

ЧАО «Фармацевтическая фабрика «Виола»

Модуль 2.5.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

**о клинических испытаниях и медицинском применении
валерианы, боярышника, пустырника и мяты – действующих веществ
препарата Кардиовиол, капли оральные**

2.5.1. Введение

Препарат *Кардиовиол, капли оральные* содержит настойку валерианы 30%, настойку боярышника 30%, настойку пустырника 30% и настойку мяты перечной 10%.

Фармакологическая активность препарата обусловлена действием входящих в него активных ингредиентов.

Препараты валерианы уменьшают рефлекторную возбудимость, усиливают тормозные процессы в ЦНС и, таким образом, оказывают седативное действие, улучшают засыпание и повышают качество сна. Основным механизмом действия валерианы является потенцирование ГАМК-эргической медиации (с прямым действием на ГАМК-рецепторы и ингибированием обратного захвата ГАМК).

Препараты боярышника обладают кардиотоническим действием, усиливая сокращения миокарда, они одновременно уменьшают его возбудимость и нормализуют сердечный ритм. Тритерпеновые кислоты, входящие в состав плодов растения, усиливают кровообращение, расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга, улучшая снабжение кислородом сердечной мышцы и нейронов головного мозга.

Боярышник применяется как седативное, понижающее возбудимость нервной системы и улучшающее сон средство. Снижает уровень холестерина в крови, поэтому назначается при атеросклерозе. Боярышник понижает артериальное давление и улучшает коронарное кровообращение, используется при гипертонической болезни, стенокардии, миокардитах, сердечно-сосудистой недостаточности I-II степени, в климактерическом периоде. Цветки и плоды растения понижают проницаемость сосудов и капилляров. Боярышник оказывает также слабое мочегонное действие.

Пустырник проявляет выраженные седативные свойства, может оказывать положительный эффект при малых эпилептических припадках; обладает гипотензивным и спазмолитическим действием (благодаря, в частности, действию флавоноидов, иридоидов), кардиотоническими свойствами, являясь синергистом сердечных гликозидов, антиатеросклеротической активностью (за счет тритерпенов), улучшает пищеварение и оказывает желчегонный эффект (за счет горечей, флавоноидов).

Благодаря комплексу БАВ мята перечная обладает широким спектром фармакологической активности: успокаивающими, спазмолитическими, желчегонными, антисептическими и болеутоляющими свойствами, а также

оказывает рефлекторное коронарорасширяющее действие. За счет местно-раздражающего эффекта и стимулирующего влияния на периферические нейрорецепторы кожи и слизистых оболочек БАВ мяты усиливают капиллярное кровообращение и перистальтику кишечника. Благодаря наличию ментола листья мяты обладают антисептическими свойствами. Антимикробные свойства мяты распространяются на все виды патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. Сравнительно недавно у мяты обнаружено слабое гипотензивное действие.

Таким образом, препарат Кардиовиол, капли оральные, может применяться в терапии сердечно-сосудистой недостаточности, а также в качестве успокаивающего и мягкого спазмолитического средства.

2.5.2. Обзор по фармакокинетике

Литературные данные биофармацевтических исследований при разработке оптимального состава заявляемого препарата, содержащего экстракты валерианы, боярышника, пустырника и мяты, отсутствуют.

Биофармацевтические исследования в современной технологии лекарственных форм служат научной основой поиска, создания, исследования и изготовления высокоэффективных лекарственных препаратов. Целью биофармацевтических исследований, осуществляемых, как правило, на этапе разработки готовой лекарственной формы препарата, является изучение вспомогательных фармацевтических веществ на показатели терапевтической эффективности препарата, что в итоге позволяет определить ее оптимальный вид и состав.

Результаты биофармацевтических исследований являются интеллектуальной собственностью и авторским правом разработчика готового лекарственного средства, так как они во многом определяют терапевтическую эффективность и переносимость препарата, и, следовательно, его успешность на фармацевтическом рынке.

Данные, касающиеся фармакокинетики препарата Кардиовиол в доступной литературе отсутствуют. Имеются сведения, касающиеся фармакокинетических параметров некоторых химических компонентов действующих веществ, входящих в состав препарата.

Так, Anderson G.D. и соавт. проведено определение фармакокинетики валериановой кислоты в группе пожилых женщин, принимавших экстракт валерианы однократно или в течение 2-х недель. Установлено, что максимальная концентрация валериановой кислоты в крови (C_{max}) при однократном приеме составляет $3,3 \pm 2,3$ нг/мл, при длительном – $3,3 \pm 2,6$ нг/мл; время максимального нахождения в крови (T_{max}) при однократном приеме – $1,7 \pm 0,9$ ч, при длительном – $1,8 \pm 1,3$ ч; период полувыведения ($T_{1/2}$) при однократном приеме составляет $1,02 \pm 0,35$ ч, при длительном приеме – $1,21 \pm 0,59$; площадь под кривой (AUC) при однократном приеме составляет $6,54 \pm 2,97$ г/л·ч, при длительном приеме – $6,35 \pm 2,64$ г/л·ч; клиренс при однократном приеме составляет 316 ± 216 л/ч, при длительном приема – 288 ± 104 л/ч (табл. 1).

Summary of pharmacokinetic parameters of valerenic acid, mean \pm standard deviation (range)

	Singe dose valerian	Multiple dose valerian
C_{max} (ng/mL)	3.3 \pm 2.3 (0.7–9.4)	3.3 \pm 2.6 ^b (1.0–11.2)
T_{max} (h)	1.7 \pm 0.9 (0.5–4.0)	1.8 \pm 1.3 ^b (0.5–4.0)
$T_{1/2}$ (h)	1.02 \pm 0.35 (0.47–1.7)	1.21 \pm 0.59 ^b (0.47–2.7)
AUC (μ g/L·h)	6.54 \pm 2.97 (1.61–13.63)	6.35 \pm 2.64 ^b (3.63–13.76)
Cl/F (L/h) ^a	316 \pm 216 (163–994)	288 \pm 104 ^b (116–511)
Cl/F (L/h·kg) ^a	4.4 \pm 2.3 (2.1–11.4)	4.1 \pm 1.1 ^b (2.6–6.1)

^a Valerenic acid = 1.6 mg in the 300 mg valerian dose.

^b Not statistically significant, $p > 0.05$ using paired t -test.

Таким образом, фармакокинетические параметры валериановой кислоты свидетельствуют, что как однократный, так и длительный прием экстракта валериана имеют практически одинаковые значения.

Dopovan J.L. и соав. в открытом перекрестном исследовании с участием добровольцев установили, что, препараты валерианы не взаимодействуют с ферментными системами CYP 3A4 и CYP 2D6, что выгодно отличает препараты валерианы от синтетических аналогов, входящих в данную фармакотерапевтическую группу.

Tankanow R. и соавт. в рандомизированном, перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев установлено, что боярышник при одновременном применении с дигоксином не влияет на фармакокинетические параметры последнего, что свидетельствует о безопасности совместного применения экстракта боярышника и дигоксина.

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах показали, что масло мяты при пероральном приеме метаболизируется в печени с образованием глюкуронида ментола и экскретируется в основном почками.

У пациентов с илеостомой экскреция ментола была понижена на 50%.

Экскреция ментола и его метаболитов исследована на здоровых добровольцах, которые применяли масло мяты перечной перорально в дозе 0,6 мл. Пик концентрации ментола наблюдался через 3 ч после приема препарата, после чего его концентрация в крови быстро уменьшалась. В моче низкие концентрации ментола сохранялись в течение 9 ч после приема препарата.

2.5.3. Обзор по клинической фармакологии

Корневища и корни валерианы содержат до 3-3,5% эфирного масла, изовалериановую кислоту, борнил-изовалерианат, борнеол, борнеоловые эфиры муравьиной, масляной и уксусной кислот, пинены, сесквитерпены, спирты, а также ряд алкалоидов (хатенин, валерин), гликозидные соединения (валерозиды), дубильные вещества, смолы, некоторые кетоны и органические кислоты (пальмитиновая, стеариновая, уксусная, яблочная и др.).

Фармакологическая активность корневищ с корнями валерианы (*Valeriana officinalis*) обусловлено комплексом содержащихся в ней действующих веществ. Препараты валерианы уменьшают рефлекторную возбудимость, усиливают тормозные процессы в центральной нервной системе и, таким образом, оказывают седативное действие, улучшают засыпание и повышают качество сна. Основным механизмом действия валерианы является потенцирование ГАМК-ергической медиации (с прямым действием на ГАМК-рецепторы и ингибированием обратного захвата ГАМК).

Валериана регулирует деятельность сердца, действуя опосредованно через ЦНС и непосредственно на мышцу и проводящую систему сердца, улучшает коронарное кровообращение. Препараты валерианы и многочисленные сборы, в состав которых входит ее сырье, применяются при неврозах сердца, хроническом нарушении коронарного кровообращения, болях в области сердца, атеросклерозе, гипертонической болезни, сердцебиении, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, остром миокардите, сопровождающемся бессонницей и др.

В состав плодов боярышника входят сахара (от 4 до 11 %), жирные кислоты, дубильные вещества, пектины, фитостерины, винная и лимонная кислоты, флавоноиды (кверцетин, кемпферол, апигенин, гербацетин, 3-метоксигербацетин) гликозиды (орлентин, витексин, сапонаретин), биозид протоцианидина, фенолкарбоновые и тритерпеновые (урсоловая, олеаноловая и кратеговая) кислоты, ацетилхолин, триметилхолин, жирное масло, 6-ситостерин, витамины С (до 90 мг), Е (2 мг), Р, бета-каротин (до 14 мг), холин, микро- и макроэлементы и другие биологически активные вещества.

В цветках боярышников содержатся флавоноиды (гиперозид, кверцетин, кверцитрин), кофейная, хлорогеновая кислоты, холин, ацетилхолин, триметилхолин и эфирные масла (до 0,16 %). Семена содержат гликозид амигдалин и жирные масла.

Препараты боярышника обладают кардиотоническим действием, усиливая сокращения миокарда, они одновременно уменьшают его возбудимость и нормализуют сердечный ритм. Тритерпеновые кислоты, входящие в состав плодов растения, усиливают кровообращение, расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга, улучшая снабжение кислородом сердечной мышцы и нейронов головного мозга.

Боярышник применяется как седативное, понижающее возбудимость нервной системы и улучшающее сон средство. Снижает уровень холестерина в крови, поэтому назначается при атеросклерозе. Боярышник понижает артериальное давление и улучшает коронарное кровообращение, используется при гипертонической болезни, стенокардии, миокардитах, сердечно-сосудистой недостаточности I–II степени, в климактерическом периоде. Цветки и плоды растения понижают проницаемость сосудов и капилляров. Цветки действуют сильнее плодов. Плоды в свежем виде можно употреблять в пищу. Боярышник оказывает также слабое мочегонное действие.

БАВ пустырника представлены комплексом флавоноидов, иридоидов, алкалоидов. В траве пустырника идентифицированы флавоноиды: гиперозид, кверцитрин, квинквелозид, рутин, кверцетин, космосин, изокверцитрин, 7-глюкозид кверцетина (кверцимеритрин), 5,4'-дигидрокси-7-метоксифлавонон; алкалоиды: леонуридин, леонуридин (в сумме 0,4%); протоалкалоид стахидрин; иридоиды: галиридозид, гарпагид, 8-ацетилгарпагид, аюгол, аюгозид. Также содержатся дитерпены (горечь марубин), фитол, тритерпен урсоловая кислота (0,3%), производные гидроксикоричных кислот, гликозид простых фенолов лавандулифолиозид, дубильные вещества, эфирное масло (0,003–0,09%), в состав которого входит лимонен, линалоол, кариофиллен, α -гумулен, α - и β -пинен; органические кислоты (в том числе в виде солей калия), сапонины, смолы, витамин С, токоферол (выявлен в румынской популяции) и каротиноиды. Иридоиды рассматривают как одни из основных действующих веществ травы пустырника.

Пустырник проявляет выраженные седативные свойства, может оказывать положительный эффект при малых эпилептических припадках; обладает гипотензивным и спазмолитическим действием (благодаря действию флавоноидов, иридоидов), кардиотоническими свойствами, являясь синергистом сердечных гликозидов, антиатеросклеротической активностью (за счет тритерпенов), улучшает пищеварение и оказывает желчегонный эффект (за счет горечей, флавоноидов).

В листьях мяты перечной (*Menthae Piperitae*) содержится не менее 2%

эфирного масла, состоящего из ментола и его эфиров, главным образом эфиров изовалериановой и уксусной кислот. Основу эфирного масла мяты перечной составляет ментол, α -пинен, лимонен, цинеол, дипептен, пулегон и др. терпеноиды. Кроме того, в листьях содержатся органические кислоты, дубильные вещества, флавоноиды, каротин, бетаин, гесперидин, микроэлементы (медь, марганец, стронций и др.) и другие химические соединения.

Благодаря комплексу БАВ мята перечная обладает широким спектром фармакологической активности: успокаивающими, спазмолитическими, желчегонными, антисептическими и болеутоляющими свойствами, а также оказывает рефлекторное коронарорасширяющее действие. За счет местно-раздражающего эффекта и стимулирующего влияния на периферические нейрорецепторы кожи и слизистых оболочек усиливают капиллярное кровообращение и перистальтику кишечника. Благодаря наличию ментола листья мяты обладают антисептическими свойствами. Антимикробные свойства распространяются на все виды патогенных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. Сравнительно недавно обнаружено слабое гипотензивное действие. В экспериментах на различных видах лабораторных животных установлено, что все перечисленные фармакологические свойства мяты перечной обусловлены основным действующим веществом растения – ментолом. Масло мяты перечной содержит около 50% ментола, 4-9% эфиров ментола с уксусной и валериановой кислотами и другими веществами.

2.5.4. Обзор по эффективности

Эффективность активных ингредиентов препарата Кардиовиол доказана в контролируемых и неконтролируемых клинических испытаниях.

Валериана

Объективным доказательством отнесения экстракта валерианы к мягким (умеренным) седативным (успокоительным) средствам являются результаты исследований энцефалограмм у добровольцев обоих полов, страдающих бессонницей и применяющих экстракт валерианы для ее купирования. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев выявлено, что экстракт валерианы в дозе 400 мг не оказывал влияния на объективные характеристики сна, но отмечена тенденция к сокращению времени засыпания.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 12 здоровых добровольцев, сравнивали снотворный эффект 1200 мг водного экстракта валерианы с диазепамом. Показано положительное влияние валерианы на быстроту засыпания и характеристики различных фаз сна. Так, абсолютная мощность в полосе частот тета увеличилась к 120 минуте после введения как диазепама, так и экстракта валерианы, в несколько меньшей степени увеличилась мощность также в соседних дельта и альфа1 частотах (табл. 1).

Absolute and relative power changes where ≥ 9 out of 12 subjects showed into the same direction as the mean change. + signs indicate in creases, - signs decreases of power in comparison to baseline.

	total	delta		theta		alpha 1		alpha 2		beta 1		beta 2		beta 3	
	power	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel
<i>Placebo*</i>															
120' F ₂ C ₂ RT	+	+		+				+		++	+				
RS	+	+	++	+		+		+	-			+			-
O ₂ T ₆ RT	+	+	++	+	+					+					-
RS		+		++	++	+	+								-
180' F ₂ C ₂ RT		+	+				-		+			--	--	--	--
RS		+	+		+					--	--	--	--	--	--
O ₂ T ₆ RT				+	-										
RS					-		+						+		+
<i>Diazepam</i>															
120' F ₂ C ₂ RT	-	-	--	+	--	+			+	++	++	++	++	++	++
RS	+		-	+						+	++	+	+	+	+
O ₂ T ₆ RT	-							-	-	+	+				
RS			+			-	--								
180' F ₂ C ₂ RT	-	-	-	--	-	-				++		++		+	++
RS	-	-	-	-	-	-	--	-		+		++		+	++
O ₂ T ₆ RT	--	--	--	-	+	-		-	-	++		+		+	+
RS	-	--	--	-	-	-				++		++		+	+
<i>Valeriana</i>															
120' F ₂ C ₂ RT		+		+	+	+	+			+		+		+	-
RS	+	+		++	++	+		+		+	-		-	+	--
O ₂ T ₆ RT		++		++	+	++						--			
RS	+	+	+	++	+	+		+	-			--			-
180' F ₂ C ₂ RT		-	++			-								--	-
RS		+	+		+					--	-	--	-	--	-
O ₂ T ₆ RT			+												
RS	-			-		-				+		-	+		++

* For the reason of comparability between drugs for placebo only the results from the main studies A and B are presented, while the placebo results from the additional comparison (valerian versus placebo) which was amended to study B are not included.

В то же время относительная мощность в бета-диапазоне частот была снижена. Эти эффекты были достаточно выражены в течение 180 минут после введения диазепама и экстракта валерианы, и около 40 минут после дополнительного потребления кофеина.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пожилых пациенток (средний возраст – 61,6 года) установлен мягкий успокаивающий эффект экстракта валерианы, который, возможно, улучшает качество сна при определенных условиях. Так, данные энцефалограммы показали увеличение длинноволновых фаз сна (3-я и 4-я стадия), при одновременном уменьшении 1-й стадии.

Donath F. и соав. в двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании с участием 16 добровольцев с психофизиологической бессонницей выявили эффект 600 мг водно-спиртового сухого экстракта валерианы. Показано отсутствие выраженной и доказанной эффективности экстракта валерианы на глубину и фазы сна. С другой стороны, после 14 дней регулярного приема субъективное время ожидания сна значительно уменьшилось. Таким образом, валериана оказывает мягкий, отсроченный эффект, и ее использование может быть показано для улучшения состояния пациентов с хронической бессонницей, особенно в сочетании с нефармакологическими мерами. В то же время отмечено, что водно-спиртовой экстракт валерианы в дозе 600 мг (эквивалент 3 г травяной субстанции) не подходит для купирования острых реактивных расстройств сна. Авторами исследования отмечено крайне низкое число неблагоприятных эффектов в группе лечения валерианой (3 против 18 в группе плацебо).

Diaper A. и Hindmarch I. в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучали эффективность применения 300 и 600 мг водно-спиртового экстракта валерианы у пациентов в возрасте 50–64 года. Параметры энцефалограммы и некоторых других психометрических тестов в контрольной и опытной группах не отличались; установлена только тенденция к увеличению дремоты у группы, получавшей экстракт в высокой дозе.

Таким образом, экстракт валерианы в дозах от 600 до 1200 мг улучшает структуру сна с постепенным развертыванием эффекта при отсутствии общей седации. После однократного применения экстракт валерианы в большей степени улучшает субъективное восприятие сна, чем его объективные характеристики. Основным эффектом по лечению бессонницы экстрактом валерианы носит кумулятивный характер и наблюдается после 2–

4 нед ежедневного приема. Также вероятно, что валериана обладает более высоким эффектом в условиях наличия у пациентов объективных нарушений сна по сравнению со здоровыми добровольцами.

Принимая во внимание потенциальные седативные эффекты экстракта валерианы, выполнено несколько исследований его безопасности. В двойном слепом исследовании с участием 102 пациентов (средний возраст – 40 лет), не страдающих нарушениями сна, путем использования Венского теста (Vienna Determination Test), определяющего изменения координации, времени реакции и внимания, были изучены возможные утренние последствия вечернего приема 600 мг водно-спиртового экстракта валерианы в сравнении с 1 мг флуниотразепама и плацебо.

Субъективная оценка качества сна была основана на визуальном аналоговом методе. Результаты исследования показали, что в группе, получавшей валериану, отмечали сокращение времени реакции, изменений со стороны координации и внимания не наблюдалось. Переносимость экстракта валерианы была хорошей.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании авторы сравнивали психомоторный эффект и скорость психических реакций при приеме водно-спиртового экстракта валерианы, соответствующего 1,6 и 3,2 г растительного сырья, 0,25 мг триазолама и плацебо. Выявлено, что скорость выполнения тестовых задач, предусмотренных исследованием, никак не менялась после приема экстракта валерианы в обеих указанных дозах, в отличие от группы, которая принимала триазолам. Авторы констатировали отсутствие седирующего эффекта у экстракта валерианы в указанных дозах.

Нарушения сна являются серьезной проблемой для больных онкологическими заболеваниями. Подобными явлениями страдает от 23% до 61% таких больных. При применении синтетических снотворных препаратов могут развиваться побочные эффекты, что особенно нежелательно для данной категории больных. Barton D.L. и соавт. определили эффективность применения валерианы лекарственной в качестве снотворного у пациентов с онкологическими заболеваниями. В рандомизированном плацебо-контролируемом испытании (III фаза клинических исследований) приняло участие 227 пациентов. Основная группа больных получала капсулы, содержащие 450 мг валерианы 1 раз в день в течение 8 недель, контрольная группа – аналогично плацебо. Установлено, что качество сна в основной группе пациентов было значительно более высоким, по сравнению с группой

плацебо. Помимо улучшения сна, пациенты отмечали уменьшение усталости. Препарат переносился хорошо, побочные явления отсутствовали.

Еще одним заболеванием, для которого характерно нарушение сна, является синдром беспокойных ног, или синдром Экбома. В проспективном тройном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 37 больным с синдромом беспокойных ног для улучшения качества сна назначали валериану в дозе 800 мг в течение 8 недель, вторая группа, также насчитывающая 37 пациентов получала аналогичным образом плацебо. Полученные результаты свидетельствуют, что применение валерианы улучшало сон, а также значительно уменьшало сонливость в дневное время. Кроме того, авторами отмечено, что экстракт валерианы наряду с уменьшением сонливости в дневное время также значимо снижал симптомы синдрома беспокойных ног. Отмечена корреляция между уменьшением симптомов синдрома Экбома и улучшением качества сна у пациентов.

Таким образом, экстракт валерианы является хорошей альтернативой синтетическим препаратам в случае необходимости мягкой терапии легких форм неврозов, нарушений сна неорганического происхождения, купирования симптомов стресса. Более того, экстракт валерианы кумулирует в организме и демонстрирует усиление эффекта через 2 и 4 нед. после начала приема. Экстракт валерианы достаточно безопасен и хорошо переносится.

Cropley M. с соавт. в открытом рандомизированном исследовании проведено изучение эффективности экстракта валерианы и кава-кава в стрессовой ситуации по сравнению с не получающей лечение контрольной группой. У 44 студентов-волонтеров использовали тест «цветных вспышек» с повышением скорости воспринимаемой презентации до и после 1 нед. применения 600 мг водно-спиртового экстракта валерианы (что соответствует 2,7 г растительной субстанции), а также 120 мг экстракта кава-кава в другой группе. Кроме того, мониторировались показатели артериального давления, частоты пульса до, после и в период лечения. Полученные результаты свидетельствовали, что экстракт валерианы, как и экстракт кава-кава, позволяет сохранить артериальное давление и частоту сердечных сокращений на исходном уровне, без его повышения в стрессовой ситуации, достоверно наблюдавшегося у группы, не получающей никакого о лечения. Аналогичные позитивные и достоверные результаты получены и в отношении теста «цветных вспышек». На этом основании авторы заключили, что в дозах 600 мг экстракт валерианы и 120 мг экстракт кава-кава снижают субъективные и объективные маркеры стресса, особенно в случаях психологического давления «средней силы».

Vent S. и соавт. в 2006 г проведен мета-анализ результатов 16 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний с участием 1093 пациентов, касающийся включения экстрактов валерианы в терапию инсомнии. Имеющиеся данные свидетельствуют, что экстракты валерианы повышают качество сна у пациентов разных возрастных групп, не вызывая побочных эффектов.

Поскольку экстракт валерианы обладает спазмолитическим действием, было проведено двойное слепое клиническое исследование, целью которого явилось изучение влияния валерианы на тяжесть симптомов при дисменорее. Основная группа пациенток (n=49) получала капсулы, содержащие 225 г валерианы три раза в день в течение 3 дней. Показано, что применение валерианы приводило к снижению симптомов дисменореи.

Боярышник кроваво-красный

В ходе многочисленных клинических испытаний была рассмотрена терапевтическая эффективность экстрактов боярышника при лечении сердечной недостаточности II степени. Исследования проводились с применением 70% метанолового и 45% этанолового стандартизированного экстракта (содержащего 2,2% флавоноидов или 18,75% олигомных процианидинов) или листьев и цветков. Доза экстракта составляла от 160 до 900 мг ежедневно на протяжении 4–8 недель. Оценка эффективности экстрактов была основана на следующих критериях: анаэробный порог; оценка по шкале (Clinical Global Impression Scale); выносливость при физических нагрузках; фракция выброса желудочка; качество жизни и улучшение субъективных симптомов (согласно определению Нью-йоркской Кардиологической Ассоциации), а также параметры давление/частота пульса. Несмотря на то, что было отмечено улучшение, ни в одном из проводимых в течение длительного времени исследований не было выявлено влияние экстракта боярышника на коэффициент смертности пациентов с хронической застойной сердечной недостаточностью.

Известно, что экстракт листьев и цветков боярышника оказывает положительный инотропный, положительный дромотропный и отрицательный батмотропный эффекты. Rietbrock N. и соавт. проведены плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование эффективности экстракта боярышника в лечении 88 пациентов с застойной сердечной недостаточностью II степени. Экстракт боярышника назначали пациентам по 25 капель 3 раза в день в течение 6 и 12 недель. Лечение экстрактом боярышника привело к увеличению времени физической нагрузки на 38,9 сек, снижению одышки на 11 %, улучшению самочувствия на 12%.

Исследователями доказана эффективность и безопасность применения экстракта боярышника у пациентов с застойной сердечной недостаточностью II степени.

Плацебо-контролируемое, рандомизированное, многоцентровое исследование показало эффективность и безопасность применения стандартизованного экстракта боярышника у пациентов с сердечной недостаточностью II степени. В исследовании приняло участие 143 пациента, разделенные на 2 группы, одна из которых (n=69) которые получали экстракт боярышника по 30 капель 3 раза в день в течение 8 недель, вторая (n=74) – аналогично получали плацебо. Исследовали толерантность к физическим нагрузкам, изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений в покое и в напряжении. Установлено, что экстракт боярышника значительно увеличил толерантность к физической нагрузке, отмечено отсутствие отдышки и усталости. Пациенты сообщили о хорошей переносимости препарата и отсутствии побочных эффектов.

В другом двойном, слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с использованием сублингвального приема D-камфоры (20, 40, 80 и 120 мг) и перорального приема экстракта боярышника показана высокая эффективность данной комбинации. Отмечено, что D-камфора проявляет быстрый дозозависимый первоначальный эффект, а экстракт боярышника – пролонгированное действие на сердечно-сосудистую систему.

Травяной препарат, содержащий D-камфору и жидкий экстракт из свежих ягод боярышника (97,3%), в течение многих лет использовался для лечения ортостатической гипотензии. Nempel В. и соавт. проведено контролируемое ретроспективное эпидемиологическое исследование в 46 медицинских клиниках Германии эффективности и переносимости указанной комбинации в лечении ортостатической гипертензии 490 пациентов (399 в тест-группе и 91 в контрольной группе).

Под действием препарата наблюдалось улучшение показателей систолического АД, а именно увеличение его в 2 раза по сравнению с данными контрольной группы. В опытной группе отмечены два неблагоприятных явления, которые не имели никакого отношения к лечению; в контрольной группе наблюдалось одно неблагоприятное явление с вероятным отношением к лечению. Была доказана эффективность и безопасность применения комбинации D-камфоры и жидкого экстракта свежих ягод боярышника в лечении ортостатической гипотензии в разных возрастных группах. Более того, эффективность препарата не зависела от

начальных показателей давления крови.

В результате рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний оценена эффективность экстракта боярышника в отношении анаэробного порога в ходе выполнения упражнений, которые контролировались методами спироэргометрии. Пациенты получали пероральную дозу 900 мг экстракта или плацебо ежедневно на протяжении 8 недель. После проведения лечения в группе, получавшей препарат, значительно увеличилось усвоение кислорода, а время выполнения упражнений до достижения анаэробного порога увеличилось на 30 секунд в группе, принимавшей препарат, и лишь на 2 секунды в группе, принимавшей плацебо. Значительные улучшения субъективных симптомов также были отмечено в группе, получавшей препарат, по сравнению с группой плацебо. Побочные реакции, связанные с использованием препаратов боярышника, отмечаются редко и, как правило, легкие даже при применении высоких доз .

Walker A.F. и соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом испытании продемонстрировано гипотензивное действие экстракта боярышника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Больные с сахарным диабетом 2 типа (n=39) в составе комплексной терапии получали экстракт боярышника в дозе 1200 мг в течение 16 недель, вторую группу составили 40 пациентов, которые аналогично получали плацебо. Применение экстракта боярышника приводило к понижению диастолического АД до 83,0 мм рт.ст, против 87,0 мм рт.ст. в группе плацебо. Больные отмечали хорошую переносимость препарата, побочных эффектов не установлено.

В когортном исследовании WISO определена клиническая и социально-экономическая эффективность экстракта боярышника в терапии хронической сердечной недостаточности II степени. В данном исследовании сравнивались две различные стратегии лечения: обычная медикаментозная терапия и терапия, включающая экстракт боярышника. 588 больных получали в качестве компонента комплексной терапии экстракт боярышника и 364 пациента – лечились без экстракта. В течение 2-х летнего курса лечения наблюдалось одинаковое или более выраженное улучшение клинической симптоматики в группе, принимавшей экстракт боярышника. Утомляемость, одышка и учащенное сердцебиение в исследуемой группе проявлялись в существенно меньшей степени по сравнению с контрольной. Отмечено также, что пациенты основной группы, принимавшие экстракт боярышника в меньшей степени использовали синтетические препараты. Так, ингибиторы АПФ использовались пациентами основной группы в 36% случаев против 54% – в контрольной; сердечные гликозиды – в 18%, против 37%; диуретики

– в 49%, против 61%; бета-блокаторы – в 22%, против 33%. Таким образом, применение экстракта боярышника в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности II степени привело не только к объективным клиническим улучшениям, но также было экономически более выгодным.

Проведено многоцентровое не рандомизированное исследование эффективности гомеопатического препарата боярышника Cralonin, применяемого в терапии хронической сердечной недостаточности II степени у пациентов пожилого возраста.

Пациенты получали Cralonin (n=110) или ингибитор АПФ+диуретик (n=102) в течение 8 недель. Эффективность лечения оценивалась по 15 переменных. Обе схемы лечения показали улучшение большинства изученных показателей. Показано, что препарат боярышника не уступал по эффективности лечения умеренной сердечной недостаточности по всем параметрам, кроме снижения АД ингибитору АПФ с диуретиком. Оба препарата хорошо переносились.

Баклыковой О.Б. изучены клинические аспекты применения экстракта боярышника в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Экстракт боярышника назначался больным ХСН в таблетках, разовая доза составила 300 мг, суточная – 900 мг, кратность приема – 3 раза в сутки, длительность лечения – 8 недель. В результате проведенного исследования установлено, что добавление в состав стандартной комплексной фармакотерапии больных ХСН I-II ФК, осложнившей течение ИБС, сухого экстракта листьев и цветков боярышника, стандартизованного по гиперозиду, приводит к улучшению качества жизни больных ХСН по данным Минесотского опросника и повышению толерантности к физической нагрузке по данным 6-минутного теста ходьбы на 11,9%, положительно влияло на ритмическую деятельность сердца как за счет подавления исходно повышенной желудочковой эктопической активности, так и за счет предупреждения персистирования и появления новых ЖЭ высоких градаций.

У больных ХСН I-II ФК с тенденцией к гипотонии при добавлении в состав стандартной комплексной фармакотерапии сухого экстракта листьев и цветков боярышника, стандартизованного по гиперозиду, не происходит клинически значимого снижения АД.

Эффективность и переносимость экстракта боярышника изучены в многоцентровых обсервационных исследованиях с участием 1011 пациентов с сердечной недостаточностью II степени, получавших экстракт по 450 мг в

течение 24 недель. Во время и в конце периода наблюдения отмечено существенное улучшение клинических симптомов (увеличение толерантности к физическим нагрузкам, снижение утомляемости, сердцебиения, исчезновение одышки). Отечность в области голеностопных суставов исчезла у 83%, а ночная полиурия – у 50% больных. Фракция выброса увеличилась на 6,7%, артериальное давление снизилось с 142,9/84,5 мм.рт.ст. до 137,0/82,3 мм.рт.ст., максимальная устойчивость к нагрузке возросла с 88,75 Вт до 102,5 Вт. Кроме того, отмечено улучшение работы сердца, стабилизация частоты сердечных сокращений, уменьшение количества экстрасистол, аритмий, что свидетельствует об улучшении перфузии миокарда. Значительное улучшение самочувствия отмечено 2/3 больных. При проведении исследования побочных эффектов или непереносимости препарата не наблюдалось, 98% врачей отметили, что экстракт боярышника является эффективной, хорошо переносимой и легко регулируемой терапевтической альтернативой в лечении пациентов, страдающих сердечной недостаточностью II степени.

Таким образом, клинические исследования препаратов боярышника продемонстрировали положительный инотропный эффект на сердечную мышцу человека, в дополнение к снижению порога стимуляции и коронарному сосудорасширяющему действию, повышение переносимости физической нагрузки, хорошие показатели безопасности, что предполагает возможность его использования для ранней терапии ХСН и предотвращения снижения сердечной функции.

Пустырник

В открытом контролируемом исследовании 121 здоровая пациентка принимала внутрь отвар травы пустырника (в дозе 30 г сухой массы растения). При этом наблюдалось повышение внутриматочного давления на 41,3%. Эффект отмечался в диапазоне 150% - 300% спонтанной активности до приема отвара. Эргонолин (положительный контроль), введенный внутримышечно в дозе 0,2 мг, выявил активность, равную 61%. Слепой контроль (вода) показал активность, равную 2,7%. Заметных побочных эффектов, кроме диуретического действия, не наблюдалось.

Соломченко Н.И. и соавт. для лечения гипертонической болезни использовали препараты пустырника сердечного в виде 20% спиртовой настойки и в виде 5-10% настоя травы. Настой травы пустырника назначался больным по 1/3 стакана в день, а спиртовая настойка – по 5-10 мл 3 раза в день в течение двух-трех недель. Других препаратов больные не получали.

После лечения у большинства больных отмечалось улучшение состояния, исчезали в области сердца, уменьшались головные боли, улучшался сон, снижалось систолическое артериальное давление на 40-60 мм рт.ст.

Shikov A.N. и соавт. проведено исследование, оценивающее клиническую эффективность масляного экстракта пустырника у пациентов с артериальной гипертензией I и II степени, сопровождающееся тревогой и нарушениями сна. Пациенты (n=50) получали экстракт по 1200 мг в течение 28 дней. Установлено, что значительное улучшение наблюдалось у 32% больных, умеренное улучшение – у 48% и только 8% пациентов отметили умеренный эффект. Препарат переносился хорошо, побочных эффектов не отмечено. Таким образом, масляный экстракт пустырника эффективен в лечении пациентов с артериальной гипертензией, отягощенной психо-неврологическими расстройствами.

В открытом клиническом исследовании активность 70% спиртового экстракта травы пустырника была изучена на пациентах, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. У 69% пациентов было отмечено улучшение сердечной деятельности и снижение кровяного давления [50]. У 105 пациентов с повышенной свертываемостью крови было изучено действие травы пустырника. Экстракт травы пустырника 10 мл (5 г/мл), разведенный в 250 мл 5% глюкозы, вводился один раз в день внутривенно в течение 15 дней. У 94,5% пациентов наблюдалось улучшение состояния, проявляющееся понижением свертываемости крови и фибриногена, повышением деформируемости эритроцитов, укорочением времени электрофореза эритроцитов и угнетением агрегации тромбоцитов.

Мята перечная

Эндоскопия, проводимая без анестезии, зачастую приводит к гиперперистальтике желудка, что требует введения спазмолитических средств, таких как гиосцин-N-бутилбромид, применение которых сопровождается развитием побочных эффектов. В то же время растительные спазмолитики, такие как масло мяты перечной безвредны и также могут применяться в качестве спазмолитических препаратов. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом испытании, с участием 100 пациентов, проведено сравнение спазмолитических эффектов гиосцин-N-бутилбромид, вводимого внутримышечно и масла мяты перечной, который вводили внутрь кишечника с помощью зонда. В группе больных, получавших масло мяты, установлено более быстрое и полное открытие привратника, чем в группе, получавшей инъекции гиосцина. Время, необходимое, для снятия

спазма антрального отдела желудка при введении масла мяты составило $97,1 \pm 11,4$ сек, что практически в 2 раза быстрее, чем при применении гиосцин-N-бутилбромида ($185,9 \pm 10,1$ сек). В данном исследовании также отмечено отсутствие побочных эффектов при применении масла мяты перечной, что выгодно отличало его от гиосцин-N-бутилбромида, для которого зафиксировано сухость во рту, ухудшение зрения, нарушение мочеотделения.

Бускопан или Глюкогон широко используются при проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) для снижения моторики двенадцатиперстной кишки. Однако, оба препарата могут вызывать развитие побочных эффектов. Масло мяты перечной обладает спазмолитическим действием и используется в качестве менее опасного спазмолитического средства во время колоноскопии и эндоскопии верхней части желудочно-кишечного тракта. Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 46 пациентов, распределенных по 4 группам, в соответствии с концентрацией масла мяты перечной и места введения: группа 1 – 20 мл 1,6% масла вокруг сосочка двенадцатиперстной кишки; группа 2 – 20 мл 1,6% масла, введенного в полость желудка и вокруг сосочка двенадцатиперстной кишки; группа 3 – 20 мл 3,2% масла вокруг сосочка двенадцатиперстной кишки и группа 4 – 3,2 мл 3,2% масла в антральный отдел желудка и вокруг сосочка двенадцатиперстной кишки. Шестнадцать пациентов, перенесших ЭРХПГ с глюкагоном, были использованы в качестве контроля.

Показано, что применение масла мяты перечной независимо от концентрации уменьшало двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Двигательная активность двенадцатиперстной кишки либо полностью прекращалась, либо была незначительной у 69,2% пациентов. ЭРХПГ была успешно выполнена с применением одного масла мяты перечной у 91,4% больных (37/39). Серьезных побочных эффектов, связанных с применением масла мяты перечной не отмечалось. Ингибирующий эффект мяты по-видимому, идентичен таковому глюкагона.

Таким образом, масло мяты перечной является эффективным спазмолитическим средством для проведения ЭРХПГ.

Аналогичные данные получены и при применении масла мяты перечной (без введения других спазмолитиков) для проведения колоноскопии и гастроскопии после введения бария.

Двести пять пациентов составили группу, получавшую масло мяты перечной и 215 пациентов – контрольную группу. Все участники прошли DCBM. Рентгенографически оценивали развитие спазма под влиянием бария

и снижение его под действием масла мяты.

Установлено, что в результате перорального приема масла мяты уменьшился спазм пищевода, желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, снизился поток бария к дистальному отделу двенадцатиперстной кишки. Кроме того, прием масла мяты улучшило качество диагностики. Пероральный прием масла мяты перечной является безопасным, простым в использовании и эффективным спазмолитическим средством для проведения гастроскопии или колоноскопии.

Таким образом, на основании проведенных клинических исследований можно сделать вывод, что масло мяты перечной может использоваться в качестве спазмолитического средства более эффективного и безопасного, чем синтетические спазмолитики.

У здоровых добровольцев с использованием стационарной монометрии изучено влияние масла мяты на гастродуоденальную моторику. Результаты исследования позволили установить, что масло мяты значительно понижает амплитуду сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки. В ходе исследований побочных эффектов не обнаружено. В исследованиях на добровольцах также доказано, что масло мяты перечной понижает тонус желчного пузыря и замедляет кишечный транзит.

В ходе проводимого перекрестного рандомизированного, двойного слепого и плацебо контролируемого исследования оценивалась эффективность комбинации *Aetheroleum Menthae Piperitae* (мятное масло) и *Aetheroleum Eucalypti* (эвкалиптовое масло) для облегчения головной боли у 32 пациентов. Испытываемые препараты или плацебо наносились местно на всю область лба и висков. Определяли их воздействие на нейрофизиологические, психологические и экспериментальные болеутоляющие параметры. Установлено, что сочетание масла мяты перечной и эвкалиптового масла приводило к увеличению когнитивных функций и проявляло как мышечный, так и ментальный расслабляющий эффект, однако не оказывало значительного влияния на болевую чувствительность. Значительный обезболивающий эффект со снижением чувствительности к головной боли оказывало сочетание масла мяты перечной и этанола.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании изучена эффективность и переносимость эфирного масла в лечении 41 пациента, страдающих хронической головной болью, связанной с давлением. При возникновении головной боли одна группа пациентов применяла наружно 10% эфирное масло в этаноле, другая – плацебо-раствор.

Еще две группы пациентов получали парацетамол в дозе 1 г или плацебо. Установлено, что применение 10% раствора масла мяты перечной через 15 мин приводило к достоверному снижению интенсивности головной боли. Более того, применение масла мяты оказывало равноценный эффект по сравнению с парацетамолом.

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании изучена эффективность и переносимость препарата, содержащего 90 мг масла мяты перечной и 50 мг тмина, у 45 больных с неязвенной диспепсией. Критериями оценки были изменения интенсивности болевого синдрома и переносимость препарата. Установлено, что применение препарата в течение 4 недель привело к устранению болевого синдрома у 63,2% больных, 89,5% пациентов отметили значительное улучшение общего состояния. Препарат хорошо переносился, побочные эффекты установлены только у 4 пациентов.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном на 141 пациенте установлено, что добавление масла мяты к сульфату бария при проведении рентгенографических исследований на кишечнике, во-первых, эффективно уменьшает спазмирование толстого кишечника после проведения процедуры, во-вторых значительно снижает необходимость внутривенного введения спазмолитических средств, а также хорошо переносится больными.

Pittler M.H. и Ernst E. провели анализ клинических испытаний масла мяты перечной, применяемого в качестве симптоматического лечения синдрома раздраженного кишечника. В мета-анализ вошли данные восьми двойных слепых контролируемых рандомизированных исследований, в которых участвовало 295 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Установлено, что масло мяты перечной эффективно уменьшало симптомы СРК.

Показан положительный эффект масла мяты перечной по сравнению с плацебо в симптоматическом лечении СРК. Уменьшение симптомов СРК под влиянием плацебо в анализируемых исследованиях в среднем составило 31%, а под влиянием масла мяты перечной – 56%. В шести из восьми исследований имеются сообщения о побочных реакциях на прием масла мяты перечной. Отмечены: изжога, перианальное жжение, нарушение зрения, тошнота и рвота.

В мета-анализе, включающем 4 плацебо-контролируемых рандомизированных исследования с участием 392 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, показано, что масло мяты перечной было более

эффективным в снятии симптомов СРК, чем плацебо.

Akdogan M. и соавт. проведено изучение влияния водного настоя мяты на уровень андрогенов у женщин с синдромом поликистоза яичников и идиопатическим гирсутизмом. Настой мяты в виде чая (250 мл) в котором содержалось 20 г/л мяты, пациентки применяли 2 раза в день в течение 5 дней в фолликулярной фазе менструального цикла. Через пять дней установлено значительное понижение свободного тестостерона в сыворотке крови больных (с $5,49 \pm 2,94$ до $3,92 \pm 2,80$ пг/мл) и повышение уровней лютеинизирующего (с $6,34 \pm 4,53$ до $8,04 \pm 5,14$ мМЕ/мл) и фолликулостимулирующего (с $46,50 \pm 29,01$ до $63,43 \pm 47,57$ пг/мл) гормонов и эстрадиола. Отмечено также понижение в сыворотке крови концентрации триглицеридов (с $95,90 \pm 42,29$ до $86,42 \pm 39,10$ мг/дл). Таким образом, водные настои или чай мяты могут применяться в качестве альтернативного лечения антиандрогенным препаратами при гирсутизме.

Депрессия является распространенным психиатрическим заболеванием. Подсчитано, что к 2020 г депрессия будет вторым по распространенности заболеванием после сердечно-сосудистой патологии. Najafi D.S.H. и соавт. [56] провели тройное слепое клиническое исследование, целью которого явилось изучение влияния водно-спиртового экстракта мяты на состояние пациентов с депрессией. Пациентам применяли экстракт мяты в дозах 10 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг в день. Результаты исследований показали высокий антидепрессивный эффект, который оказывал водно-спиртовой экстракт мяты в дозах 100 и 200 мг/кг. Дозы 10 мг и 50 мг, а также плацебо антидепрессивного эффекта не оказывали. Таким образом, экстракт мяты в дозах 100 мг и 200 мг может использоваться в комплексной терапии пациентов с депрессией.

Одним из фитопрепаратов, предназначенных для лечения функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония, вегетоневроз), а также в качестве успокоительного средства при нервном возбуждении и бессоннице является Трикардин, содержащий в качестве активных ингредиентов экстракты валерианы, боярышника и пустырника.

На базе Тернопольского областного кардиологического диспансера проведен ряд клинических испытаний с использованием нескольких экспериментальных составов сердечных капель, отличающихся соотношением указанных растительных ингредиентов. Установлено, что выход за пограничные значения каждого из них приводил либо к низкому общему терапевтическому эффекту, либо к гиперпроявлениям

гипотензивного и седативного эффекта. Результаты испытаний показали, что содержание в 1 мл сердечных капель настоек валерианы — 0,34 мл, боярышника — 0,33 мл, пустырника — 0,33 мл (препарат Трикардин сердечные капли) является оптимальным для достижения выраженного терапевтического эффекта. Лечение препаратом именно с таким составом ингредиентов способствовало устранению дисбаланса тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы, снижению уровня тревоги и улучшению клинической симптоматики у лиц с нейроциркуляторной дистонией и кардиальным синдромом. Кроме того, терапия обусловила тенденцию к нормализации артериального давления, а также антиаритмический эффект.

Учитывая вышесказанное, польза предложенной растительной комбинации в составе одного препарата не вызывает сомнений. Согласно оригинальной запатентованной модели Трикардин сердечные капли рекомендован: пациентам с функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторной дистонией, вегетоневрозом), а также при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, стенокардии; в качестве успокоительного средства – при неврастении, повышенном нервном напряжении, пониженной работоспособности, раздражительности, тревоге, нарушениях сна; при климактерическом неврозе, головной боли, обусловленной нервным напряжением, мигрени, состоянии постоянного психического напряжения; с целью усиления действия седативных, снотворных, кардиотонических, спазмолитических, анальгетических и других препаратов, угнетающих деятельность центральной нервной системы.

Поскольку Трикардин сердечные капли представлен в готовой лекарственной форме, время лечения занимает считанные минуты. Взрослым лицам и детям в возрасте старше 12 лет рекомендуется принимать данный препарат внутрь по 20–30 капель 3 раза в сутки до еды. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 1 мес.

Экстракты валерианы, мяты и мелисы входят в состав такого широко известного препарата, как Персен.

Мальмберг С.А. и Огурцовой Е.А. проведено клиническое исследование эффективности препарата Персен при субпороговых расстройствах тревожного спектра у 48 подростков, которые обращались за консультативной амбулаторной неврологической помощью в отделение психоневрологии.

Клиническое обследование пациентов проводилось стандартно и включало анализ анамнестических сведений, оценку актуальных жалоб, неврологического и соматического статуса, проведение психологического тестирования ряда особенностей эмоциональной сферы и когнитивных процессов. Выраженность болевых проявлений у пациентов (преимущественно, головных болей) оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). С целью исключения органических изменений в соматической сфере больных проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование. Применялись общепринятые эхографические методы диагностики (эхокардиография, сонография органов брюшной полости, транскраниальная доплерография). Всем больным выполнена электрокардиография. В ряде случаев при абдоминальном болевом синдроме проводилась эзофагогастродуоденоскопия. Инструментальная неврологическая диагностика включала электроэнцефалографию, которая проводилась у больных с расстройствами пароксизмального характера. Лабораторные методы диагностики включали стандартные исследования гемограммы, урограммы, основных биохимических параметров сыворотки крови (общий белок, билирубин, печеночные трансаминазы, глюкоза, мочевины, креатинин, электролиты).

Всем 48 пациентам назначался препарат Персен в качестве монотерапии в дозе 2 таблетки до 3–4 раз в сутки (Персен) или по 1 капс. 2–3 раза в сутки (Персен–форте). Длительность курса лечения составила 2 месяца. Переносимость препарата была удовлетворительной, значимых побочных действий, которые могли бы предопределять прерывание проводимого курса лечения, зарегистрировано не было.

Этиологическими факторами развития субпорогового тревожного расстройства в анализируемой группе, в большинстве случаев, явились психо–эмоциональный стресс, сложности школьного и внутрисемейного взаимодействия на фоне имеющихся преморбидных черт характера подростков.

Анализ жалоб показал, что основные нарушения у пациентов касались расстройств тревожного спектра с сопутствующими аффективными, фобическими, когнитивными и соматизированными вегетативными проявлениями. Болевые проявления у пациентов были представлены преимущественно хроническими головными болями напряжения (18 больных), которые отличались умеренной интенсивностью, отсутствием предвестников, ауры и очаговых выпадений. Головные боли имели лобно–височную локализацию и развивались после предшествовавших нагрузок,

возникали с частотой до 3–5 раз в течение месяца. У некоторых пациентов (9 больных) наблюдался абдоминальный болевой синдром или ощущение дискомфорта, возникающие в моменты тревожного волнения, эмоционального напряжения. Изначальная оценка по ВАШ болевых проявлений составила $6,63 \pm 1,08$ баллов.

На фоне проводимого лечения достоверно регрессировали следующие клинические симптомы (указаны проценты больных, у которых жалобы сохранялись после курса лечения): чувство немотивированной тревоги (10,4%), общая слабость (41,7%), утомляемость (29,2%), снижение работоспособности (31,3%), трудности концентрации внимания (33,3%), сниженный фон настроения (20,8%), чувство внутреннего напряжения (37,5%), головные боли (14,6%), нарушение сна (8,3%). Оценка по ВАШ после курса терапии достоверно улучшилась ($p < 0,001$) и составила $3,93 \pm 1,41$ баллов.

На рис.. 1 и 2 представлена динамика показателей познавательной активности, тревожности и негативных эмоциональных переживаний, оцененных по шкале Спилберга для старших подростков. Исходные значения личностной тревожности по данной шкале составили $28,83 \pm 5,38$ баллов, что указывало на высокую вероятность появления у подростка тревоги в ситуациях оценки его компетентности, подготовленности, склонность воспринимать их как угрожающие.

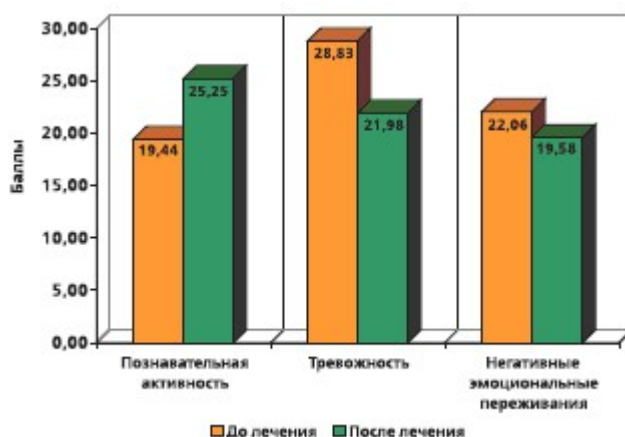


Рис. 1. Результаты исследований личностной тревожности по шкале Спилберга

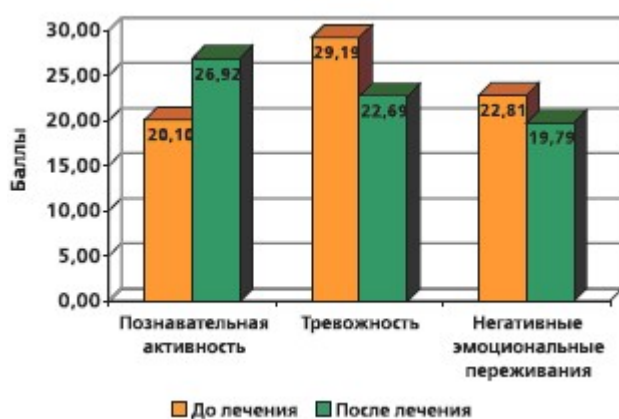


Рис. 2. Результаты исследований реактивной тревожности по шкале Спилберга

На фоне лечения было отмечено достоверное снижение личностной тревожности до $21,98 \pm 3,77$ балла, что соответствовало среднему уровню значений. Значительно ограничился круг ситуаций, вызывающих появление тревоги, повысилась познавательная активность и учебная мотивация. Уровень реактивной тревожности в исследуемой группе подростков, который определяется субъективно переживаемыми эмоциями напряжения, беспокойства, озабоченности, нервозности и сопровождается вегетативной дисфункцией, первоначально составлял $29,19 \pm 5,63$ баллов и соответствовал высоким значениям шкалы. На момент повторного обследования отмечалось достоверное изменение данного показателя до $22,69 \pm 4,60$ балла, что указывало на снижение интенсивности психо-эмоционального напряжения пациента.

Динамика эмоционального состояния пациентов в процессе лечения оценивалась также с помощью цветового теста Люшера. В ходе первичного обращения в 39,6% случаев наблюдалось предпочтение ахроматических и смешанных цветов на первых двух позициях ряда, свидетельствующее о состоянии выраженного эмоционального напряжения, усталости, переживаниях неуверенности, тревоги, боязливых опасений, ограничении активной деятельности и социальных контактов. На момент повторного психологического обследования в 35,4% случаев отмечалась выраженная обратная динамика эмоционального состояния в виде гармонизации цветового ряда, перемещения ярких и смешанных цветов на первые позиции, что указывало на нормализацию общего фона настроения, повышение потребности в действии, активности, общительности, мотивации достижения успеха.

Достоверное увеличение показателей (рис. 3) отмечалось при субъективной оценке подростками самочувствия (с 3,31 до 5,44 баллов), активности (с 4,11 до 4,60 баллов) и настроения (с 3,88 до 4,98 баллов) на фоне лечения.

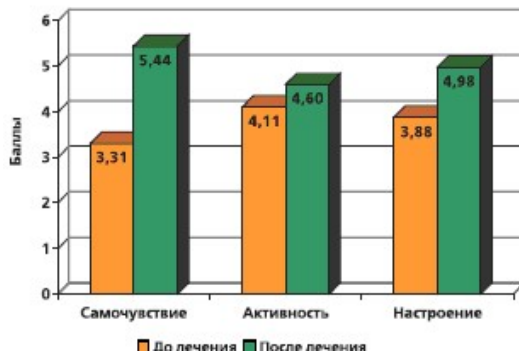


Рис. 3. Результаты по тесту САН

Изучение динамики показателей процессов произвольного внимания, как основного показателя умственной работоспособности и организации психической деятельности, свидетельствовало о достоверном улучшении на фоне терапии продуктивности и точности, расширении объема произвольного внимания. Отмечалось снижение среднего времени, затраченного на выполнение заданий четырех таблиц Горбова–Шульте, увеличивалось количество просмотренных букв в тесте «Корректирующая проба», уменьшался процент допущенных ошибок.

Таким образом, на фоне проводимого лечения у большинства обследованных подростков отмечалось достоверное снижение интенсивности признаков тревоги, улучшение общего самочувствия, настроения, повышение познавательной активности, нормализация процессов произвольного внимания. Наряду с улучшением параметров психической сферы отмечена позитивная динамика в отношении соматизированных вегетативных расстройств и болевых проявлений. Проводимое лечение значительно улучшило качество жизни в анализируемой группе пациентов [58].

В другом исследовании, проведенном Миловановой О.А. и соавт. [59] оценена эффективность препарата Персен в терапии локальных и распространенных тиков.

Под наблюдением находились 24 пациента с локальными и распространенными тиками (15 пациентов – с локальными, 9 пациентов – с распространенными).

В их числе: 14 мальчиков в возрасте от 5 лет 2 месяцев до 14 лет 5

месяцев и 10 девочек в возрасте от 7 лет 8 месяцев до 11 лет 3 месяцев.

У всех пациентов обязательно проводился мониторинг показателей общего и биохимического анализов крови, мочи. Катамнестическое наблюдение составило 12–18 месяцев.

В проведенном исследовании у 12 пациентов I группы с локальным тиком (80%) наиболее эффективным медикаментозным лечением было назначение препарата Персен из расчета 150–300 мг/сут сроком до 3–6 месяцев в течение года, с положительной динамикой. Побочные эффекты отсутствовали. Длительность лечения препаратом Персен не ограничена, даже при продолжительном приеме не возникало зависимости. При прекращении лечения синдром отмены не развивался.

Примечательно, что у пациентов с распространенными тиками на фоне приема препарата Персен наряду с уменьшением гиперкинезов улучшался сон. Согласно данным клинических исследований, Персен применяется не только для лечения бессонницы как изолированного симптома (возможна монотерапия препаратом), но и для купирования нарушений сна в рамках других расстройств (в составе комплексной терапии при астеноневротических состояниях, тревожных расстройствах).

Несмотря на небольшое количество пациентов в исследовании, результаты применения комбинированного препарата Персен дают основание говорить о его эффективности в терапии локальных и распространенных тиков у детей и подростков. Персен может быть назначен для лечения локальных тиков при дебюте заболевания. Длительный курс лечения препаратом позволил добиться снижения, а в последующем и купирования гиперкинезов у пациентов не только с локальными, но и с распространенными тиками, что было значительно эффективнее, чем при использовании других препаратов (глицина, аминоксид-масляной кислоты – метаболитов тормозного действия с мягким дофаминовым и ГАМК-эргическим эффектом).

2.5.5. Обзор по безопасности

В клинических исследованиях установлена хорошая переносимость действующих веществ препарата Кардиовиол – валерианы, боярышника, пустырника и мяты.

Из литературных данных известно, что передозировка препарата (в который входит мята перечная) может вызвать диарею, эпилептические судороги, потерю сознания, одышку, тошноту, нарушения сердечного ритма, атаксию и другие нарушения со стороны центральной нервной системы, вероятно, из-за присутствия ментола.

В терапевтических дозах масло мяты перечной может вызывать побочные явления, как правило, легкие и преходящие.

В дозах 180-200 мг масло мяты перечной вызывало у пациентов с синдромом раздраженного кишечника изжогу, тошноту, рвоту. Частота побочных эффектов колебалась от 11% до 36%.

2.5.6. Выводы о пользе и риске

Основными преимуществами фитотерапии являются многосторонность и мягкость воздействия лекарственных растений на организм, минимальные побочные эффекты и осложнения при длительном применении, хорошая переносимость больными. Применение лекарственных растений обеспечивает широкий простор для маневрирования, который обеспечивается богатым выбором растений, обладающих различными фармакологическими свойствами. Кроме того, лекарственные растения благодаря наличию в их составе различных биологически активных веществ, мягко воздействуют на организм в целом и корректируют измененные функции. Природные биоактивные вещества взаимно дополняют и усиливают друг друга; при этом происходит не просто фитотерапевтическое воздействие на тот или иной орган или систему, но и существенно повышается общая сопротивляемость больного организма. Общность молекулярной структуры и высокая степень сродства биологически активных веществ растений и тканей человека позволяет фитопрепаратам тонко воздействовать на определенные этапы метаболизма, не нарушая естественного течения физиологических процессов в организме.

Так, экстракт валерианы является хорошей альтернативой синтетическим препаратам в случае необходимости мягкой терапии легких форм неврозов, нарушений сна неорганического происхождения, купирования симптомов стресса. Более того, экстракт валерианы кумулирует в организме и демонстрирует усиление эффекта через 2 и 4 нед. после начала приема. Экстракт валерианы достаточно безопасен и хорошо переносится.

Препараты боярышника обладают кардиотоническим действием, усиливая сокращения миокарда, они одновременно уменьшают его возбудимость и нормализуют сердечный ритм. Тритерпеновые кислоты, входящие в состав плодов растения, усиливают кровообращение, расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга, улучшая снабжение кислородом сердечной мышцы и нейронов головного мозга.

Препараты боярышника назначают при неврозах пищевода, астено-невротических состояниях, климактерическом синдроме, некоторых заболеваниях печени и желчевыводящих путей, бессоннице у сердечных больных, гипертонии, аритмии, тахикардии и других функциональных расстройствах сердечной деятельности.

В официальной медицине используют спиртовую настойку, а также экстракт из цветков и плодов боярышника. Настой цветков и плодов

применяют для нормализации сна и восстановления после тяжелых болезней, а также при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем, и болезнях печени и желчевыводящих путей. Жидкий экстракт боярышника входит в состав многих лекарственных препаратов.

Препараты боярышника противопоказаны в период беременности и кормления грудью, и при индивидуальной непереносимости.

Обзор фармакологических и клинических данных указывает на то, что стандартизированные экстракты боярышника активизируют деятельность сердечной мышцы, улучшают циркуляторную перфузию миокарда и выносливость при кислородной недостаточности, а также воздействуют на аритмию и снижают пост-нагрузку. Также было продемонстрировано положительное терапевтическое воздействие экстракта боярышника на пациентов с симптомом возбуждения симпато-адренергической системы, такими как повышенное давление, тахикардия и аритмия (также характерными при сердечной недостаточности II степени).

В общей сложности 213 пациентов и здоровых добровольцев были включены в 8 исследований эффективности и безопасности масла мяты перечной. Установлено, что масло мяты в концентрации 20-50 мкг/мл вызывает нарушение ионной проницаемости мембран кардиоцитов.

Масло мяты перечной при одновременном применении с 5-флуорацилом может повышать скорость поглощения последнего. Следует избегать одновременного применения масла мяты с антацидами и лекарственными средствами, используемыми для нормализации пищеварения.

Клинические исследования активных ингредиентов препарата Кардиовиол показали не только их высокую эффективность при различных патологиях сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, но также и хорошую переносимость, практическое отсутствие побочных эффектов.