กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

Cardiac glycosides

รหัส : 3002-1-000-001-03-2568 **จำนวนหน่วยกิต** : 2.5 หน่วยกิต
ผู้แต่ง : ดร.ภญ.ดวงเพ็ญ ปัทมดิลก
ผู้รับผิดชอบบทความ : ดร.ภญ.ดวงเพ็ญ ปัทมดิลก **อีเมล** duangpen.p@dmsc.mail.go.th
สถานที่ทำงาน : สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
วันที่รับรอง : 11 มีนาคม 2568 **วันที่หมดอายุ** : 10 มีนาคม 2569 **จำนวนหน้า** : 6 หน้า
คำสำคัญ : cardiac glycosides, สารทุติยภูมิ

วัตถุประสงค์

เพื่อให้ผู้อ่านได้รับความรู้เกี่ยวกับสารทุติยภูมิกลุ่ม cardiac glycosides

บทนำ

Cardiac glycosides หรือ cardiotonic glycosides หรือ cardioactive glycosides เป็นกลุ่มของสารทุติยภูมิ (secondary metabolite) ซึ่งพบในพืชและยังพบได้ใน venom ของต่อมน้ำลายและผิวหนังของคางคกหลายสปีชีส์ มีการใช้ประโยชน์จากพืชที่มี cardiac glycosides มาตั้งแต่ก่อนคริสตกาล เช่น ทำลูกธนูอาบยาพิษ ยาทำให้แท้ง เป็นยารักษาโรคหัวใจ ยาช่วยอาเจียน ยาขับปัสสาวะ [1] ยาแผนปัจจุบันที่เป็นที่รู้จักกันดี คือ lanoxin® มีตัวยา digoxin เป็นสารกลุ่ม cardiac glycosides ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565 จัดอยู่ในกลุ่ม positive inotropic drugs ช่วยเพิ่มการบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจ เพิ่มการบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วย advanced heart failure ที่เคยใช้ β-blocker มาก่อน ใช้ทดแทนหรือเสริม dopamine หรือ dobutamine ใน advanced heart failure และมีข้อบ่งใช้ภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะแบบ atrial fibrillation, atrial flutter และ supraventricular tachycardia

Cardiac glycosides

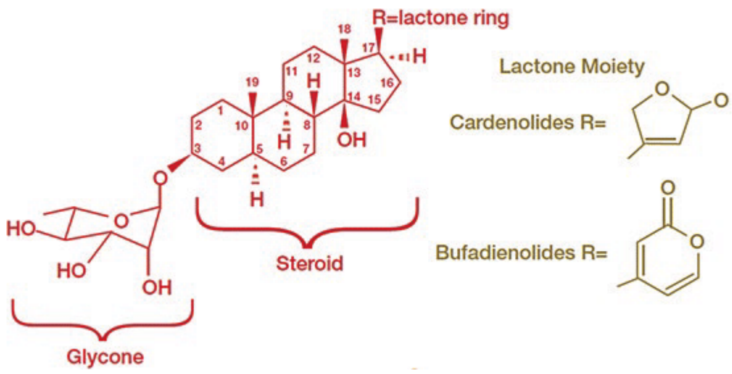
โครงสร้างทางเคมีของ cardiac glycosides [1]

Cardiac glycosides เป็น glycoside จึงมีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย 2 ส่วน คือ aglycone และ glycone ดัง**รูปที่ 1**

ส่วน aglycone ประกอบด้วย steroid nucleus และ lactone ring ชนิดไม่อิ่มตัว (unsaturated lactone ring) โดย lactone ring จะต่อกับ steroid nucleus ที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่ง 17 ของ steroid nucleus ส่วน aglycone นี้เป็นส่วนที่แสดงผลต่อหัวใจ (cardiac activity)

ส่วน glycone (น้ำตาล) จะต่อกับหมู่ hydroxyl ที่ต่อกับอะตอมคาร์บอนตำแหน่ง 3 ของ steroid nucleus อาจเป็นน้ำตาล hexose เช่น glucose หรือ deoxysugar เช่น digitoxose ส่วนของน้ำตาลไม่ได้มี

ผลโดยตรงในการแสดงฤทธิ์ต่อหัวใจ แต่ช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ (potency, toxicity) โดยมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cardiac glycosides การละลาย การดูดซึม การซึมผ่านเมมเบรน การขนส่งของสารกลุ่มนี้



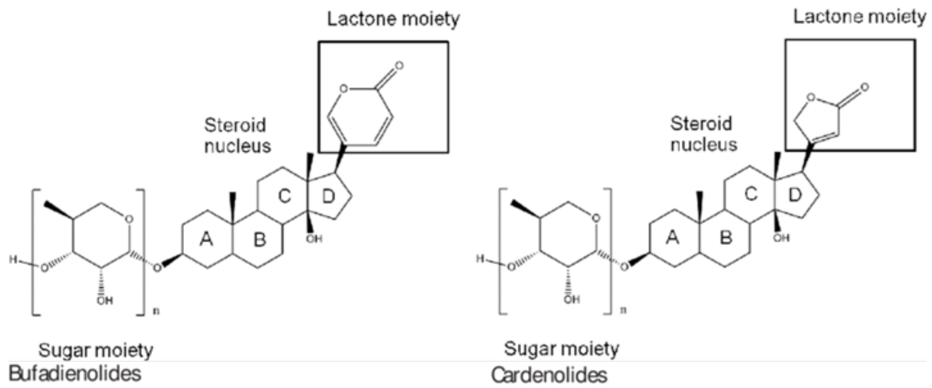
รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ cardiac glycosides [1]

ประเภทของ cardiac glycosides

สามารถจำแนก cardiac glycosides โดยอาศัยลักษณะของ lactone ring ที่เป็นส่วนประกอบของ aglycone ในโครงสร้าง โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. cardenolides คือ cardiac glycosides ที่มี α,β-unsaturated γ-lactone ring (5-membered unsaturated lactone ring) เป็นส่วนประกอบ
2. bufadienolides คือ cardiac glycosides ที่มี diene-δ-lactone ring (6-membered unsaturated lactone ring) เป็นส่วนประกอบ

ดัง**รูปที่ 2**



รูปที่ 2 ประเภทของ cardiac glycosides จำแนกตามลักษณะของ lactone ring [2]

วิถีชีวสังเคราะห์ของ cardiac glycosides

Cardiac glycosides มีโครงสร้างหลักเป็น steroid nucleus ชีวสังเคราะห์ของสารกลุ่มนี้จึงผ่านวิถีที่เรียกว่า mevalonate pathway

Biological origin ของ cardiac glycosides [3]

Cardiac glycosides เป็นกลุ่มของสารทุติยภูมิที่พบได้ทั้งในพืชและสัตว์ โดยในพืชพบ cardiac glycosides ทั้ง cardenolides และ bufadienolides ส่วนในสัตว์จะพบเฉพาะ bufadienolide เท่านั้น

1. **cardenolides ที่พบในพืช**

วงศ์ของพืชที่พบ เช่น Apocynaceae, Asclepiadaceae, Brassicaceae, Leguminosae, Malvaceae, Scrophulariaceae, Solanaceae, Asparagaceae ตัวอย่างสารที่พบ เช่น

- digoxin, digitoxin จาก *Digitalis purpurea* L., *Digitalis lanata* Ehrh. วงศ์ Scrophulariaceae
- oleandrin พบใน *Nerium oleander* L. (ยี่โถ) วงศ์ Apocynaceae
- neriifolin พบใน *Cerbera manghas* L. (ตีนเป็ดทราย) *Cerbera odollam* Gaertn. (ตีนเป็ดทะเล) *Thevetia peruviana* L. (รำเพย) วงศ์ Apocynaceae
- cerberin พบใน *Cerbera manghas* L. วงศ์ Apocynaceae
- ouabain หรือ G-strophanthin พบใน *Strophanthus gratus* (Wall. ex Hook.) Baill. (หอมปีนัง) วงศ์ Apocynaceae
- thevetin พบใน *Thevetia peruviana* L. วงศ์ Apocynaceae
- convallatoxin พบใน *Convallaria majalis* (lilly of the valley) วงศ์ Asparagaceae

2. **bufudienolides ที่พบในพืช**

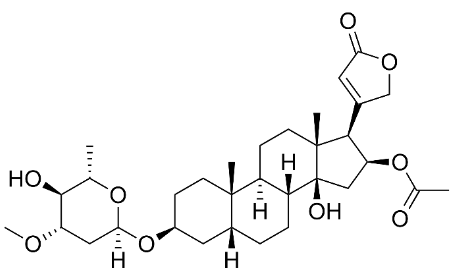
วงศ์หลักๆ ของพืชที่พบ เช่น Crassulaceae, Iridaceae, Liliaceae/Hyacinthaceae, Melianthaceae, Ranunculaceae, Santalaceae ตัวอย่างสารที่พบ เช่น

- proscillaridin A, scillaren A, scilliroside, gammabufotalin, scillirodin จาก red squill *Urginea maritima* (L.) Baker

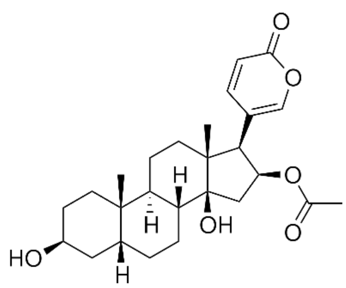
3. **bufudienolides ที่พบในสัตว์**

จากต่อมน้ำลายและผิวหนังของคางคกหลายสปีชีส์ เช่น

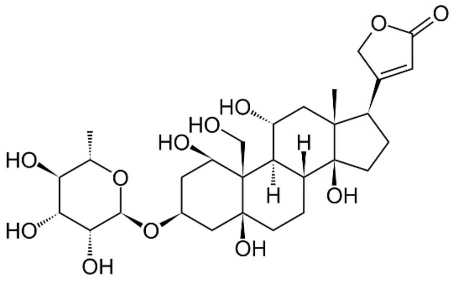
- gamabufagin จาก *Bufo japonicus*
- bufotalin, bufotalinin, bufotanidin จาก *Bufo vulgaris*
- bufalin, aerobufagin, marinobufagin จาก *Rhinella marina*



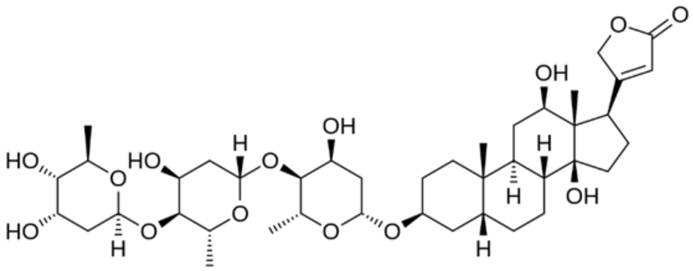
oleandrin



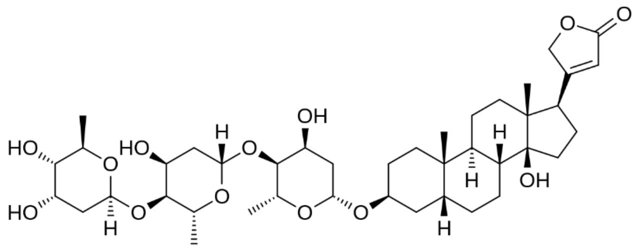
bufalin



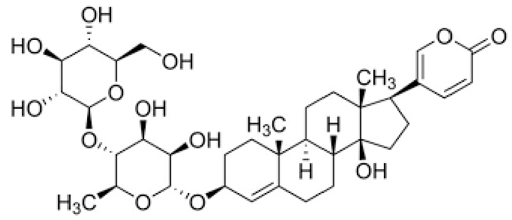
ouabain (G-strophanthin)



digoxin



digitoxin



scillaren A

รูปที่ 3 ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารกลุ่ม cardiac glycosides

การตรวจสอบสารกลุ่ม cardiac glycosides เบื้องต้น [4]

เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีของ cardiac glycosides ประกอบด้วย 3 ส่วนหลักๆ คือ steroid nucleus, lactone ring และน้ำตาล ดังนั้น การตรวจสอบเบื้องต้นสำหรับสารกลุ่มนี้จะเป็นการตรวจสอบโดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีที่จำเพาะกับโครงสร้างแต่ละส่วน

1. **การตรวจสอบ steroid nucleus**
   - **Libermann-Burchard test** นำสารสกัดสมุนไพรมาระเหยแห้ง จากนั้นละลายกลับด้วย acetic anhydride จากนั้นค่อยๆ หยด sulfuric acid ลงไปตามผนังหลอดทดลอง สารละลายจะแยกเป็น 2 ชั้น จะปรากฏวงแหวนสีน้ำตาลแดงตรงบริเวณรอยต่อของสารละลายและสารละลายชั้นบนเป็นสีเขียวน้ำเงิน
2. **การตรวจสอบ unsaturated lactone ring**
   - **Kedde's test** นำสารสกัดสมุนไพรมาระเหยแห้ง จากนั้นละลายกลับด้วยเมทานอล ปริมาตร 1-2 มิลลิลิตร แล้วเติมสารละลาย 5% potassium hydroxide ในเมทานอล ปริมาตร 1-2 มิลลิลิตร และหยดสารละลาย 2% 3,5-dinitrobenzoic acid ในเมทานอล จำนวน 3-4 หยด จะปรากฏสารละลายสีม่วงและจะค่อยๆ จางหายไป
   - **Raymond's test** นำสารสกัดสมุนไพรมาเติมสารละลาย 50%เอทานอล จำนวน 2-3 มิลลิลิตร สารละลาย 0.1% m-dinitrobenzene ในเอทานอล จากนั้นเติมสารละลาย 20% sodium hydroxide จำนวน 2-3 หยด จะปรากฏสีม่วง

- **Legal test** นำสารสกัดสมุนไพร มาเติม pyridine ปริมาตร 1-2 มิลลิลิตร แล้วหยด sodium nitroprusside จำนวน 2 หยด ตามด้วยสารละลาย 20% sodium hydroxide จะปรากฏสีแดงเข้ม
- **Baljet test** (ตรวจสอบ deoxysugar/cardenolides) นำสารสกัดสมุนไพร ปริมาตร 2 มิลลิลิตร มาเติม Baljet's reagent จำนวน 1 หยด จะปรากฏสารละลายสีส้มเหลือง (Baljet's reagent เตรียมโดยผสมสารละลาย 1% picric acid ปริมาตร 95 มิลลิลิตร กับสารละลาย 10% sodium hydroxide ปริมาตร 5 มิลลิลิตร)

3. **การตรวจสอบ sugar**
   - **Keller-Killiani test** โดยนำสารสกัดสมุนไพร ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดทดลอง แล้วนำมาเติม glacial acetic acid ปริมาตร 1.5 มิลลิลิตร ตามด้วยสารละลาย 5% ferric chloride จำนวน 1 หยด และหยด sulfuric acid ลงไปตามผนังหลอดทดลอง จะปรากฏสารละลายสีน้ำเงินในชั้นของ acetic acid
   - **Xanthydrol test** นำสารสกัดสมุนไพรมาเติมสารละลาย 0.1-5% xanthydrol ใน glacial acetic acid ที่เติม 1%hydrochloric acid ลงไปด้วย นำไปให้ความร้อน จะปรากฏสีแดง

ความสำคัญของสารกลุ่ม cardiac glycosides

1. ยารักษาโรค ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อหัวใจและระบบการไหลเวียนเลือด

2. พืชพิษ พืชที่มักถูกจัดกลุ่มเป็นพืชพิษเนื่องจากมีสารก่อให้เกิดพิษตั้งแต่พิษไม่รุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งสารที่ก่อให้เกิดพิษในพืชมีหลายกลุ่ม แต่กลุ่มหนึ่งที่พบได้บ่อยและก่อให้เกิดพิษร้ายแรงคือ cardiac glycosides ตัวอย่างพืชที่มีสารก่อพิษในกลุ่มนี้ เช่น *Thevetia peruviana* L., *Adenium obesum* Roem. & Schult. (ชวนชม) [5]

3. ศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาชนิดใหม่ๆ โดย เช่น ยาต้านมะเร็ง ยาต้านเชื้อไวรัส [6]

การศึกษาทางคลินิกของ cardiac glycosides สำหรับการต้านมะเร็ง

Cardiac glycosides หลายชนิดอยู่ระหว่างการศึกษาทางคลินิกในการต้านมะเร็ง บทความฉบับนี้ขอยกตัวอย่างเพียง 2 ชนิดเท่านั้น คือ Avirzel และ PBI-05204

Avirzel เป็นสารสกัดจาก *Nerium oleander* L. ที่มี cardiac glycosides 2 ชนิด คือ oleandrin และ oleandrigenin จากการศึกษาทางคลินิก phase I ได้มีการประเมินในผู้ป่วย advanced solid refractory tumors จำนวน 18 ราย พบว่า tolerated ที่ daily dose ในขนาด <1.2 ml/m^2 ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ การปวดบริเวณที่ฉีด (78%) นอกนั้นก็ fatigue, dyspnea, nausea และได้มีการประเมินผลเมื่อใช้ร่วม (combination) กับ carboplatin และ docetaxel ในการศึกษา phase I ในผู้ป่วย NSCLC [7-8]

PBI-05204 เป็นสารสกัดจาก *Nerium oleander* L. มีการศึกษาทางคลินิก phase I ในผู้ป่วย advanced solid malignancy พบว่า tolerated ที่ dose ในขนาด <10.2 ml/day มีความพิษต่อหัวใจในระดับน้อยมาก ผู้ป่วย 7 คน จาก 45 คน ที่ได้รับ PBI-05204 มีอาการของโรคคงที่นานกว่า 4 เดือน [7-8]

เอกสารอ้างอิง

1. Siti-Syarifah MM, Yunos N. Therapeutic potential of cardiac glycoside against cancer. In: Akhtar MS, Swamy MK, editors. Anticancer plants: natural product and

biotechnological implements. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2018. P 67-81. doi: 10.1007/978-981-10-8064-7_4.

2. Pongrakananon V. Anticancer properties of cardiac glycosides. In: Rangel L, editor. Cancer treatment-conventional and innovative approaches. Publisher: Intech; 2013. P 65-88. doi: 10.5772/55381.
3. Botelho AFM, Pierezan F, Soto-Blanco B, Melo MM. A review of cardiac glycosides: structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. Toxicon. 2019; 158: 63-68.
4. Shaikh JR, Patil MK. Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: an overview. International Journal of Chemical Studies. 2020; 80(2): 603-608.
5. สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. คู่มือฐานข้อมูล พืชพิษ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์การศาสนา; 2548.
6. Reddy D, Kumavath R, Barh D, Azevedo V, Ghosh P. Anticancer and antiviral properties of cardiac glycosides: a review to explore the mechanism of actions. Molecules. 2020, 25(16): 3596. doi: 10.3390/molecules25163596.
7. Kamavath R, Paul S, Pavithran H, Paul MK, Ghosh P, Barh D, Azevedo V. Emergence of Cardiac glycosides as potential drugs: Current and future scope for cancer therapeutics. Biomolecules. 2021, 11: 1275. doi:10.3390/biom11091275.