

HETEROZIDI I HETEROZIDNE DROGE



**Biohemija
Ljekovitih biljaka**

Mijat Božović

Šta su heterozidi?



Farmakološki aktivni i terapijski korisni sekundarni metaboliti biljaka.

- Specifični biljni metaboliti kompleksne strukture;
- Alternativni nazivi: glukozidi i 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, kiselina ili baza, a kod nekih i zagrijavanjem, **raskida se** glikozidna veza i heterozid **razlaže** na šećernu i nešećernu komponentu.



Salikozid i amigdalozid su prvi izolovani heterozidi (1830) iz kore bijele vrbe odnosno sjemena gorkog badema.

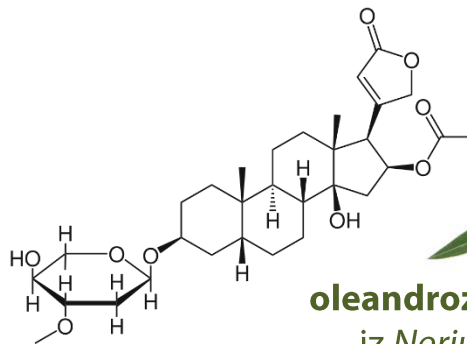
Lokalizacija i rasprostranjenost

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



Nomenklatura heterozida

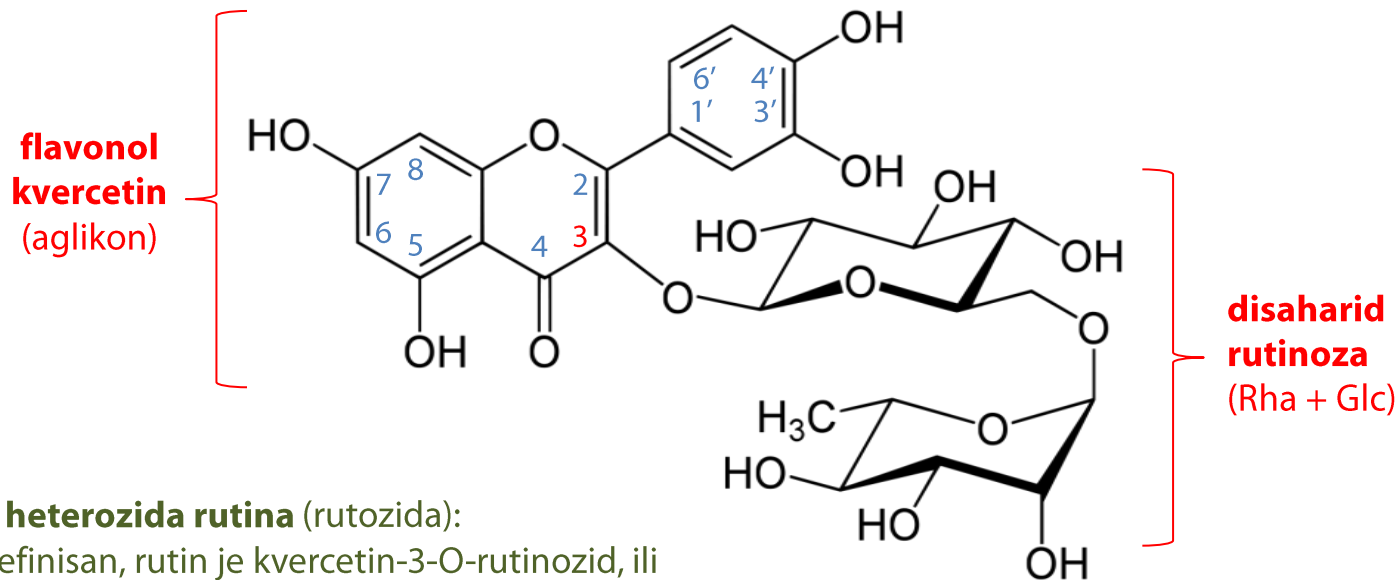
- Iz imena biljke iz koje je izolovan uz dodatak sufiksa –**ozid**:
 - **salikozid** – jer je izolovan iz *Salix alba*,
 - **oleandrozid** – jer je izolovan iz *Nerium oleander*,
- Alternativno (sve češće se koristi), uz dodatak sufiksa –**in**:
 - salikozid → **salicin**,
 - oleandrozid → **oleandrin**.



oleandrozid (oleandrin)
iz *Nerium oleander*



Struktura heterozida



Struktura heterozida rutina (rutozida):

hemijski definisan, rutin je kvercetin-3-O-rutinozid, ili

3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon-3-rutinozid, ili

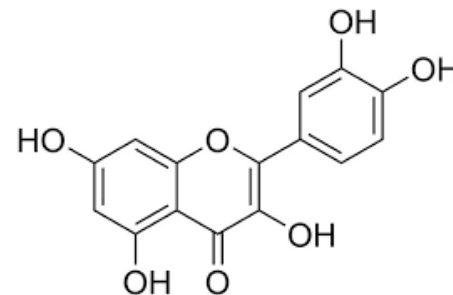
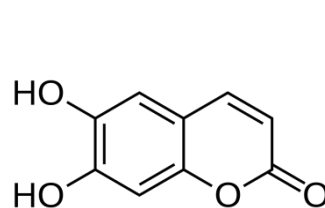
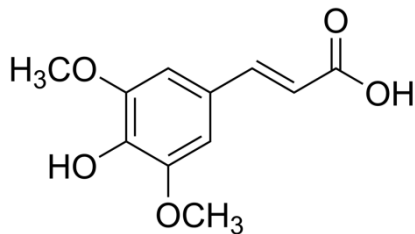
3-[6-O-(α -L-ramnozil)-D-glukoza]-2-(3,4-hidroksifenil)-5,7-dihidroksi-4H-1-benzopiran-4-on

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

hromen-4-on
4-hromon

Aglionska komponenta

- Nastaju različitim biosintetskim putevima;
- Razna **aromatična i alifatična jedinjenja**: fenoli (polifenoli), tioli, alkoholi, cijano-alkoholi, azotne baze, laktoni, steroli, terpeni;
- Na osnovu prirode aglikona je napravljena podjela.

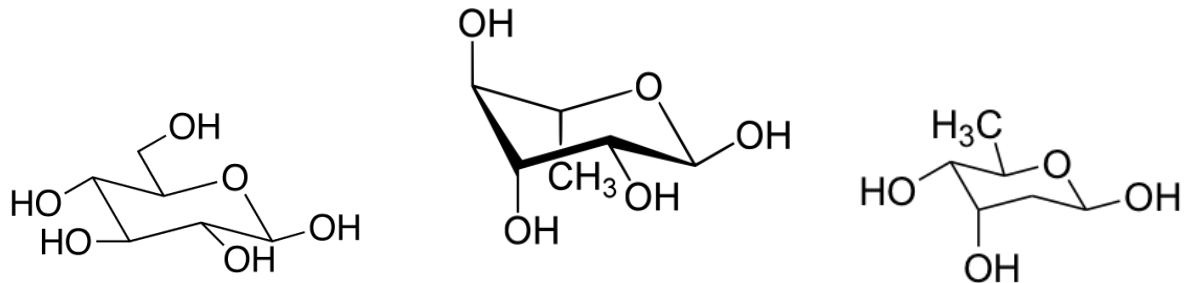


Neki primjeri aglikonskih struktura:

sinapska kiselina (fenilpropanska kiselina), eskuletin (kumarin) i kvercetin (flavonol).

Glikonska komponenta

- Uglavnom **jednostavni šećeri**: heksoze (Glc, Fru, Gal, Man), pentoze (Ara, Xyl, Rib), metil-pentoze (Rha);
- Rijetko specifični šećeri: npr. deoksi-šećeri (pr. cimaroza, digitaloza, digitoksoza) u kardiotioničnim heterozidima.



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

Glikonska komponenta

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



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;
- Manje ili više su **gorkog ukusa**;
- Aglikonske komponente uglavnom **kristalne** supstance;
- Aglikoni mogu da **sublimuju** zagrijavanjem (kumarinski, antrahinonski i neki fenolni aglikoni), **optički aktivni**, lipofilni i rastvaraju se u **nepolarnijim rastvaračima** (acetonu, etru, petroletru);
- Prema konfigurativnom položaju poluacetalne OH-grupe šećera razlikuju se **α -** i **β -heterozidi** (mnogo češći su β -heterozidi).

Hidroliza heterozida

- Razlaganje glikozidne veze;
- U živoj biljci: heterozid i hidrolaza **prostorno odvojeni** (time se biljka štiti od štetnog djelovanja oslobođenog aglikona);
- **Enzimaska hidroliza je specifična ali često djelimična**: npr. β -glikozidaza razlaže samo β -heterozide oslobađajući β -glukoza;
- Često je **sukcesivno djelovanje** više enzima: pr. je **strofantozid** koji je α -glukoza + β -glukoza + cimaroza + aglikon strofantidin;
- **Kisela hidroliza**: razdvajanje svih molekula (nije specifična a može i da promijeni strukturu aglikona: pr. enzim scilarenaza iz **scilarena A** izdvaja **scilarenin** a kisela hidroliza daje **scilaridin** koji je anhidro-derivat scilarenina).



Biološka funkcija heterozida

- Vjerovatno povezana sa aglikonskom komponentom;
- Biljni pigmenti (**alelopatski odnosi**);
- Neki su neophodni za **funkcionisanje enzimskih sistema**;
- **Antimikrobna aktivnost *in vitro* (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**).



Farmakološko djelovanje

Djelovanje se uglavnom pripisuje aglikonskoj komponenti.

- Međutim, aktivnost joj je u jedinjenju sa šećerom značajno izmijenjena: prije svega, **rastvorljivost** i **dostupnost** tkivima;
- Nekada **nijesu aktivni heterozidi** već samo aglikoni: npr. **alilizotiocijanat** iz **sinigrozida** djeluje kao rubefacijens; miris gorkog badema potiče od aglikonskog dijela **amigdalozida**;
- Sa druge strane, djelovanje je nekad **strogo vezano za heterozid** kao takav: npr. ako se razlože **gorki heterozidi lincure**, gubi se njihova gorčina – jer **aglikoni nijesu gorki**;
- 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.

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 lijekovi **u terapiji srčane insuficijencije** (jedini način njihove proizvodnje je izolovanje iz droga koje ih sadrže);
- **Digitalisova (digitaloidna) grupa heterozida** (jer je *Digitalis purpurea* prvi put primijenjen u terapiji u zadnjem kvartalu XVIII vijeka; i dalje je najvažniji);
- U određenoj dozi djeluju kao lijekovi – **kardiotonici**, u većoj kao otrovi – **kardi-otoksici**.

Lokalizacija i rasprostranjenost

- 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 kardi toničnim heterozidima;
- Lokalizovani su **u ćelijskom soku u parenhimu** različitih organa u koncentraciji najčešće **do 1%**;
- Žabe roda *Bufo* (bufadienolidi) i insekti reda Coleoptera (karde-nolidi).



Struktura aglikonske komponente

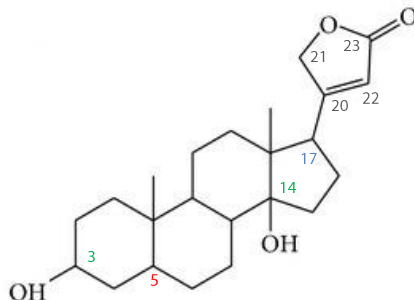
- Jedinjenja **steroidne strukture**;
- 23 ili 24 C-atoma čiju osnovu predstavljaju 4 kondenzovana karbociklična prstena A, B, C i D (**pregnanski skelet**);
- Više mogućih načina kondenzacije prstenova ali za prirodne kardiotonične heterozide samo su 2 načina:
 - *cis* A-B i C-D, *trans* B-C: ***cis-trans-cis* konfiguracija**,
 - *trans* A-B i B-C, *cis* C-D: ***trans-trans-cis* konfiguracija**;
- 2 OH grupe: **3 β** sekundarna alkoholna grupa, **14 β** tercijarna alkoholna grupa.



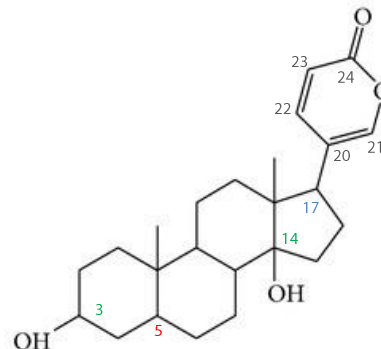
Struktura aglikonske komponente

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

struktura
kardenolida

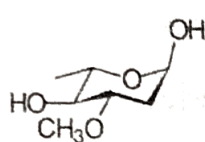


struktura
bufadienolida

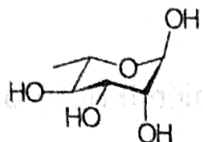


Struktura glikonske komponente

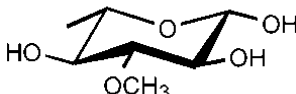
- Pored **Glc**, niz šećera specifičnih samo za kardiotonične heterozide:
 - **6-deoksiheksoze**: pr. Rha i fukoza,
 - **6-deoksi-3-metilheksoze**: pr. tevetozna i digitaloza,
 - **2,6-dideoksiheksoze**: pr. digitoksoza,
 - **2,6-dideoksi-3-metilheksoze**: pr. oleandroza i cimaroza.
- Hidroksilne grupe mogu biti i **acetilovane** (pr. acetildigitoksoza);



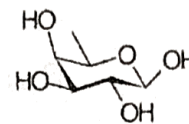
L-oleandroza



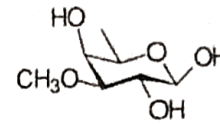
L-ramnoza



L-tevetozna



D-fukoza



D-digitaloza

Struktura heterozida

- U zavisnosti od hemijske strukture aglikona, pripadaju **ka-rdenolidnom** ili **bufadienolidnom tipu**;
- Šećeri se uvijek vežu preko OH grupe na **C3 položaju**, rijetko preko više OH grupa (kod nekih Asclepiadaceae vrsta na C2 i C3);
- **Najčešće oligosaharidi**: maksimalno 4 monosaharida;
- Ako je prisutna **Glc**, onda je terminalno i lako se odvaja (promjena primarnih u sekundarne – potrebna stabilizacija);
- Ako su 2 ili 3 deoksi-šećera u nizu, onda su po pravilu isti.



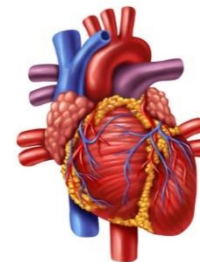
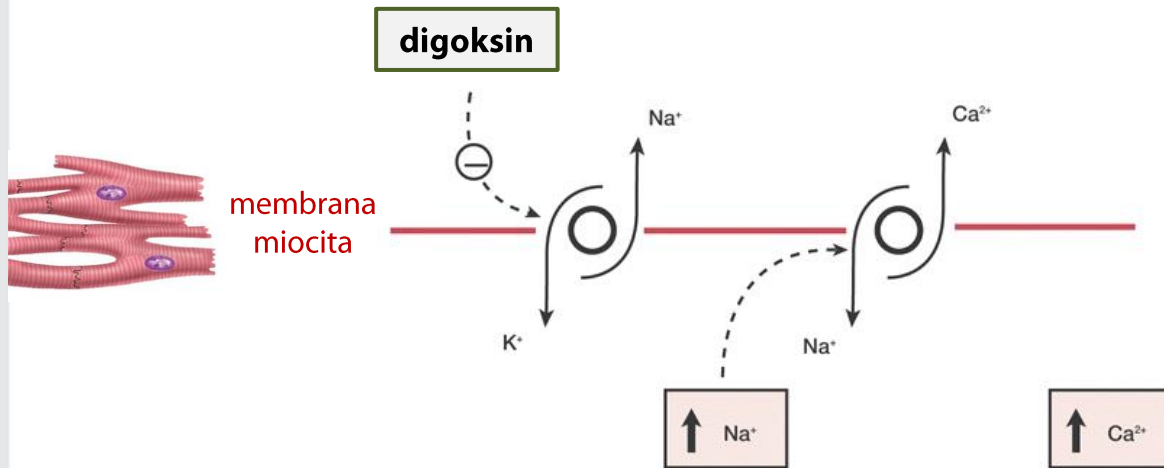
Farmakološko djelovanje

Za djelovanje je zaslužna steroidna komponenta.

- Djeluju na **molekulskom** 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



pozitivno inotropni
efekat zbog povećane
koncentracije Ca-jona

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 ispumpavanje 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: 1) djeluju na snagu i brzinu kontrakcije, 2) utiču na ritam kontrakcija i 3) 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.



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 usljed grešaka pri doziranju ili (samo)ubilačkih namjera;
- **Hronična trovanja** su mnogo češća: manifestuju se prvo kompleksnim digestivnim simptomima (mučnina, povraćanje, dijareja), pa vizuelnim, neurološkim (glavobolje, neuralgični bolovi) i kardiološkim (ekstrasistola, tahikardija, aritmije).



Digitalis purpureae folium – list purpurnog naprstka

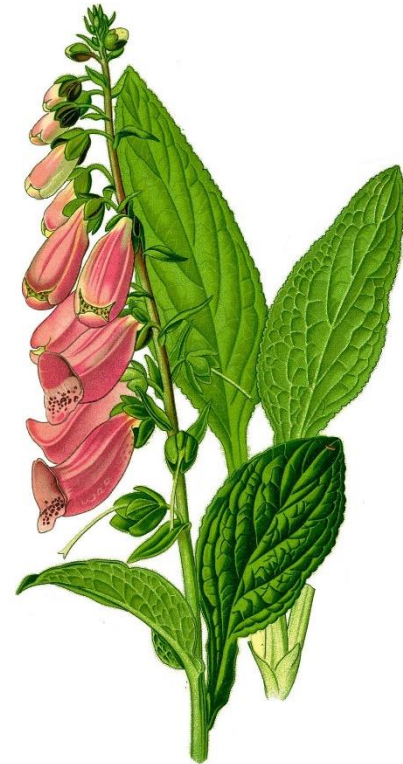


biološki
izvor

Digitalis purpurea, Scrophulariaceae

purpurni naprstak/digitalis

- Dvogodišnja ili višegodišnja **zeljasta** biljka;
- U prvoj godini razvija samo rozetu od krupnih, prizemnih listova (najčešće do 30x10 cm) na okriljenoj lisnoj dršci;
- **List** je jajolikog oblika, na vrhu zašiljen, nazubljenog oboda i mrežaste nervature;
- **Stabljika** izrasta u drugoj godini: dlakava je, uspravna, nerazgranata i visoka do 1.8 m;
- Na vrhu nosi cvast.



Digitalis purpureae folium – list purpurnog naprstka



biološki
izvor

Digitalis purpurea, Scrophulariaceae

purpurni naprstak/digitalis

- **Cvjetovi** su krupni, u grozdastim vršnim cvastima, svi okrenuti na jednu stranu;
- **Čašica** je kratka i dlakava, sa 5 režnjeva (zubaca), a **krunica** krupna i zvonasta, crvene do purpurne boje sa tamnim pjegama sa unutrašnje strane;
- **Plod** je jajasta dvopregradna čaura sa sitnim žučkastomrkim **sjemenom**;
- Preferira kisela zemljišta u regionima duž obale Atlanskog okeana; najčešće se gaji.

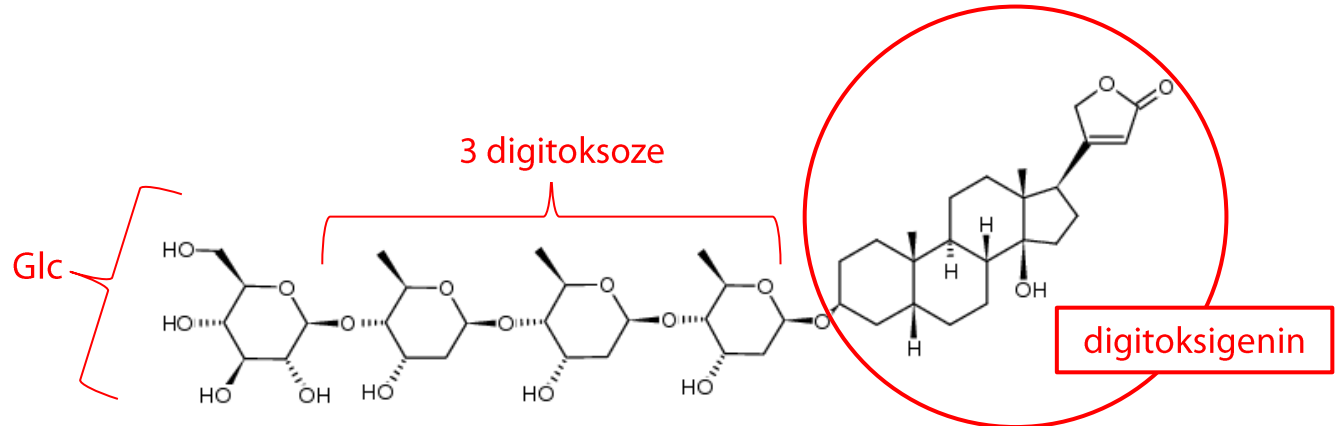


Digitalis purpureae folium



sastojci

- **Kardenolidni heterozidi** (0.1-0.4%) sa derivatima **digitoksigena** kao najvažnijim (više od 50%);
- U svježoj biljci su **primarni** – **purpureaglikozidi A, B i E**:
 - aglikoni: **digitoksigenin**, **gitoksigenin** i **gitaloksigenin**;
 - tetrasaharid: 3 **digitoksoze** i 1 **Glc** terminalno.

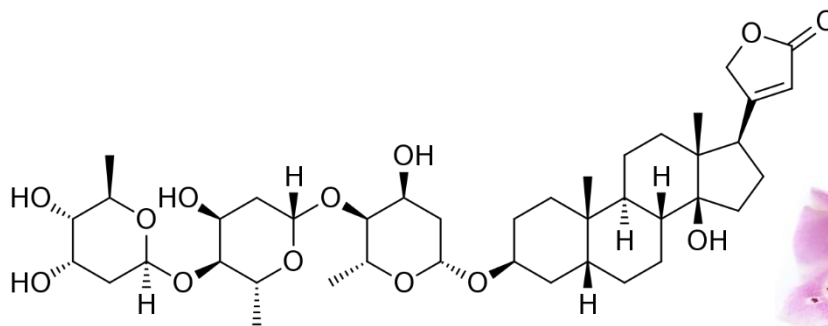


Digitalis purpureae folium



sastojci

- Tokom dobijanja i čuvanja droge nastupa hidroliza kojom nastaju **sekundarni** heterozidi (odvajanjem Glc):
 - *purpureaglikozid A* → **digitoksozid** (digitoksin),
 - *purpureaglikozid B* → **gitoksozid** (gitoksin),
 - *purpureaglikozid E* → **gitaloksozid** (gitaloksin).



digitoksozid



Digitalis lanatae folium – list vunastog naprstka



biološki
izvor

Digitalis lanata, Scrophulariaceae

vunasti naprstak/digitalis

- Višegodišnja **zeljasta** biljka sa vertikalno postavljenim rizomom;
- **Stabljika** uspravna, rijetko razgranata, visoka do 70 cm (najviše 1 m), na vrhu nosu gustu cvast (klasoliki grozd);
- Prizemni **listovi** u rozeti, izduženo lancetasti, glatki, najčešće cijelog oboda, paralelne do lučne nervature, na kratkoj dršci; listovi na stablu su manji, eliptično-lancetasti i sjedeći.



Digitalis lanatae folium – list vunastog naprstka



biološki
izvor

Digitalis lanata, Scrophulariaceae

vunasti naprstak/digitalis

- **Cvjetovi** u terminalnim klasoliko-grozdastim cvastima u kojima su cvjetovi i brakteje gusto zbijeni (cijeli region cvasti je gusto prekriven **vunastim, žljezdastim** dlakama);
- **Čašica** je kratka i dlakava, sa 5 lancetastih i zašiljenih režnjeva, a **krunica** cjevasta svijetložute boje sa brojnim ljubičasto-mrkim žilicama; **plod** je jajasta čaura;
- Preferira krečnjačka zemljišta i osunčana mjesta širom Evrope; takođe se gaji.

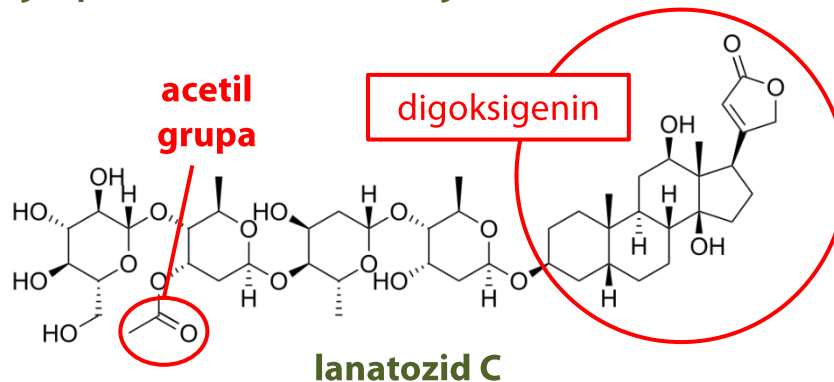


Digitalis lanatae folium



sastojci

- Do **1.5%** ukupnih **kardenolidnih heterozida**;
- **Primarni** se zovu **lanatozidi A, B i C**:
 - aglikoni: **digitoksigenin**, **gitoksigenin** i **digoksigenin**;
 - tetrasaharid: 3 **digitoksoze** i 1 **Glc** terminalno;
 - hidroksilna grupa na C₃ položaju molekula digitoksoze koja je povezana sa Glc je **acetilovana**.

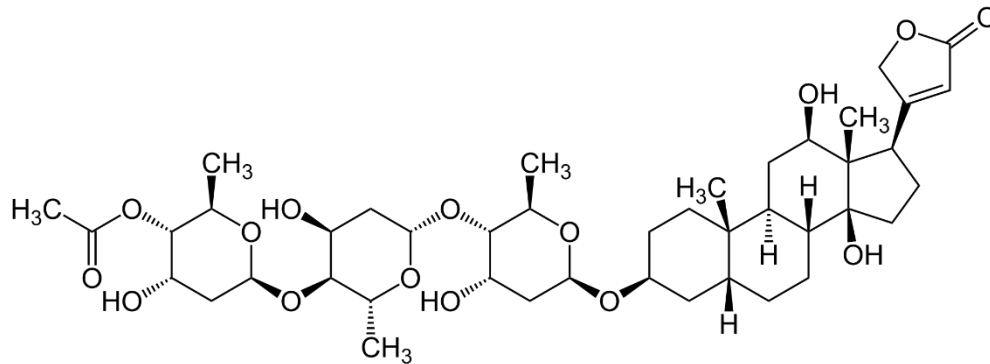


Digitalis lanatae folium



sastojci

- Odvajanjem terminalne Glc nastaju **sekundarni**:
 - *lanatozid A* → acetil-**digitoksozid** (acetil-digitoksin),
 - *lanatozid B* → acetil-**gitoksozid** (acetil-gitoksin),
 - *lanatozid C* → acetil-**digoksozid** (actil-digoksin).



acetil-digoksozid

Strophanthi semen – sjeme strofantusa



biološki
izvor

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

strofantus

- Tropske **lijane**;
- **Listovi** jednostavni i naspramno raspoređeni, ponekad pršljenasto;
- **Cvasti** su terminalne i cimozne;
- 5 kruničnih listića različite boje se produžavaju u jezičke, uzane i izdužene, uvijene oko svoje ose;
- **Plod** je vretenasta čaura do 40 cm i do 300 sjemena sa papusom od svilenkastih dlaka;
- Afričke su vrste.



Strophanthi semen



- *S. gratus* vrsta: **4-8%** heterozida od kojih do **95%** čini **G-strofantozid** kojeg čini 1 molekul **Rha** i aglikon **G-strofantidin**;
- *S. kombe* vrsta: do **10% K-strofantina** koji podrazumijeva standardizovanu *smješ*u tri heterozida koji se međusobno razlikuju po sastavu šećerne komponente a kao aglikon sadrže **K-strofantidin**:
 - **K-strofantozid** (cimaroza i 2 Glc),
 - **strofozid** (cimaroza i Glc), i
 - **cimarozid/cimarin** (cimaroza);
- *S. hispidus* vrsta: kao kod *S. kombe* ali sa **H-strofantidinom**.

Scillae bulbus – lukovica primorskog luka



biološki
izvor

Urginea maritima (syn. ***Scilla m.***, ***Drimia m.***), **Liliaceae**

primorski luk

- Mediteranska **višegodišnja** zeljasta biljka sa jako razvijenom lukovicom;
- **Listovi** se razvijaju u rano proljeće, sabljasti su i cijelog ruba;
- Pred kraj ljeta razvija se **stabljika** visoka do 1.5 m sa mnogobrojnim bijelim **cvjetovima** zbijenim na vrhu;
- Raste na pjeskovitim staništima u priobalnom području zemalja oko Sredozemnog mora.

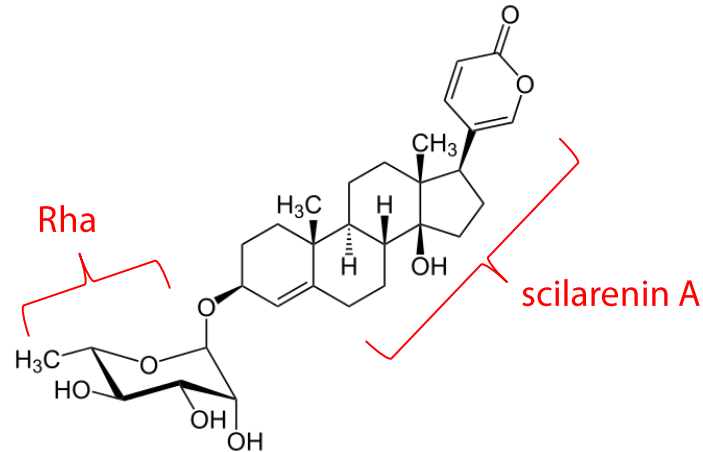


Scillae bulbos



sastojci

- **Bufadienolidni** karditonični heterozidi (do **4%**): grupe **A** i **B**;
- U svježoj biljci **glukoscilaren A** (vezan za tanine) sagrađen od **scilarenina A** (aglikon) i **scilatrioze** (Rha i 2 Glc);
- Tokom sušenja se izdvaja 1 Glc pa nastaje **scilaren A** (scilarenin A i scilabioza); daljom hidrolizom još 1 Glc i nastaje najaktivniji sekundarni metabolit **proscilaridin A**.



proscilaridin A

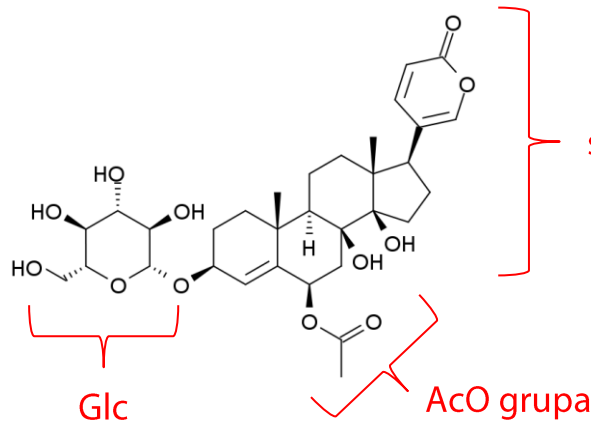
Scillae bulbus



sastojci

- Grupa **B**: bufadienolidni heterozidi specifične strukture koji se razlikuju od varijeteta: **sciliglaukozid** i **scilicijanozid** (kod bijelog), i **scilirubrozid** i **scilirozid** (kod crvenog);
- Među ostalim sastojcima droge: dosta **sluzi** (4-10%).

scilirozid



scilirozidin



Heterozidi i heterozidne droge

Scillae bulbosus



djelovanje

- Još je Dioskorid opisao **diuretični** efekat ove droge: kombinacija **indirektnog** (povećanje arterijskog pritiska te poboljšanje bubrežne cirkulacije odnosno filtracije) i **direktnog** dejstva na bubrežni epitel;
- Glavno je **kardiotonično** djelovanje: **scilaren A** djeluje brzo ali kratko jer ne kumulira;
- Intenzitet dejstva je veći jer scilaren A kao i svi ostali bufadienolidi prouzrokuje snažniju inhibiciju Na/K pumpe;
- **Proscilaridin A** se bolje resorbuje, brzo djeluje i eliminiše;
- **Ekspektorantno** dejstvo droge (zbog sluzi);
- **Rodenticidna** svojstva crvenog varijeteta (scilirozid).

Scillae bulbus



primjena

- Droga se koristi **tradicionalno** kao diuretik;
- Sve rjeđe u obliku galenskih preparata; uglavnom za ekstrakciju heterozida (scilarena A);
- U savremenoj medicini se koristi **bijeli** varijetet;
- **Crveni** se koristi kao jak oralni, konvulzivni rodenticid.



Ostale značajne droge sa kardiotoničnim heterozidima

– Primjeri droga:

- ***Adonidis herba, Adonis vernalis, Ranunculaceae***
- ***Convallariae herba, Convallaria majalis, Liliaceae***
- ***Oleandri folium, Nerium oleander, Apocynaceae***
- ***Hellebori rhizoma et radix, Helleborus niger, Ranunculaceae***



Adonidis herba – herba gorocvijeta



biološki
izvor

***Adonis vernalis*, Ranunculaceae**

gorocvijet



sastojci

- Kardenolidni heterozidi do 0.5%:
cimarozid i adonitoksozid
između ostalih.

Heterozidi i heterozidne droge



Convallaria herba – herba đurđevka



biološki
izvor

***Convallaria majalis*, Liliaceae**

đurđevak



sastojci

- Kardenolidni heterozidi do 0.5%:
konvalatoksozid (do 50%),
konvaloizid, **lokundozid** među
najznačajnijim.



Oleandri (Nerii) folium – list lijandera



biološki
izvor

***Nerium oleander*, Apocynaceae**

lijander, oleandar, leander/leandra, strandula, zekum



sastojci

- 1.5% kardenolidnih heterozida:
najznačajniji je **oleandrozid**
(oleandrin ili neriolin) koji se
hidrolizom razlaže na aglikon
oleandrogenin i **oleandrozu**.



Hellebori rhizoma et radix – rizom i korijen kukurijeka



biološki
izvor

Helleborus niger, Ranunculaceae

crni kukurijek, kukurijek božićnjak, božićna ruža



sastojci

- Bufadienolidni heterozidi u čijoj izgradnji učestvuju 2 aglikona: **helebrigenol** i **helebrigenin**;
- Helebrigenin daje heterozid **helebrin** kao najznačajniji.



Pitanja?



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

