

KARDIOTOXICKÉ GLYKOSIDY

Jiří PATOČKA

Katedra radiologie a toxikologie Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity, České Budějovice

Souhrn

Kardioaktivní steroidy se nacházejí v rostlinách, živočiších a hmyzu. Kardioaktivní glykosidy se váží na $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPázu kterou inhibují, což vede k regulaci koncentračního gradientu Na^+ a K^+ na plazmatické membráně zvané sarkolema. Po více než 200 let sloužily kardioaktivní glykosidy pro svůj pozitivně inotropní účinek v terapii selhávajícího srdce. Současný pohled na jejich účinek je, že inhibice $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPázy vede ke zvýšení $[\text{Na}^+]_i$ a následnému zvýšení koncentrace kalcia v buňce a sarkoplazmatickém retikulu. Jejich afinita k $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPáze je ovlivněna typem laktonu na uhlíku 17 steroidní kostry: ty s pětičlenným laktonovým kruhem, zvané kardenolidy, jsou rostlinného původu, ty s šestičlenným laktonovým kruhem, zvané bufadienolidy, jsou většinou živočišného původu.

Klíčová slova: Kardiotoxické glykosidy; Kardioaktivní steroidy; Kardenolidy; Bufadienolidy; Chemie; Toxikologie.

Cardiotoxic Glycosides

Summary

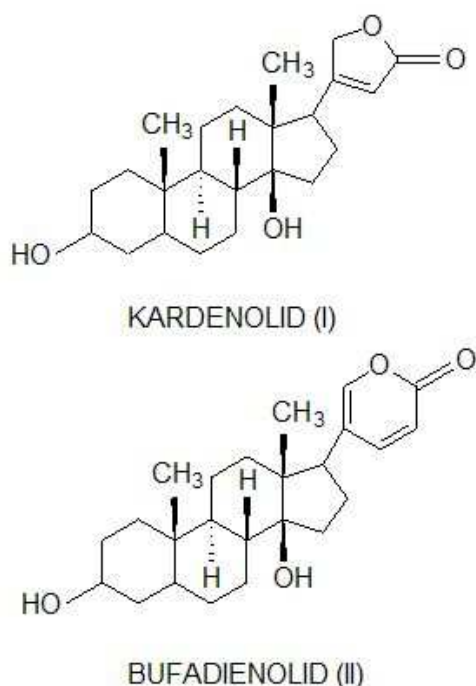
Cardioactive steroids are found in plants, animals, and insects. Cardioactive glycosides selectively bind to and inhibit the $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase, which regulates the trans-sarcolemmal Na^+ and K^+ concentration gradients. Cardioactive glycosides have been important in treating congestive heart failure for more than 200 years, in large part because of a positive inotropic effect. The now traditional view is that direct $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase inhibition leads to elevation of $[\text{Na}^+]_i$ with consequent gain of cellular and sarcoplasmic reticulum $[\text{Ca}^{2+}]$. Their affinity for $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase is influenced by the type of lactone at carbon 17 (C17) of the steroid backbone: those with 5-membered lactone rings, or cardenolides, are derived mostly from plants with those 6-membered rings from animals with bufadienolides.

Key words: Cardiotoxic glycosides; Cardiotoxic steroids; Cardenolides; Bufadienolides; Chemistry; Toxicology.

Úvod

Kardiotoxické glykosidy nebo též steroidní kardioaktivní glykosidy, jsou glykosidy, jejichž aglykonem je steroid. Patří do skupiny přírodních jedů s velkým rozšířením (32). Mají specifický toxický účinek na srdeční sval, a jsou proto označovány jako kardioaktivní glykosidy nebo kardioglykosidy. Nositelem jejich toxického účinku je steroidní aglykon v kombinaci s cukernou složkou tvořenou sacharidem, který se svou strukturou často liší od běžných sacharidů. Samotný steroidní aglykon ani sacharidy jako takové však kardiotoxický účinek nemají, účinný je až vlastní glykosid. Po chemické stránce lze kardiotoxické glykosidy dělit na kardenolidy, v nichž aglykonem je kardenolid (I), a bufadienolidy, u nichž je aglykonem bufadienolid (II) (obr. 1). Kardenolid je substituovaný derivát stera-

nu obsahující v pozici 17 pětičlenný γ -laktonový nenasycený kruh. Bufadienolid se od kardenolidu odlišuje přítomností šestičlenného δ -laktonového kruhu. Jednotlivé kardiotoxické glykosidy se navzájem liší polohou, počtem a druhem substituentů, v počtu dvojných vazeb a v počtu a druhu cukrů. Cukernou složku mohou tvořit běžné cukry (např. D-glukosa, L-rhamnosa), ale také cukry, které dosud v jiných glykosidech nebyly nalezeny (např. 6-deoxycukry, methylpentosy, 2,6-deoxycukry a jejich 3-methylethery). Biologická účinnost kardiotoxických glykosidů je výrazně ovlivněna stereochemickou strukturou. Podmínkou biologické aktivity je, aby na C-17 laktonového kruhu byla β -orientace stejně jako orientace OH-skupiny na C-3 a na C-14 a aby anelace kruhů C/D byla v pozici cis. Velmi často má i malá změna ve stereochemii zásadní vliv na účinnost glykosidu.



Obr. 1: Chemická struktura základních aglykonů kardiotoxických glykosidů, steroidní sloučeniny kardenolid (I) a bufadienolid (II). Cukerná složka kardiotoxických glykosidů tvoří glykosidickou vazbu s hydroxylem v poloze 3.

Biologické zdroje kardioglykosidů

Kardioglykosidy se vyskytují zejména v některých čeledích vyšších rostlin. Jsou to hlavně pryskyřníkovité (*Ranunculaceae*), klejichovité (*Asclepiaceae*), toješťovité (*Apocyanaceae*), liliovité (*Liliaceae*) a krtičníkovité (*Scrophulariaceae*). Vyskytují se však také u živočichů – zejména u ropuch (*Bufo*) a u některých druhů hmyzu. Jeden z nejstarších lékařských dokumentů, Eberův papyrus z roku 1552 př. n. l., dokumentuje, že Egypťané znali rostliny obsahující kardioglykosidy a znali i jejich účinek na člověka (72). Dobře známou kardioglykosidickou drogou je zejména list náprstníku (*folium digitalis*) červeného (*Digitalis purpurea*) a vlnatého (*D. lanata*), za jehož zavedení do oficiální medicíny vděčíme Williamu Witheringovi, který v roce 1785 vydal pojednání o léčivém účinku náprstníku na srdce (68). Byly objeveny i další rostliny s obsahem kardioglykosidů, ale žádná z nich nenabyla v medicíně takového významu jako náprstník. Kardioglykosidy živočišného původu jsou méně prozkoumány než kardioglykosidy rostlinné a snad hrály určitou úlohu v lidové medicíně některých národů. Tyto sekundární metabolity slouží rostlinám a živočichům především jako defenzivní prostředky.

Mechanismus účinku kardioglykosidů

Kardioglykosidy zvyšují napětí a sílu stahu srdeční svaloviny a podporují tak srdeční činnost. Mechanismus působení kardioglykosidů na srdce není zcela objasněn. Ovlivňují iontový metabolismus tak, že inhibují některé enzymy, zejména $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPázu}$, a zasahují tak do transportu sodíku (52) a mají pozitivně inotropní účinek (2). Inhibice $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPázy}$ vede ke zvýšení $[\text{Na}^+]_i$ a následnému zvýšení koncentrace kalcia v buňce a sarko-plazmatickém retikulu. Ještě dříve než v medicíně se rostlin a živočichů obsahujících kardioglykosidy využívalo jako součást nejrůznějších jedů. Ty byly používány zejména k napouštění šípů určených k lovu. Působí tak, že zvyšují rychlost kontrakce srdečního svalu a vyvolávají změny v elektrické aktivitě srdce, zejména zpomalení síňo-komorového převodu. Letální dávka způsobí zástavu srdce v systole (56).

Otravy kardioglykosidy

Vzhledem k poměrně širokému rozšíření kardioglykosidů v rostlinné říši jsou otravy zvířat i lidí těmito rostlinami poměrně časté. Ze zvířat jsou ohroženi nejvíce býložravci (42, 65). Otravy u lidí jsou nejčastěji způsobeny různými druhy náprstníku, které se často objevují jako příměsi různých potravinových doplňků (62). Na Srí Lance je častou příčinou otrav tevetie (*Thevetia peruviana*), v anglosaské literatuře známá jako „žlutý oleandr“, jejíž semena jsou často používána jako sebevražedný jed (17, 18). Zajímavou retrospektivní studii o četnosti humánních otrav rostlinami a živočichy s obsahem kardiotoxických glykosidů publikovali nedávno Barreto a spol. (4). Autoři zachytili celkem 59 článků v rozpětí let 1982 až 2003. V nich bylo popsáno 924 případů otrav. Z toho 897 osob (97 %) se otrávil kardenolidy a 54 z nich zemřelo (mortalita 6 %). Zbývajících 27 osob (3 %) se otrávil bufadienolidy a 8 z nich zemřelo (mortalita 29,6 %). Rozdíly v mortalitě obou skupin byly statisticky významné (χ^2 , $p < 0,001$). Mortalita bufadienolidů byla pětikrát vyšší než mortalita kardenolidů.

Chemie a toxikologie kardenolidů

Kardenolidy jsou obsaženy převážně v rostlinách, z nichž mnohé byly v minulosti zdrojem šípových jedů i různých medikamentů používaných v lidovém léčitelství. Mnohé z nich mají dodnes význam i v moderní medicíně a některé z nich svoje uplatnění v medicíně teprve hledají. Významná toxicita kardenolidů pro člověka z nich však také činí ne-

bezpečné látky zneužitelné jako prostředky ohrožující zdraví a životy lidí. Toxicity významných kardenolidů jsou shrnuty v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1

Toxicity významných kardenolidů.
Akutní toxicita je vyjádřena velikostí střední smrtné dávky (LD_{50}) v $\mu\text{g/kg}$ při několika druzích podání: intramuskulární (i. v.), intraperitoneální (i. p.), perorální (p. o.), intracerebrální (i. c.) a subkutánní (s. c.)

Kardenolid	LD_{50} ($\mu\text{g/kg}$)	Laboratorní zvíře	Literární zdroj
DIGITOXIN (III)	1800 (i. p.)	morče	(11)
	170 (i. p.)	kočka	(24)
	180 (p. o.)	kočka	(24)
	3900 (i. p.)	myš	(24)
	400 (i. v.)	miniprase	(67)
	286 (p. o.)	člověk	(30)
DIGOXIN (IV)	3500 (p. o.)	morče	(23)
	200 (p. o.)	kočka	(23)
	7670 (i. v.)	myš	(1)
	124 (i. c.)	myš	(1)
	75 (p. o.)	člověk	(13)
GITOXIN (V)	4400 (i. v.)	morče	(21)
	590 (i. v.)	kočka	(37)
	2500 (p. o.)	kočka	(23)
OLEANDRIN (VI)	248 (i. v.)	kočka	(5)
STROFANTIN G	1213 (i. p.)	myš	(8)
(OUABAIN) (VII)	3750 (i. v.)	myš	(22)
STROFANTIN K	7000 (i. v.)	potkan	(46)
(VIII)	1750 (i. v.)	myš	(43)
	2000 (s. c.)	myš	(28)
	2400 (i. p.)	myš	(43)

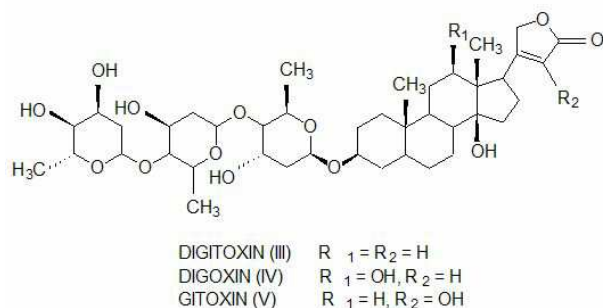
Tabulka 2

Toxicity významných kardenolidů.
Akutní toxicita je vyjádřena velikostí střední smrtné dávky (LD_{50}) v $\mu\text{g/kg}$ při několika druzích podání: intravenózní (i. v.), intraperitoneální (i. p.) a perorální (p. o.)

Kardenolid	LD_{50} ($\mu\text{g/kg}$)	Laboratorní zvíře	Literární zdroj
HELVETIKOSID (IX)	867 (i. v.)	morče	(3)
	99 (i. v.)	kočka	(34)
	103 (i. v.)	opice	(3)
	7800 (i. p.)	myš	(24)
	54 000 (i. v.)	potkan	(24)
ERYSIMOSID (X)	140 (i. v.)	kočka	(27)
CONVALLATOXIN	200 (i. p.)	morče	(25)
(XI)	185 (i. v.)	morče	(45)
	180 (i. p.)	kočka	(25)
	3650 (p. o.)	kočka	(45)
	90 (i. v.)	opice	(3)
	10 000 (i. p.)	myš	(24)
CONVALLATOXOL	15 200 (i. v.)	potkan	(25)
	300 (i. p.)	morče	(25)
	134 (i. v.)	morče	(24)
	130 (i. p.)	kočka	(24)
	87 (i. v.)	kočka	(36)
	30 000 (i. p.)	myš	(24)
	25 000 (i. v.)	myš	(25)
	56 000 (i. v.)	potkan	(24)
CONVALLATOXOSID	200 (i. p.)	morče	(25)
	185 (i. v.)	morče	(45)
	180 (i. p.)	kočka	(25)
	90 (i. v.)	opice	(3)
	10 000 (i. p.)	myš	(24)
	15 000 (i. v.)	potkan	(66)
ANTIARIN (XII)	120 (i. v.)	myš	(60)

Digitalisové kardenolidy

Rostliny rodu *Digitalis* (náprstník) jsou nejvýznamnějším zdrojem kardenolidů. Je to zejména náprstník červený (*D. purpurea*), vlnatý (*D. lanata*), velkokvětý (*D. magniflora*) a další. Nejvýznamnějšími kardenolidy jsou digitoxin (III), digoxin (IV) a gitoxin (V) (obr. 2). Jejich toxicita je závislá nejen na způsobu podání, ale i živočišném druhu. Toxicita pro člověka byla zjištěna z náhodných otrav a ve srovnání s laboratorními zvířaty je poměrně vysoká. Strukturálně podobnými digitalisovými kardenolidy jsou lanatosidy A, B, C, D a E, purpureaglykosidy A a B, gitaloxin, verodoxin, gitonin a další. Kardenolidy byly nalezeny i v příbuzném rodu *Isoplexis* (náprstníkovec), např. náprstníkovci kanárském (*I. canariensis*) (61). Aglykon je tvořen kardenolidem xysmalogeninem, který má dvojnou vazbu mezi uhlíky 5–6.



Obr. 2: Chemická struktura nejvýznamnějších digitalisových kardenolidů digitoxinu (III), digoxinu (IV) a gitoxinu (V).

Oleandrin, strofantin G, strofantin K a ostatní strofantové kardenolidy

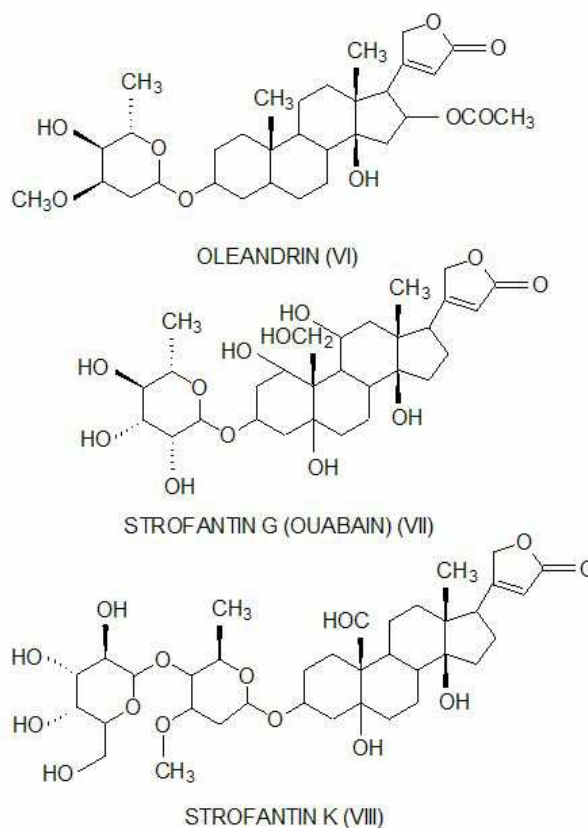
Oleandrin (VI) (obr. 3) je nejvýznamnějším kardenolidem nalezeným v oleandru obecném (*Nerium oleander*). Jeho toxicita vyjádřená hodnotou LD₅₀ pro kočku při i. v. podání je 248 µg/kg (5). Otravy lidí oleandrem jsou relativně časté, ale dnes už jen málokdy smrtelné (9, 16, 57). Jedovatá je celá rostlina, ale nejvyšší obsah kardenolidů je v listech. Rostlina je proto nebezpečná především pro dobytek na pastvě (26). Oleandr obecný je zdrojem mnoha dalších kardenolidů, v nichž je aglykonem digitoxigenin (odorosidy A, B a H), gitoxigenin (strospeid) nebo oleagenin (oleasidy A a H).

Strofantin G (ouabain) (VII) a strofantin K (VIII) (obr. 3) řadíme mezi tzv. strofantové kardenolidy (38). Jejich zdrojem jsou rostliny čeledi *Apocynaceae*, zejména *Strophantus gratus* (krutikvět cenný), šplhavý keř z tropické Afriky, jehož semena jsou

bohatým zdrojem těchto toxických látek. Z dalších kardenolidů v nich byl nalezen také erysimol, helvetikosid (IX) (obr. 4), cymarol a glukocymarol. Tyto a podobné kardenolidy jsou obsaženy i v jiných afrických rostlinách čeledi *Apocynaceae* a jsou základem mnoha fytofarmak užívaných v lidovém léčitelství (51). Jsou však obsaženy i v rostlinách rostoucích mimo tropické pásmo, např. v hlaváčku jarním (*Adonis vernalis*) (70). Tato rostlina z čeledi pryskyřníkovitých (*Ranunculaceae*) pochází z jižní Evropy a protože kvete brzy na jaře nápadnými, svítivě žlutými květy, je oblíbenou rostlinou i našich zahrádek. Strofantové kardenolidy erysimin a erysimosid (X) (obr. 4) byly také nalezeny v některých druzích trýzele (*Erysimum*) (44, 48, 49).

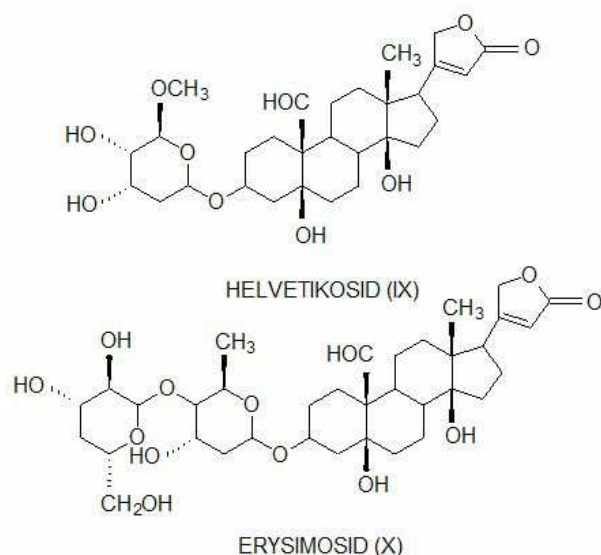
Convallariové kardenolidy

Konvalinka vonná (*Convallaria majalis*) je vytrvalá rostlina čeledi liliovitých (*Liliaceae*). Všechny části rostliny obsahují jedovaté kardenolidy convallatoxin (XI) (obr. 5), convallatoxol, convallatoxosid a další. (31). Otravy konvalinkou nejsou časté, nicméně byly u lidí pozorovány po požití plodů,

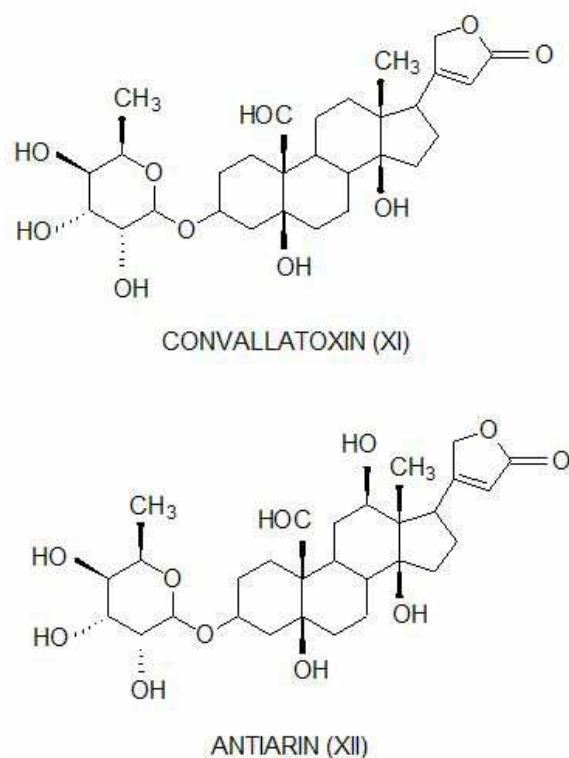


Obr. 3: Chemická struktura oleandrinu (VI) a dvou strofantových kardenolidů: strofantinu G (VII) a strofantinu K (VIII).

kteřé byly zaměněny za jiné jedlé plody. Otrava se projevuje podrážděním zažívacího traktu, zvracením, průjmem, zvýšeným vylučováním moči, v těžších případech omámením, závratěmi, křečemi, srdeční slabostí, poruchou krevního oběhu až kolapsem.



Obr. 4: Chemická struktura helvetikosidu (IX) a erysimosidu (X).



Obr. 5: Chemická struktura convallatoxinu (XI) a antiarinu (XII).

Upasové kardenolidy

Upasový strom, ančar (*Antiaris toxicaria*), patří do čeledi morušovitých (*Moraceae*) a rod *Antiaris* má čtyři druhy rostoucí kromě Jávy, Bornea a Celebesu také v tropické Africe. Celý strom je prudce jedovatý, ale nejjedovatější je latex vytékající při naříznutí kůry (koloidní roztok přírodního kaučuku) a také kůra samotná. Odpradávná připravovali domorodci z latexu upasového stromu jed, kterým napouštěli šípky do foukaček (59, 64). Když objevili strom Evropané, byli vyprávěním domorodců o jeho jedovatosti zděšeni, takže strom se netěšil dobré pověsti (54). Traduje se (patrně jde o mýtus), že může být smrtelně nebezpečný pro osoby, které se pohybují blízko něj, má údajně zhoubný vliv na činnost lidí (The Concise Oxford Dictionary, p. 1180, Upas tree. 7th ed. 1984).

Důvodem vysoké toxicity upasového stromu jsou kardenolidy, zejména antiarin (XII) (obr. 5). Nověji byly v latexu upasového stromu objeveny další kardenolidy – toxicariosidy (10). Antiarin je toxickým principem i některých dalších rostlin využívaných k výrobě šípových jedů. Indiáni Maku z povodí horního toku Rio Negro v Brazílii k tomuto účelu používají rostlinu *Naucleopsis mellobarretoi*, jejíž latex obsahuje 4,4 % kardiotoxických glykosidů (7). Na Filipínách používají domorodci ke stejnému účelu rostlinu *Lophopetalum toxicum*, která je bohatým zdrojem kardiotoxických glykosidů (69).

Chemie a toxikologie bufadienolidů

Bufadienolidy byly nalezeny jak v rostlinné, tak živočišné říši. Z těch rostlinných jsou to zejména kardiotoxické glykosidy obsažené v čemeřících (*Helleborus*) a v mořské cibuli (*Scilla maritima*), z těch živočišných bufadienolidy nalezené v kožních sekrtech žab a některých dalších obojživelníků a u hmyzu. Mnohé z těchto přírodních jedů byly využívány již odnepaměti domorodními obyvateli tropů jako šípové jedy. Toxicity některých významných bufadienolidů jsou shrnuty v tabulce 3.

Rostlinné bufadienolidy

Rod čemeřice (*Helleborus*) z čeledi pryskyřníkovitých (*Ranunculaceae*) zahrnuje asi 45 druhů rozšířených převážně v jižní a jihovýchodní Evropě a ve východní Asii a všechny jsou zdrojem kardioglykosidů. U nás se často pěstuje na zahradách. Oblíbeným druhem je čemeřice nachová (*H. purpu-*

Tabulka 3

Toxicity významných bufadienolidů.

Akutní toxicita je vyjádřena velikostí střední smrtné dávky (LD₅₀) v µg/kg při několika druzích podání: intravenózní (i. v.), intraperitoneální (i. p.), subkutánní (s. c.) a perorální (p. o.)

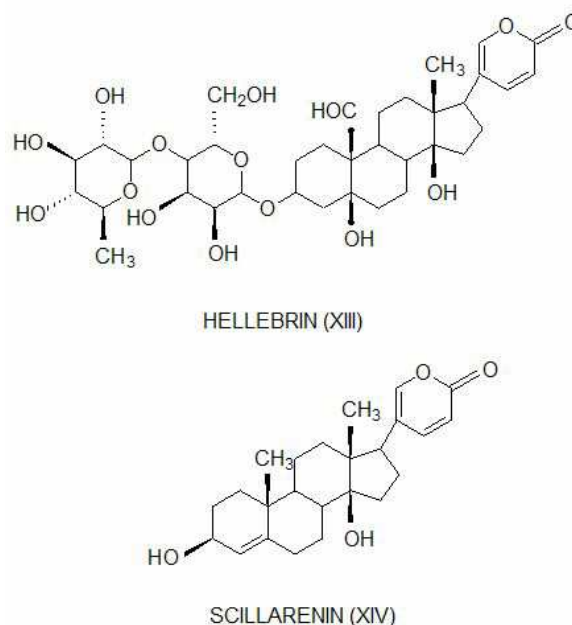
Bufadienolid	LD ₅₀ (µg/kg)	Laboratorní zvíře	Literární zdroj
HELEBRIN (XIII)	616 (i. v.)	morče	(39)
	8400 (i. p.)	myš	(24)
	21000 (i. v.)	potkan	(24)
SCILLARENIN (XIV)	157 (i. v.)	kočka	(36)
BUFOTALIN (XV)	136 (i. v.)	kočka	(6)
	360 (i. v.)	pes	(58)
	980 (p. o.)	pes	(58)
	4130 (i. v.)	myš	(71)
	400 (s. c.)	myš	(71)
MARINOBUFOGENIN	556 (neuvedeno)	kočka	(6)
(XVII)	1520 (i. v.)	kočka	(35)
	152 (neuvedeno)	myš	(6)
	2730 (i. v.)	myš	(71)
CINOBUFAGIN	144 000 (p. o.)	myš	(50)
(XVIII)			
BUFOTOXIN (XIX)	300 (i. v.)	kočka	(6)
	400 (s. c.)	myš	(6)

rascens). Již ve středověku se vědělo, že celá rostlina je jedovatá a byla spojována se světem duchů a zemřelých. Vedle čemeřice nachové se využívala také čemeřice černá (*H. niger*). Rozdrcený sušený kořen čemeřice smíchaný s česnekem a sirným květem se používal jako tzv. Faustovo kuřidlo. Když bylo kuřidlo nasypáno na žhavé dřevěné uhlí a tento úkon byl navíc provázen pronášením tajných formulí, bylo možné si podmanit zlé duchy.

Čemeřice obsahují steroidní glykosidy helleborein, helleborin, hellebortiny A, B a C a hellebrin (XIII) (obr. 6) (47). Helleborein má silně dráždivé účinky na sliznici a způsobuje zánět spojivek, kýchaní apod. Při větších dávkách dráždí trávicí ústrojí. Helleborin má neurotoxické účinky. V lékařství se kdysi užíval hellebrin, protože zesiluje srdeční stah (12). Všechny steroidní glykosidy vykazují silnou kardiotoxicitu, vyvolávají srdeční arytmiie a mohou způsobit zástavu srdce. Otrava čemeřicí se pro-

jevuje pálením v ústech, silným sliněním, zvracením, průjemem a křečovými bolestmi zažívacího traktu. Zpomaluje srdeční akci, puls bývá pomalý a nepravidelný, zorničky rozšířené, člověk pociťuje slabost, závratě a upadá do bezvědomí. Prognóza otrav čemeřicí je vždy vážná a bez lékařské pomoci může skončit smrtí.

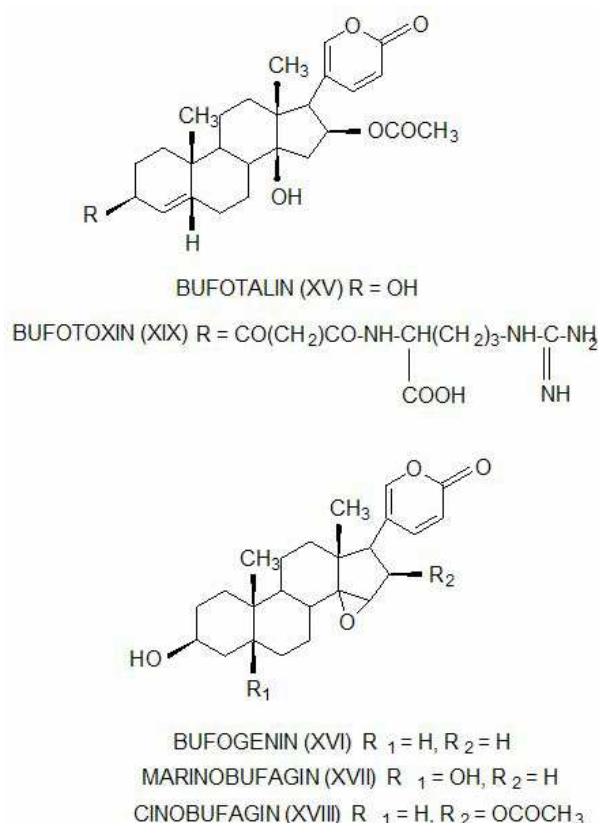
Bufadienolidy jsou toxickými produkty některých cibulovin, např. mořské cibule (*Scilla maritima*) (63). Jejich aglykonem je scillarenin (XIV) (obr. 6) s dvojnou vazbou mezi uhlíky 4–5 a z těch známějších glykosidů je to např. scillaren A, glukoscillaren A, proscillaridin A, scillirosid apod. Velké množství bufadienolidů bylo také izolováno z cibulek hyacintů (41), např. z hyacintu *Urginea lydenburgensis* byl izolován scillicyanosidin a lydenburgenin (14).



Obr. 6: Chemická struktura hellebrinu (XIII) a scillareninu (XIV), který je aglykonem bufadienolidů cibulovitých rostlin.

Živočišné bufadienolidy

Chemický název bufadienolidů je odvozen z latinského názvu ropuch (*Bufo*), v jejichž jedu byly tyto látky poprvé objeveny. Ropuchy vylučují svůj jed z kožních žláz a používají jej jako ochranu před predátory. Aglykonem je např. bufotalin (XV) nebo steroidní epoxyderiváty bufogenin (XVI), marino-bufagenin (XVII) či cinobufagin (XVIII). Nejznámějším ropuším jedem je bufotoxin (XIX), ale ten vlastně nepatří mezi glykosidy. Je derivátem bufotalinu, ale jeho 3-hydroxylová skupina není substitována cukrem, ale acylpolyaminem (obr. 7).



Obr. 7: Chemická struktura aglykonů bufotalinu (XV), bufogenu (XVI), marinobufageninu (XVII), cinobufageninu (XVIII) a ropušího jedu bufotoxinu (XIX).

Na rozdíl od rostlinných bufadienolidů jsou bufadienolidy v živočišné říši relativně málo prozkoumány a teprve v poslední době je jim věnována pozornost. Jako obranné jedy slouží bufadienolidy nejen ropuchám, ale i některým dalším obojživelníkům (15). Bufadienolidy jsou nejen jedovaté, ale také hořké, takže většina škůdců je nechává na pokoji. Zvláštním způsobem využívá jed na bázi ropušího jedu užovka tygří (*Rhabdophis tigrinus*) žijící na japonském ostrově Išima. Tento had se jedovatými ropuchami běžně živí, aniž by mu jejich jed ublížil. Ale nejen to. Dokáže jejich jed využít ve svůj prospěch. Protože had je nejedovatý a sám jed vyrobit nedovede, zmocní se jejich jedu násilím tím, že žáby pozře a jed uloží ve svých šíjových žlázách na zadní straně krku. Díky tomu se pro větší zvířata stává sám jedovatým a tento fakt mění i chování populace těchto užovek na ostrově Išima. Zatímco užovky ze sousedních ostrovů, kde ropuchy nežijí, snaží se v případě nebezpečí rychle zmizet, hadi z ostrova Išima se nebojácně staví na odpor, zaujímají bojovou pozici a spoléhají na sílu svého jedu (33).

Konzumace kořisti za účelem využití jejího jedu je každopádně jevem dosti unikátním, ale zřejmě nikoli ojedinělým. Již dříve byl publikován jiný příklad, kdy samičky světlušek rodu *Photuris* lákají falešným světelným signálem samečky světlušek *Photinus*, aby jejich pozřením získaly jejich jed lucibufagin, který samy nedovedou vyrobit (19). Čerstvě vylíhlé světlušky rodu *Photuris* žádný lucibufagin v těle nemají. Nemají jej ani brouci chovaní v zajetí. Jakmile ale pozře samička rodu *Photuris* samce rodu *Photinus*, získává tím nejen potravu, ale také jeho jed (29). O účinnosti jedu svědčí fakt, že jediná sežraná světluška je schopna usmrtit australskou agamu rodu *Pogona* (*Agamidae*) (40). Lucibufagin (lucibufaginy A, B a C) také patří mezi bufadienolidy (20).

Jiným příkladem je jedovatost stěhovavých motýlů monarchů (*Danaus plexippus*) (*Lepidoptera: Nymphalidae*), jejichž housenky získávají jed požerem klejichovitých rostlin (*Asclepiadaceae*) (54). Jed asclepin, který obsahují, je také řazen mezi srdeční glykosidy, ale jeho chemická struktura je odlišná (53).

Závěr

Kardioaktivní či kardiotoxické glykosidy představují jak po stránce strukturní, tak i farmakologické dobře definovanou a vysoce homogenní skupinu přírodních látek rostlinného i živočišného původu. Jejich toxicita a hořká chuť chrání jejich nositele před nepřáteli. Kardioglykosidy sehrály významnou úlohu v lidovém léčitelství a dodnes mají tyto přírodní látky i jejich polosyntetické analogy význam v moderní medicíně. V Africe a také v Asii byly kardioglykosidy využívány jako součásti šípových jedů. Toxicita kardiotoxických glykosidů je velmi závislá na druhu pokusného zvířete. Nejméně citlivými druhy zvířat jsou hlodavci. Toxicita pro člověka je relativně vysoká.

Literatura

1. AFIFI, AM. – AMMAR, EM. Neurological, respiratory and cardiac effects of cardiac glycoside administered intracerebrally to conscious mice. *Pharmacol. Res. Commun.*, 1974, vol. 6, p. 417–425.
2. ALTAMIRANO, J., et al. The inotropic effect of cardioactive glycosides in ventricular myocytes requires Na^+-Ca^{2+} exchanger function. *J. Physiol.*, 2006, vol. 575, p. 845–854.

3. BABULOVÁ, A. – BURAN, L. – SELECKÝ, FV. The cardiotoxic activity of helveticoside, a cardiac glycoside from *Erysimum canescens* Roth. (Article in German) *Arzneimittelforschung*, 1963, vol. 13, p. 412–414.
4. BARRUETO, F., et al. Cardioactive steroid poisoning: A comparison of plant- and animal-derived compounds. *J. Med. Toxicol.*, 2006, vol. 2, p. 152–155.
5. BAUMGARTEN, G. – FORSTER, W. *Die Herzwirksamen Glykoside*. Leipzig, VEB Georg Thieme, 1963, p. 104.
6. BECKER, H. The biological composition of the toad (*Bufo bufo*) (Article in German). *Pharm. Unserer Zeit.*, 1984, vol. 13, p. 129–136.
7. BISSET, NG. – HYLANDS, PJ. Cardiotonic glycosides from the latex of *Naucleopsis mello barretoii*, a dart-poison plant from north-west Brazil. *Econ. Bot.*, 1977, vol. 31, p. 307–311.
8. CALDWELL, RW. – NASH, CB. Pharmacological studies of a new 4-aminosugar cardiac glycoside (ASI-222). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1976, vol. 197, p. 19–26.
9. CAMPHAUSEN, C. – HAAS, NA. – MATTKE, AC. Successful treatment of oleander intoxication (cardiac glycosides) with digoxin-specific Fab antibody fragments in a 7-year-old child: case report and review of literature. *Z. Kardiol.*, 2005, vol. 94, p. 817–823.
10. CARTER, CA., et al. Toxicarioside B and toxicarioside C. New cardenolides isolated from *Antiaris toxicaria* latex-derived dart poison. *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, p. 16959–16968.
11. CARVALHAS, ML. – FIGUEIRA, MA. Effect of phenobarbital pretreatment on digitoxin toxicity and biotransformation in guinea-pigs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1979, vol. 242, p. 35–43.
12. CIOACA, C. – CUCU, V. Quantitative determination of hellebrin in the rhizomes and roots of *Helleborus purpurascens* W. et K. *Planta Med.*, 1974, vol. 26, p. 250–253.
13. CLARKE, W. – RAMOSKA, EA. Acute digoxin overdose: use of digoxin-specific antibody fragments. *Am. J. Emerg. Med.*, 1988, vol. 6, p. 465–470.
14. CROUCH, NR., et al. Bufadienolides from bulbs of *Urginea lydenburgensis* (Hyacinthaceae: Uriginoideae). *Phytochemistry*, 2006, vol. 67, p. 2140–2145.
15. DALY, JW., et al. Biologically active substances from amphibians: preliminary studies on anurans from twenty-one genera of Thailand. *Toxicon*, 2004, vol. 44, p. 805–815.
16. DASGUPTA, A. – CAO, S. – WELLS, A. Activated charcoal is effective but equilibrium dialysis is ineffective in removing oleander leaf extract and oleandrin from human serum: monitoring the effect by measuring apparent digoxin concentration. *Ther. Drug. Monit.*, 2003, vol. 25, p. 323–330.
17. EDDLESTON, M., et al. Epidemic of self-poisoning with seeds of the yellow oleander tree (*Thevetia peruviana*) in northern Sri Lanka. *Trop. Med. Int. Health*, 1999, vol. 4, p. 266–273.
18. EDDLESTON, M., et al. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart*, 2000, vol. 83, p. 301–306.
19. EISNER, T., et al. Firefly "femmes fatales" acquire defensive steroids (lucibufagins) from their firefly prey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, p. 9723–9728.
20. EISNER, T., et al. Lucibufagins: Defensive steroids from the fireflies *Photinus ignitus* and *P. marginellus* (Coleoptera: Lampyridae). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, vol. 75, p. 905–908.
21. ERJAVEC, F. – ADAMIC, S. Cardiotonic and active transport-inhibiting action of some cardiotonic glycosides and ivorine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1965, vol. 155, p. 251–261.
22. FORREST, AB. – HAWLEY, JC. – MALONE, MH. Testing for circadian differences in lethality for intravenous ouabain in male mice. *J. Ethnopharmacol.*, 1993, vol. 39, p. 161–166.
23. FÖRSTER, W., et al. On the differential influence of acetylation of steroidal architecture and sugar molecules upon the oral toxicity of cardiac glycosides. (Article in German) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1966, vol. 159, p. 1–7.
24. FÖRSTER, W. – SZIEGOLEIT, W. – GUHLKE, I. Comparative study of some extracardiac effects of cardiac glycosides. (Article in German). *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1965, vol. 155, p. 165–182.
25. FÖRSTER, W. – SZIEGOLEIT, W. On the acute and subacute toxicity of convallatoxin in comparison with convallatoxin and G strophanthin. (Article in German). *Acta Biol. Med. Ger.*, 1964, vol. 12, p. 434–442.
26. GALE, FD., et al. Diagnosis of oleander poisoning in livestock. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1996, vol. 8, p. 358–364.
27. GRAEBNER, R. – GEISEL, B. Pharmacological effect of substituted helveticoside and helveticosol derivatives with special reference to cyclopentanonehelveticoside and light-induced transformation products of strophanthidine. (Article in German). *Arzneimittelforschung*, 1972, vol. 22, p. 1854–1864.
28. GATSURA, VV. – BANDURINA, LA. Modified strophanthin sensitivity under the effect of drugs influencing the efferent innervation of the heart. (Article in Russian). *Farmakol. Toksikol.*, 1965, vol. 28, p. 46–48.
29. HANÁK, P. Světluška loví světlušky aneb Boj o lucibufagin. *Vesmír*, 2007, vol. 86, p. 272.
30. HANSTEEN, V., et al. Acute, massive poisoning with digitoxin: report of seven cases and discussion of treatment. *Clin. Toxicol.*, 1981, vol. 18, p. 679–692.
31. HIPSZ, M. – KOWALSKI, J. – STRZELECKA, H. Cardenolide glycosides of *Convallaria majalis*. II. Assay of convallatoxin and locundioside. (Article in Polish). *Acta Pol. Pharm.*, 1975, vol. 32, p. 695–701.
32. HRDINA, V. – HRDINA, R. – JAHODÁŘ, L. – MARTINEC, Z. – MĚRKA V. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha, Galén, 2004. 302 s.
33. HUTCHINSON, DA., et al. Dietary sequestration of defensive steroids in nuchal glands of the Asian snake *Rhabdophis tigrinus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, p. 2265–2270.
34. CHEN, KK. – HENDERSON, FG. Cardiac activity of apocynaceous glycosides and aglycones. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1962, vol. 140, p. 8–19.
35. CHEN, KK. – HENDERSON, FG. Comparative activity of bufadienolides. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, vol. 3, p. 111–127.
36. CHEN, KK. – HENDERSON, FG. Pharmacology of sixty-four cardiac glycosides and aglycones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, vol. 111, p. 365–383.
37. CHEYMOL, J. – BOURILLET, F. – ROCH-ARVEILLER,

- M. Does the term "toxin" still have a precise meaning? (Article in Germany) *Toxicon*, 1970, vol. 8, p. 85–88.
38. KARTNIG, T. Qualitative and quantitative determination of Strophantus glycosides. (Article in German). *Planta Med.*, 1971, Suppl 4, p. 147–152.
39. KLUPP, H. Quantitative comparison of the positively inotropic and of the toxic effect of several cardiac glycosides. (Article in German). *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1966, vol. 252, p. 314–331.
40. KNIGHT, M., et al. Firefly toxicosis in lizards. *J. Chem. Ecol.*, 1999, vol. 25, p. 1981–1986.
41. KOORBANALLY, NA., et al. Bufadienolides from *Drimys robusta* and *Urginea epigea* (Hyacinthaceae). *Phytochemistry*, 2004, vol. 65, p. 3069–3073.
42. LANGFORD, SD. – BOOR, PJ. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*, 1996, vol. 109, p. 1–13.
43. LAZAREVA, DN. Effect of methyluracil on the sensitivity of animals to cardiac glycosides and on the coronary blood flow. (Article in Russian). *Farmakol Toksikol.*, 1975, vol. 38, p. 311–313.
44. LI, ZH., et al. Cardiac glycosides from *Erysimum cheiranthoides*. *Phytochemistry*, 1998, vol. 49, p. 1801–1803.
45. LORENZ, D. – STOECKERT, I. The native cardiac glycosides of *Convallaria majalis*. II. Pharmacology. (Article in German). *Arzneimittelforschung*, 1958, vol. 8, p. 557–564.
46. LORKE, D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol.*, 1983, vol. 54, p. 275–287.
47. MENG, Y., et al. Ecdysteroids and bufadienolides from *Helleborus torquatus* (Ranunculaceae). *Phytochemistry*, 2001, vol. 57, p. 401–407.
48. MĚRKA, V. Možnost náhrady strofantových semen glykosidy. *Voj. zdrav. Listy*, 1953, roč. 22, č. 12, s. 558–559.
49. MĚRKA, V. Nová léčivá rostlina. *Živa*, 1954, roč. 2, č. 2, s. 50.
50. MORISHITA, S., et al. Pharmacological studies of cinobufagin, in comparison with digitoxin. (Article in Japanese). *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1985, vol. 86, p. 269–292.
51. OMINO, EA. – KOKWARO, JO. Ethnobotany of Apocynaceae species in Kenya. *J. Ethnopharmacol.*, 1993, vol. 40, p. 167–180.
52. OWEIS, S., et al. Cardiac glycoside down regulates NHE3 activity and expression in LLC-PK1 cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2006, vol. 290, p. 997–1008.
53. PATNAIK, GK. – DHAWAN, BN. Pharmacological investigations on asclepin—a new cardenolide from *Asclepius curassavica*. Part I: Cardiotonic activity and acute toxicity. *Arzneimittelforschung*, 1978, vol. 28, p. 1095–1099.
54. PATOČKA, J. Upas – strom se špatnou pověstí. *Vesmír*, 2006, roč. 85, s. 446.
55. PARSONS, JA. A digitalis-like toxin in the monarch butterfly, a *Danaus plexippus* L. *J. Physiol.*, 1965, vol. 178, p. 290–304.
56. PHILIPPE, G. – ANGENOT, L. Recent developments in the field of arrow and dart poisons. *J. Ethnopharmacol.*, 2005, vol. 100, p. 85–91.
57. PIETSCH, J., et al. A non-fatal oleander poisoning. *Int. J. Legal. Med.*, 2005, vol. 119, p. 236–240.
58. RAYMOND-HAMET N. Toxicity of orally administered bufotalin. (Article in French) *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1958, vol. 152, p. 571–574.
59. ROBINSON, JA. – LING, HW. Blowpipe dart poison from Borneo. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1953, vol. 8, p. 79–82.
60. SELIGMANN, CG. On the physiological action of the Kenyah dart poison ipoh, and its active principle antiarin. *J. Physiol.*, 1903, vol. 29, p. 39–57.
61. SCHALLER, F. – KREIS, W. Cardenolide genin pattern in *Isoplexis* plants and shoot cultures. *Planta Med.*, 2006, vol. 72, p. 1149–1156.
62. SLIFMAN, NR. – OBERMEYER, WR. – ALOI, BK. Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis lanata*. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 339, p. 806–811.
63. STOLL, A. The cardiotonic substances of *Scilla maritima* L. *Experientia*, 1954, vol. 10, p. 282–297.
64. TAYLOR, DAH. A blowpipe dart poison from North Borneo. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1953, vol. 8, p. 237.
65. TOKARNIA, CH. – DOBEREINER, J. – PEIXOTO, PV. Poisonous plants affecting livestock in Brazil. *Toxicon*, 2002, vol. 40, p. 1635–1660.
66. VOGEL, G. – KLUGE, E. Comparative studies on the diuretic action of some steroids with cardiac action. (Article in German). *Arzneimittelforschung*, 1961, vol. 11, p. 848–850.
67. VOGEL, G. – TEMME, I. – GRUNDEI, J. Comparative studies of reaction differences in guinea pigs, cats and dwarf pigs to convallatoxin, digoxin and digitoxin. (Article in German). *Arzneimittelforschung*, 1970, vol. 20, p. 229–233.
68. WADE, OL. Digoxin 1785–1985. I. Two hundred years of digitalis. *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 1986, vol. 11, p. 3–9.
69. WAGNER, H. – HABERMEIER, H. – SCHULTEN, HR. The heart glycosides of the arrow poison of *Lophopetalum toxicum*. *Helv. Chim. Acta*, 1984, vol. 67, p. 54–64.
70. WINKLER, C. – WICHTL, M. Neue Cardenolide aus *Adonis vernalis*. *Planta Med.*, 1986, vol. 52, p. 68–70.
71. YOSHIDA, S. – KAMANO, Y. – SAKAI, T. Studies on the surface anesthetic activity of bufadienolides isolated from ch'an su. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1976, vol. 24, p. 1714–1717.
72. ZISKIND, B. – HALIOUA, B. Contribution of Ancient Egypt to cardiovascular medicine. *Arch. Mal. Coeur Vaiss*, 2004, vol. 97, p. 370–374.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Jihočeská univerzita
Zdravotně sociální fakulta
Katedra radiologie a toxikologie
Matice školské 17
370 01 České Budějovice
e-mail: prof.patocka@gmail.com

Do redakce došlo 31. 1. 2008