treperenje i/ili lepršanje pretkomora,*
 - *paroksizmalna tahikardija* i
 - neki oblici *hipertenzije.*
- Koriste se isključivo kao dozirani **farmaceutski oblici;**
- Ispoljavaju dejstvo samo ako je u pitanju srce koje još uvijek raspolaže izvjesnim *minimumom rezervne snage.*



Terapijska primjena

- Najveća mana je **mala terapijska širina**;
- Opasnost od trovanja biljkama ili mogućnost predoziranja lijekovima je pojačana zbog **efekta kumulacije**;
- **Akutna trovanja** su rijetka: javljaju se uslijed grešaka pri doziranju ili (samo)ubilačkih namjera;
- **Hronična trovanja** su mnogo češća: manifestuju se prvo kompleksni *digestivnim simptomima* (mučnina, povraćanje, dijareja), pa *vizuelnim, neurološkim* (glavobolje, neuralgični bolovi) i *kardioološkim* (ekstrasistola, tahikardija, aritmije).



Pitanja?



- Šta su heterozidi?
- Kakva je struktura heterozida?
- Koje su biološke funkcije heterozida?
- Koji su terapijski značaji heterozida?
- Kako se klasifikuju heterozidi?
- Šta su kardiotonični heterozidi?
- Koji šećeri ulaze u sastav kardiotoničnih heterozida?
- Koji su značajni heterozidi digitalisa?
- Koje su primjene kardiotoničnih heterozida?

