



## СТРУКТУРА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

*Фан номи: Фармакалогия асослари*

*Низомова Муслима Егамберди қиз*

700108833

[bahriddinnizomov5@gmail.com](mailto:bahriddinnizomov5@gmail.com)

### Аннотация

В данной статье проводится глубокий научный анализ химической структуры, фармакодинамики, фармакокинетики, механизма действия, клинического применения, побочных эффектов и токсичности сердечных гликозидов. Эта группа препаратов, применяемая при сердечной недостаточности и некоторых аритмиях, повышает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект) и снижает частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект) за счёт ингибирования фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. В статье подробно рассматриваются молекулярные механизмы дигоксина и других препаратов, клинические примеры, изменения на ЭКГ и методы управления токсичностью. Из-за узкого терапевтического индекса необходим строгий мониторинг. Также обсуждаются современные перспективы исследований.

**Ключевые слова:** Сердечные гликозиды, Дигоксин, Ингибитор  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, Положительный инотропный эффект, Сердечная недостаточность, Фибрилляция предсердий, Токсичность дигиталиса, Кардиотонические средства, Фармакодинамика, Изменения на ЭКГ.

### Введение

Сердечные гликозиды (cardiac glycosides) — это природные соединения, преимущественно получаемые из растений (*Digitalis purpurea* — наперстянка, *Strophanthus*, *Scilla* и др.), обладающие положительным влиянием на



сердечную мышцу. Их применение известно с XVIII века: Уильям Уитеринг в 1785 году успешно использовал экстракт наперстянки при сердечных отёках. В настоящее время основным представителем является **дигоксин** (Lanoxin). Другие препараты: дигитоксин, строфантин К, коргликон, ланатозид. Эти лекарства применяются при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и суправентрикулярных аритмиях, однако из-за узкого терапевтического индекса требуют большой осторожности.

Химическая структура сердечных гликозидов в основном основана на трёх основных компонентах: стероидном кольце, лактоновом кольце и сахарных (гликозидных) остатках. Для подробного освещения их строения рассмотрим следующие составные части:

**Стероидное кольцо (агликон):** Основной структурной единицей сердечных гликозидов является стероидная структура, представляющая собой четыре конденсированных циклогексановых и циклопентановых кольца (тетрациклическая структура). Это кольцо является главной структурной основой, определяющей химическую активность сердечных гликозидов и их физиологическое действие. Стероидное кольцо чаще всего состоит из следующих элементов:

- Атомы углерода (С) — образуют основу колец.
- Атомы водорода (Н) — обеспечивают насыщенность структуры.
- Атомы кислорода (О) — присутствуют в нескольких позициях в виде гидроксильных и других кислородсодержащих групп, что повышает активность молекулы.

### Основная часть

**Лактоновое кольцо:** Лактоновое кольцо — это неизменяемая и функциональная часть структуры гликозида, определяющая его активность. Лактоновое кольцо ковалентно связано со стероидным ядром и обычно представлено в виде β-лактонного (ненасыщенного) кольца. Оно состоит из



карбонильной группы (C=O) и атома кислорода. Это кольцо значительно усиливает активность сердечного гликозида и его фармакологическое действие.

**Гликозидные остатки:** Важную роль в химической структуре сердечных гликозидов играют сахарные (гликозидные) остатки. Гликозид образуется в результате ковалентной связи молекулы сахара (например, глюкозы, рамнозы, дигитоксозы) со стероидным кольцом. Сахарные группы улучшают растворимость гликозидов в воде и их биодоступность. Эта связь сама по себе усиливает биологическую активность гликозида, поскольку способствует взаимодействию с ферментами в организме.

**Виды сердечных гликозидов** Сердечные гликозиды могут быть получены из различных растений. Среди наиболее известных:

- **Дигоксин** (из *Digitalis lanata* — шерстистая наперстянка): наиболее широко применяемый сердечный гликозид, используется для усиления сердечной мышцы.
- **Дигитоксин** (из *Digitalis purpurea* — пурпурная наперстянка): оказывает действие, сходное с дигоксином, но характеризуется более длительным эффектом за счёт особенностей метаболизма.
- **Убаин** (ouabain): применяется преимущественно в лабораторных и научных исследованиях.

**Действие сердечных гликозидов** Сердечные гликозиды оказывают на организм следующие эффекты:

- **Усиление сердечной мышцы:** Сердечные гликозиды, особенно за счёт увеличения концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, повышают силу сокращения сердца. Это приводит к усилению насосной функции сердца и одновременно к уменьшению частоты сердечных сокращений.



- **Регуляция сердечного ритма:** Они влияют на проведение электрических импульсов в сердце, помогая корректировать нарушения ритма (аритмии).
- **Улучшение кровообращения:** Благодаря эффективной работе сердечной мышцы сердечные гликозиды улучшают кровообращение и помогают при сердечной недостаточности (слабости сердечной мышцы).



- ности (слабости сердечной мышцы).

### Химическая структура

Сердечные гликозиды состоят из стероидного ядра (агликон или генин), лактонного кольца (в положении C17) и сахарного остатка (гликон, в положении C3).

- **Агликон** отвечает за кардиотоническое действие.
- **Лактонное кольцо** (бутенолид или пентадиенолид) важно для связывания с ферментом.
- **Гликон** определяет растворимость и фармакокинетику (дигоксин содержит три остатка дигитоксозы).

**Пример молекулярной структуры:** Дигоксин имеет формулу  $C_{41}H_{64}O_{14}$ . Такая структура позволяет гликозиду связываться с экстрацеллюлярным доменом  $Na^+/K^+$ -АТФазы.

**Механизм действия (научная глубина)**



Основной механизм — **обратимое ингибирование  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы** (натрий-калиевой помпы). Этот фермент в клеточной мембране выводит 3 иона  $\text{Na}^+$  из клетки и вводит 2 иона  $\text{K}^+$  внутрь.

### Поэтапный процесс:

1. Ингибирование  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы → повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ .
2. Замедление  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (NCX) → увеличение внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ .
3. Усиление высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума.
4.  $\text{Ca}^{2+}$  связывается с тропонином С → увеличение актин-миозиновых мостиков → **положительный инотропный эффект** (усиление силы сокращения).

Дополнительно: через влияние на блуждающий нерв замедляется проводимость в AV-узле (**отрицательный дромотропный и хронотропный эффекты**), что полезно при фибрилляции предсердий для контроля желудочкового ритма.

**Пример:** При хронической сердечной недостаточности (НУНА II–III) дигоксин может увеличить ударный объем сердца на 20–30 %, однако при острой декомпенсации эффект ограничен.

### Фармакокинетика

- **Дигоксин:** Биодоступность при приеме внутрь ~70 %, связывание с белками плазмы 20–30 %, период полувыведения 36–48 часов (выводится почками). Терапевтическая концентрация в плазме: **0,5–2,0 нг/мл** (предпочтительно 0,5–0,9 нг/мл по современным рекомендациям).
- **Дигитоксин:** Более выраженный метаболизм в печени, более длительный период полувыведения. Гипокалиемия, гипомагниемия и почечная недостаточность значительно повышают риск токсичности.

### Клиническое применение и примеры



- **Сердечная недостаточность:** Увеличение сократимости миокарда (в комбинации с  $\beta$ -блокаторами, ингибиторами АПФ).
- **Фибрилляция/трепетание предсердий:** Контроль желудочкового ответа.

**Клинический пример:** Пациент 65 лет с хронической ХСН и фибрилляцией предсердий. При приёме дигоксина 0,125–0,25 мг/сутки улучшается сердечный выброс, однако требуется мониторинг уровня в плазме. В острых случаях вводят строфантин или коргликон внутривенно.

### Изменения на ЭКГ

#### Терапевтический «эффект дигоксина» (не токсичность):

- Депрессия сегмента ST в виде «свисающих» или «усиков Сальвадора Дали».
- Сглаживание или инверсия зубца T.
- Укорочение интервала QT.

**При токсичности:** Бигеминия, предсердная тахикардия с AV-блокадой, двунаправленная желудочковая тахикардия (характерна), синусовая брадикардия, AV-блокада высоких степеней.

### Побочные эффекты и токсичность

Из-за узкого терапевтического индекса токсичность встречается часто (при концентрации  $>2$  нг/мл). **Симптомы:**

- Желудочно-кишечные: тошнота, рвота, анорексия.
- Зрительные: ксантопсия (жёлто-зелёное видение).
- Сердечные: любые аритмии.
- Центральная нервная система: головная боль, спутанность сознания.

**Факторы риска:** Гипокалиемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия. **Лечение:** Отмена препарата, восполнение калия и магния, в тяжёлых случаях — **Digibind** (специфические Fab-антитела к дигоксину).

### Современные перспективы



В последних исследованиях сердечные гликозиды изучают как средства с противоопухолевым (иммуногенная гибель клеток) и противовирусным потенциалом. Однако в классической кардиологии их роль ограничена — на первом плане находятся  $\beta$ -блокаторы, АРБ и ингибиторы SGLT2. Разрабатываются новые аналоги с меньшей токсичностью.

### **Заключение**

Сердечные гликозиды — одна из важнейших групп в истории медицины. Их механизм действия через ингибирование  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы хорошо изучен. Для поддержания баланса пользы и риска необходим мониторинг концентрации в плазме, контроль электролитов и ЭКГ. В будущем целевые аналоги и комбинированные терапии могут сделать эту группу ещё более безопасной и эффективной.

### **Литература**

1. DrugBank и StatPearls (Digoxin).
2. CV Pharmacology: Cardiac Glycosides.
3. LITFL и NCBI: Digoxin Effect и Toxicity.
4. Узбекские и международные источники по фармакологии.