

Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Резюме. Статья содержит информацию о комбинированном препарате Кратал, созданном на основе растительного сырья — густых экстрактов пустырника и плодов боярышника — и компонента с метаболическим действием таурина. Подробно рассматриваются механизмы действия каждого компонента препарата. Представлены результаты доклинического изучения специфической фармакологической активности Кратала и данные его клинических исследований.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония, ишемическая болезнь сердца, таурин, плоды боярышника, трава пустырника, Кратал.

Лечит болезни врач, но излечивает природа.
Гиппократ

Введение

Среди проблем здоровья общества наибольшей являются болезни системы кровообращения (Коваленко В.Н., 2008). Несмотря на возможности современной научно ориентированной кардиологической диагностики и терапии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой, занимая 1-е место в мире (Bernatoniene J. et al., 2008), причем в Украине этот показатель превышает среднеевропейский в 2 раза, а по сравнению с отдельными странами — в 3,5 раза (Коваленко В.Н., 2008).

Современный арсенал лекарственных средств для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями чрезвычайно обширен — включает около 20 основных фармакологических групп, насчитывающих сотни препаратов с различными механизмами действия (Коваленко В.Н., 2008).

Однако на фоне бурного развития химии и роста количества новых, более эффективных синтетических лекарственных препаратов, лекарственные растения продолжают занимать значительное место в арсенале лечебных средств. Растительные препараты, содержащие комплексы биологически активных веществ, структурно близких метаболитам организма, биохимически совместимы с ним и в большинстве случаев не воспринимаются организмом как чужеродные, характеризуются малой токсичностью и незначительным аллергическим влиянием по сравнению с синтетическими соединениями (Мамчур Ф.И., 1984; Шабров А.В. и соавт., 2003).

Препарат Кратал — комплекс природных компонентов

Одним из комплексных препаратов, созданных на основе растительного сырья и компонента с метаболическим действием, является препарат Кратал, разрабо-

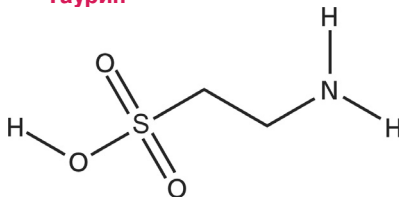
танный Государственным научным центром лекарственных средств (Харьков). Производство Кратала освоено ЗАО НПЦ «Борщоговский химико-фармацевтический завод».

Одна таблетка Кратала содержит 0,043 г густого экстракта плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha*), 0,087 г — густого экстракта пустырника (*Leonurus cardiaca*) и 0,867 г — таурина. В обоих экстрактах преобладают флавоноиды и их гликозиды, а также органические соединения различного химического строения, однако фармакологическое действие большинства из них имеет направленный кардиотропный характер (Бугаенко В.В. и соавт., 1999).

В ходе экспериментальных и клинических исследований установлено умеренно выраженное кардиотоническое действие, антиангинальное, антиаритмическое, антиагрегантное, седативное действие препарата. Именно комплекс биологически активных веществ в составе препарата приводит к синергизму терапевтического действия отдельных его компонентов, что обуславливает широкие возможности для применения Кратала (Горчакова Н.А., 2001).

Показаниями к применению Кратала являются нейроциркуляторные дистонии (НЦД), также Кратал применяется в составе комбинированной терапии при хронической ишемической болезни сердца (ИБС), при пострадиационном синдроме.

Таурин



Важным компонентом препарата Кратал является таурин, небелковая серосодержащая β-аминокислота (аминоэтан-

сульфоновая кислота) (Бугаенко В.В. и соавт., 1999). Таурин открыт в 1827 г., однако до 1975-го его значение в человеческом организме не было установлено (Birdsall T.C., 1998). В отличие от других аминокислот в организме млекопитающих, таурин не метаболизируется и не встраивается в клеточные белки, являясь наиболее распространенной свободной аминокислотой во многих тканях, включая мозг, мышечную ткань и миокард. В миокарде таурин является главным органическим осмолитом¹ и содержится в относительно высокой концентрации — у человека 25% пула свободных аминокислот (50% — у других млекопитающих). Хотя таурин может синтезироваться эндогенно из метионина и цистеина в присутствии витамина B₆, у человека, по сравнению с другими млекопитающими, отмечаются низкие возможности его синтеза и, таким образом, основным ресурсом таурина является пища (Birdsall T.C., 1998; Oudit G.Y. et al., 2004; Xu Y.J. et al., 2008; Venturini A. et al., 2009).

Широкий спектр действия таурина обусловлен его метаболической природой и регулирующим влиянием данного соединения на функциональное состояние органов и систем организма, а также различные виды обмена веществ в организме (Чекман И.С. и соавт., 2002).

Таурин принимает непосредственное участие, прежде всего, в метаболических процессах углеводного и белкового обмена, поддержании гомеостаза внутриклеточной концентрации кальция и натрия, в регуляции

¹Органические осмолиты — растворимые вещества малых размеров, используемые клетками многих организмов для поддержания клеточного объема. Все известные осмолиты являются аминокислотами и их производными, высокомолекулярными спиртами и сахарами, метиламинами, мочевиной; при этом, в отличие от ионов солей, являются «совместимыми», то есть не нарушают устойчивое состояние макромолекул (Yancey P.H., 2001).



клеточного объема, стабилизации клеточной мембраны, нейромодуляции, вазодилатации, сердечной деятельности, процессах обучения и памяти (Xu Y.J. et al., 2008; Roysommuti S. et al., 2009). Таурин оказывает антиатерогенное и гипотензивное действие (Xu Y.J. et al., 2008), участвует в развитии мозга и сетчатки (Sturman J.A., 1986). Сообщается, что таурин защищает зрительную функцию при диабете и улучшает функцию иммунной системы. Вдобавок, он проявляет антиоксидеский и противовоспалительный эффекты, ингибирует пролиферацию клеток опухолей. Таурин также защищает различные органы от повреждений, в том числе при психологическом и окислительном стрессе, оказывает кардиопротекторное действие при ишемии-реперфузии (Xu Y.J. et al., 2008). Нейропротекторное действие таурина проявляется в улучшении мозгового кровообращения, когнитивных функций, устранении невротической симптоматики и соматовегетативных нарушений у больных с органическими поражениями головного мозга (Чекман И.С., 2002). Известна роль таурина в формировании желчных кислот и усвоении жиров (Xu Y.J. et al., 2008). Таурин также обладает гипогликемическим эффектом, проявляет ингибирующее влияние на калликреин-кининовую систему (Чекман И.С. и соавт., 2002). Таурин уменьшает проявления интоксикации, вызванной применением сердечных гликозидов, потенцируя нормализующее их действие на энергетический баланс миокарда (Горчакова Н.А., 2001).

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что на сердечно-сосудистую систему таурин оказывает благотворное действие за счет разнообразных механизмов, включающих улучшение липидного профиля, модуляцию концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле, антиоксидантный эффект и антагонизм с ангиотензином II (Xu Y.J. et al., 2008).

Таурин обладает положительным инотропным эффектом, который предположительно является результатом влияния таурина на концентрацию Ca^{2+} в кардиомиоцитах (Xu Y.J. et al., 2008). Таурин прямо и косвенно регулирует внутриклеточный уровень Ca^{2+} путем модулирования активности потенциалзависимых кальциевых каналов и регуляции работы натриевых каналов (Birdsall T.C., 1998), в результате играя важную роль в поддержании жизнеспособности клетки и сердечной деятельности (Satoh H., 1999).

Вследствие ингибирования быстрых натриевых, кальциевых и аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных калиевых каналов таурин оказывает антиаритмический эффект (Sada H. et al., 1996; Satoh H., 1999). В эксперименте на животных с химически индуцированной аритмией Е.И. Чазов и соавторы в 1974 г. показали, что таурин может устранять изменения сегмента ST, инверсию зубца T и экстрасистолы (цит. по: Birdsall T.C., 1998).

Таурин является мощным цитопротектором (Wang J.X. et al., 2005), регулирует

метаболизм фосфолипидов, основного компонента клеточной мембраны, и прямо воздействует на стабильность мембраны (Xu Y.J. et al., 2008). Таурин ослабляет перекисидацию ненасыщенных липидов мембраны как за счет ингибирования формирования активных форм кислорода (АФК), так и за счет связывания Fe^{2+} (сообщается о комплексном образовании между группой сульфоновой кислоты SO_3^- и свободными ионами металлов, такими как Fe^{2+} , Cu^{2+}) (Nandhini A.T. et al., 2005). Таурин также может ингибировать перекисидацию липидов путем индуцирования глутатионпероксидазы или супероксиддисмутазы. Он защищает ткани при истощении запасов глутатиона за счет предотвращения снижения активности глутатионредуктазы (Nandhini A.T. et al., 2005). Кроме того, таурин является сквенджером хлорноватистой кислоты (HOCl)², вырабатываемой под действием миелопероксидазы (Wu Q.D. et al., 1999).

Кардиопротекторная роль таурина также связана с его способностью влиять на ток Ca^{2+} (Satoh H., 1999). При ишемии анаэробный метаболизм приводит к увеличению продукции лактата и снижению внутриклеточного pH. Снижение pH инициирует Na^+/H^+ -обменник, повышая внутриклеточную концентрацию Na^+ . Реперфузия, следующая за продолжительной ишемией, может привести к необратимым изменениям, вызванным накоплением Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник и формированием АФК (Venturini A. et al., 2009). Таурин защищает миокард от повреждений за счет предотвращения избыточного накопления Ca^{2+} вследствие ингибции $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Более того, таурин может обеспечить кардиопротекцию в условиях ишемии-реперфузии благодаря своим антиоксидантным свойствам, предотвращая вызванное окислением повреждение мембраны кардиомиоцитов и последующее избыточное накопление Ca^{2+} внутри клетки (Xu Y.J. et al., 2008).

При наличии адекватного количества таурина вызванное Ca^{2+} повреждение миокарда существенно уменьшается, возможно, за счет взаимодействия между таурином и мембранными белками. Также способность таурина стабилизировать мембраны связана с его способностью предотвращать супрессию мембраносвязанной Na^+/K^+ -АТФазы (Birdsall T.C., 1998). Таурин также эффективно предотвращает апоптоз миокардиоцитов, вызванный ишемией, за счет торможения сборки

²Хлорноватистая кислота (HOCl) — основной оксидант, продуцируемый нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами в результате катализируемого миелопероксидазой окисления хлоридов перекисью водорода. HOCl является мощным оксидантом, способным повреждать ткани хозяина при воспалении. HOCl играет существенную роль в бактерицидной функции нейтрофильных гранулоцитов, но при несоответствующей и/или избыточной их активации ведет к окислительному стрессу и сопутствующему повреждению окружающих тканей (Wang J.X. et al., 2005).

Araf-1/каспаза-9 апоптосом (Takatani T. et al., 2004).

Кроме того, кардиопротекторное антиишемическое действие таурина реализуется вследствие повышения содержания адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, а также обусловлено его влиянием на процессы секреции и захвата катехоламинов в сердце, воздействием на ренин-ангиотензиновую систему (Чекман И.С. и соавт., 2003).

Выявлено, что таурин частично блокирует эффект ангиотензина II в кардиомиоцитах. Таурин уменьшает вызванную ангиотензином II гипертрофию миокарда за счет ингибирования активации протеинкиназы C и митоген-ассоциированной протеинкиназы (Azuma M. et al., 2000). Более того, поскольку ангиотензин II генерирует АФК, возможно, что антагонизм таурина с ангиотензином II является также следствием его антиоксидантных эффектов (Xu Y.J. et al., 2008).

Не менее важны гипохолестеринемические свойства таурина. Таурин усиливает биотрансформацию холестерина в желчные кислоты, а, в свою очередь, увеличенное количество желчных кислот может усилить выведение холестерина из организма (Yokogoshi H. et al., 1999). Влияние таурина на уровень холестерина в сыворотке крови ассоциировано с изменением активности 7- α -гидроксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в печени (Murakami S. et al., 1999; Yanagita T. et al., 2008). В эксперименте установлено, что таурин тормозит секрецию одного из основных индивидуальных факторов риска атеросклероза и ИБС — аполипопротеина В, незаменимого структурного компонента липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности, необходимого для внутриклеточной сборки и секреции этих липопротеинов (Yanagita T. et al., 2008).

За счет антиоксидантного эффекта таурин может уменьшить окисление ЛПНП и таким образом ослабить процесс развития атеросклероза (Xu Y.J. et al., 2008). Клинические исследования показали, что пероральный прием 3 г/сут таурина в течение 7 нед улучшает липидный обмен и существенно уменьшает массу тела, уровень триглицеридов в крови и индекс атерогенности (Zhang M. et al., 2004).

Переносчик таурина экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов (Liao X.B. et al., 2007), что позволяет предположить важную роль таурина в сосудистой функции (Xu Y.J. et al., 2008). В большом количестве экспериментальных исследований показано, что таурин может оказывать прямое воздействие на сосудистую функцию. В вазодилаторном эффекте таурина в ответ на влияние вазоактивных веществ важную роль играет оксид азота (Mizushima S. et al., 1996). Прием таурина предотвращает возникновение эндотелиальной дисфункции, начального этапа формирования атеросклеротического поражения, за счет улучшения функции моноцитов (Ito T., Azuma J., 2004). Разви-



тие эндотелиальной дисфункции, вызванной высоким уровнем глюкозы и окисленными ЛПНП, может предотвращаться при приеме таурина за счет снижения регуляции апоптоза и молекул адгезии (Ulrich-Merzenich G. et al., 2007). Апоптоз клеток эндотелия, вызванный высоким уровнем глюкозы, предотвращается путем ингибирования таурином АФК и стабилизации внутриклеточного содержания Ca^{2+} (Wu Q.D. et al., 1999).

Сосудорасширяющее действие таурина связывают также с повышением содержания простаглицлина (Горчакова Н.А., 2001).

Улучшение кровообращения при приеме таурина связано с антиагрегантным эффектом (Горчакова Н.А., 2001). Так, у людей с нормальным содержанием в организме таурина его дополнительный прием в дозе 400 мг/сут повышает резистентность тромбоцитов к агрегации на 30%, а 1600 мг/сут — на 70% (Hayes K.C. et al., 1989).

Таурин проявляет широкий спектр действия на адренергические структуры: уменьшает выделение медиаторов, ускоряет их катаболизм, обладает α -адрено-блокирующим эффектом (Горчакова Н.А., 2001). Различные исследователи высказывают предположение, что таурин может оказывать супрессию высвобождения норадреналина или ацетилхолина в нервных тканях. Таурин может действовать как нейротрансмиттер или нейромодулятор в центральной нервной системе (ЦНС), оказывать супрессивное воздействие на симпатическую нервную систему, нормализуя повышенную сердечную активность (Fujita T., Sato Y., 1988; Mizushima S. et al., 1996). Эндогенная опиятная активация, тесно связанная с супрессией симпатической нервной системы, может содействовать гипотензивному эффекту таурина при артериальной гипертензии (АГ), вызванной избытком хлорида натрия (Fujita T., Sato Y., 1988).

Антигипертензивный эффект таурина может быть также частично следствием его воздействия на сердечно-сосудистый центр в продолговатом мозгу и снижения концентрации моноаминов в ЦНС (Yoshioka M. et al., 2007). А поскольку таурин блокирует эффекты ангиотензина II, что также является одним из механизмов его антигипертензивного действия, таким образом может уменьшиться стрессовое воздействие на сердечно-сосудистую систему (Xu Y.J. et al., 2008).

Будучи эндогенной субстанцией организма, таурин не ассоциируется с токсичностью или лекарственной зависимостью и хорошо переносится при клиническом применении (Wang J.X. et al., 2005).

Боярышник

Представитель семейства розоцветных (Rosaceae) боярышник колючий (*Crataegus oxyacantha* L.) получил свое название от греческого слова *крáтос* — сила (Verma S.K. et al., 2007). Лечебные свойства боярышника известны с древности — еще в I в. н.э. греческий ученый Диоскорид описал его свойства в труде «Materia medica», однако преобладающее в большинстве культур применение боярышника в каче-

стве сердечного средства прослеживается с XVII в. (Чекман И.С. и соавт., 2002; Barrett M., 2004; Tassell M.C. et al., 2010).



© Percho/Dreamstime.com/Dreamstock.ru

Боярышник является ценным лекарством для системы кровообращения и считается одним из лучших кардиотоников, найденных в царстве растений. Потребление плодов боярышника ассоциируется с продолжительным позитивным влиянием на сердце и сосуды. Боярышник расширяет периферические и коронарные сосуды, улучшает кровоснабжение и метаболизм миокарда (Zhang Z. et al., 2002; Verma S.K. et al., 2007). Экстракт плодов боярышника, обладающий кардиопротекторными, гипотензивными и гиполипидемическими свойствами (Zhang Z. et al., 2001), широко применяется в терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний (аритмии, сердечная недостаточность, «сердечная слабость») (Bernatoniene J. et al., 2009). Традиционно плоды боярышника также используют при пароксизмальной тахикардии, АГ, атеросклерозе и облитерирующем тромбангиите (Barnes J. et al., 2007). В народной медицине плоды боярышника применяют как специфическое сердечное средство при сердцебиении. Боярышник устраняет болезненность и ощущение тяжести в сердце, успокаивает нервную систему (Попов А.П., 1968).

Содержание полезных веществ в плодах, листьях и цветах боярышника практически одинаково, различается только в соотношении флавоноидов и процианидинов (Barnes J. et al., 2007; Tassell M.C. et al., 2010). В плодах боярышника преобладают полисахариды и тритерпены, есть проантоцианидины, лейкоантоцианидины, антоцианидины, катехины. Однако флавоноидов в 2 раза меньше, чем в цветах. При этом в плодах содержится в 2 раза больше, чем в цветах, олеановой и урсоловой кислот, определяются β -ситостерин, витамины группы В, каротиноиды, аскорбиновая кислота, сахара, сорбит, танины и оксикумарины, пектиновые вещества, витамин К, фенольные соединения, холин, ацетилхолин, высшие жирные кислоты (арахидоновая, пальмитиновая, миристиновая, стеариновая), ненасыщенные жирные кислоты (масляная, линолевая), амгидалин. Дубильные вещества представлены димерами L-эпикатехина и лейкоцианидина (Мамчур Ф.И., 1984; Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008). Плоды *C. oxyacantha* известны вином, лимонной и крагеновой кислотами, оказывающими позитивное влияние на сердце (Попов А.П., 1968). Наиболее важным компонентом боярышника явля-

ется крагеновая кислота, отвечающая за коронарный вазодилатирующий эффект (Rigelsky J.M., Sweet B.V., 2002).

Жидкий экстракт плодов боярышника благодаря наличию тритерпеновых кислот (олеановой, урсоловой, крагеновой) усиливает коронарное и мозговое кровообращение, повышает чувствительность миокарда к действию сердечных гликозидов (Горчакова Н.А., 2001).

В эксперименте на животных установлено, что под влиянием препаратов боярышника коронарный кровоток увеличивается почти на 80% при одновременном замедлении сердечного ритма. Пр продемонстрированное спазмолитическое действие обусловлено наличием флавоноидных соединений (Мамчур Ф.И., 1984). Результаты эпидемиологических исследований указывают на значимую связь между увеличением потребления флавоноидов с пищей и снижением коронарной смертности (Tassell M.C. et al., 2010). Основным компонентом флавоноидной фракции во всех частях боярышника, независимо от вида, является гиперозид (Котова Э.Э. и соавт., 2004), однако наибольшее содержание гиперозида отмечается в плодах (Barnes J. et al., 2007).

Отрицательный хронотропный и положительный инотропный эффекты присущи флавоноидным и проантоцианидиновым фракциям. Также в эксперименте на животных показана профилактическая антиаритмическая активность боярышника (Barnes J. et al., 2007).

Положительный инотропный эффект боярышника может быть следствием ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы миокарда. Также одним из механизмов положительного инотропного эффекта боярышника является ингибирование флаванами растения активности 3',5'-циклической аденозин монофосфат фосфодиэстеразы, что ведет к повышению содержания циклических нуклеотидов внутри клетки, увеличению коронарного кровотока, скорости расслабления и способствует поддержанию нормального ритма (Verma S.K. et al., 2007; Tassell M.C. et al., 2010). Ограниченные данные контролируемых и неконтролируемых клинических исследований свидетельствуют о пользе боярышника в терапии хронической сердечной недостаточности II класса по NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) (Rigelsky J.M., Sweet B.V., 2002).

Биофлавоноиды боярышника расширяют не только коронарные, но и периферические сосуды (Verma S.K. et al., 2007). Эндотелийзависимая индукция оксида азота, запускающая вазодилатацию, присуща в основном олигомерным процианидинам боярышника (Tassell M.C. et al., 2010). Эффект блокирования β -адренергических рецепторов продемонстрирован в эксперименте *in vitro* и *in vivo* на животных при применении плодов боярышника, стандартизированных по содержанию процианидинов (Barnes J. et al., 2007). Гликозиды боярышника повышают вагальный тонус (Verma S.K. et al., 2007).



Флавоноиды и проантоцианидины боярышника также оказывают ингибирующее действие на ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) (Lacaille-Dubois V. et al., 2001), содействуют кардиопротекторному эффекту растения вследствие снижения потребности миокарда в кислороде (Verma S.K. et al., 2007). Угнетение АПФ также приводит к уменьшению вазоконстрикции и снижению артериального давления (АД). В дополнение к гипотензивному действию флавоноиды и тритерпены боярышника оказывают мочегонный эффект (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Плоды боярышника — превосходный источник антиоксидантов, снижающих образование свободных радикалов, уменьшая, таким образом, ишемическое повреждение миокарда (Zhang Z. et al., 2002). Флавоноиды, ацетилхолин, дубильные вещества, фитостерины, содержащиеся в плодах боярышника, обуславливают антиоксидантный эффект препаратов на их основе, а также способность нормализовать сон и оказывать благоприятное действие на общее состояние (Горчакова Н.А., 2001).

Основной антиоксидантной активностью обладают фенольные компоненты боярышника. Флавоноиды группы эпикатехина являются скавенджерами свободных радикалов подобно известному антиоксиданту витамину Е. Прочианидин проявляет наибольшую антиоксидантную активность при микросомальной липидной перекисидации и в качестве скавенджера гидроксильных радикалов (Bernatoniene J. et al., 2008). Прочианидины боярышника могут ингибировать эластазу нейтрофильных гранулоцитов, высвобождающуюся при гипоксии и вызывающую повреждение миокарда (Rigelsky J.M., Sweet B.V., 2002). Отмечен также эффект боярышника в отношении понижения регуляции экспрессии гена каспазы-3 (Tassell M.C. et al., 2010).

В эксперименте установлено, что урсоловая и олеаноловая кислота обладают большей антиоксидантной активностью по сравнению с α -токоферолом. Эти тритерпены также оказывают хелатирующий эффект, дозозависимый эффект как скавенджеры супероксидных анионов, проявляют активность в качестве ингибиторов ксантиноксидазы (Yin M.C., Chan K.C., 2007). Антиоксидантное действие боярышника также включает усиление активности супероксиддисмутазы и каталазы, ингибирование активности липоксигеназы (Tassell M.C. et al., 2010).

Спиртовой экстракт ягод боярышника колючего при экспериментальном инфаркте миокарда предотвращает снижение содержания антиоксидантных ферментов в миокарде и повышает уровень аденозин дифосфат-стимулированного потребления кислорода (Jayalakshmi R., Niranjali Devaraj S., 2004).

Одним из механизмов протекторного эффекта плодов боярышника на сердечно-сосудистую систему является прямая защита ЛПНП от окисления (за это отвечают гиперозид, изокверцетин, эпикатехин,

кверцетин, рутин, хлорогеновая и протокатехиновая кислоты), а также опосредованная защита путем поддержания уровня α -токоферола ЛПНП в результате предотвращения его окисления пероксильными радикалами. Эти эффекты являются дозозависимыми (Zhang Z. et al., 2001; 2002).

Антиоксидантная активность фенольных соединений зависит от числа и позиции гидроксильных групп — доноров водорода в ароматическом кольце фенольной молекулы. Флавоноловые агликоны, такие как кверцетин и кемпферол, имеют множественные гидроксильные группы и их антиоксидантная активность сильнее, чем их гликозидов, таких как рутин, астрагалин и т.д. (Bernatoniene J. et al., 2008). Наряду с витамином С-сберегающей активностью кверцетин проявляет также значительную противовоспалительную активность вследствие прямого ингибирования различных инициальных процессов воспаления (Bernatoniene J. et al., 2008).

Витамин С, антоцианы и другие флавоноиды боярышника стабилизируют коллагеновые волокна, усиливая коллагеновый матрикс соединительной ткани, в том числе сосудистой стенки. Стабилизация коллагена приводит к уменьшению атеросклеротических бляшек и проявлений атеросклероза в целом (Rigelsky J.M., Sweet B.V., 2002; Verma S.K. et al., 2007; Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008). Экспериментально установлено свойство проантоцианидинов обращать вспять развитие атеросклеротической бляшки (Verma S.K. et al., 2007). Плоды боярышника существенно ингибируют биосинтез тромбосана А2 и адгезию тромбоцитов, тем самым уменьшая формирование атеросклеротической бляшки и развитие тромбоза (Zhang Z. et al., 2002).

Боярышник проявляет противовоспалительные свойства за счет предотвращения синтеза и высвобождения таких активаторов воспаления, как гистамин, сериновые протеазы, простагландины, лейкотриены и так далее, а также ингибирования активности ферментов, секретируемых лейкоцитами при воспалении (Verma S.K. et al., 2007). Катехины и лейкоантоцианидины, если они полимеризуются в организме, срабатывают как наисильнейшие антиоксиданты. Их полимерами являются дубильные соединения, способные снимать поверхностное раздражение и таким образом уменьшать воспалительные процессы, а устранение любого воспаления чрезвычайно важно не только для сердечно-сосудистой системы, но и для организма в целом (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Плоды боярышника оказывают благотворный эффект на сердечно-сосудистую систему частично за счет их влияния на липидный обмен. Показано, что боярышник снижает уровень общего холестерина в сыворотке крови, холестерина ЛПНП и триглицеридов у людей с гиперлипидемией. Эти эффекты присущи катехину, сапонинам и кверцетину. Возможным механизмом гиполипидемической активности плодов боярышника может быть как ингибирование абсорбции холестерина и желчных кислот, так и увеличение

экскреции этих нейтральных и кислых стеролов. Боярышник повышает экскрецию желчных кислот за счет усиления регуляции активности холестерин-7- α -гидроксилазы. Боярышник не влияет на активность печеночной 3-гидроксиметилглутарил-KoA-редуктазы, но тормозит активность кишечной ацил-KoA-холестеринацилтрансферазы (Rigelsky J.M., Sweet B.V., 2002; Zhang Z. et al., 2002; Tassell M.C. et al., 2010). За этот эффект боярышника ответственны урсоловая и олеаноловая кислоты, повышающие также экскрецию с калом нейтральных стеролов (Lin Y. et al., 2009).

Боярышник в исследованиях на людях и животных демонстрирует седативный эффект от слабого до умеренного, частично за это ответственны олигомерные процианидины (Verma S.K. et al., 2007).

Препараты растения малотоксичны, не обладают кумулятивными свойствами, не имеют побочного действия и хорошо переносятся больными (Мамчур Ф.И., 1984; Чекман И.С. и соавт., 2002; Barrett M., 2004; Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Пустырник



Пустырник обыкновенный (*Leonurus cardiaca* L.) — представитель семейства губоцветных (Lamiaceae, или Labiatae), имеет долгую историю медицинского применения — его лечебные свойства были известны еще в XV ст. Ботаническое название пустырника обыкновенного происходит от латинского слова *leonis* — лев, кельтского *urus* — дикий бык, тур и латинского слова *cardiac* — сердечный (Попов А.П., 1968; Чекман И.С. и соавт., 2002; Popescu M.L. et al., 2009).

В траве пустырника содержатся алкалоиды (леонуриин, леонуридин), протоалкалоид стахидрин, флавоноиды (квинквелоид, рутозид, кверцетин, изокверцетин, кверцитрин, глюкорамнозид, гиперозид, генкванин), иридоидные монотерпены (аюгозид, аюгол, галиридозид, рептозид), горькие дитерпены (леокардин); холин, тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, витамины А, Е, С, небольшое количество эфирных масел, соли биометаллов (калий, кальций, натрий, сера), органические кислоты (яблочная, винная, лимонная, фосфорная, ванилиновая), дериваты кофеиновой кислоты и тритерпеноиды урсанового ряда (урсоло-



вая и коросоловая кислоты, илелатифол D), антоцианы, стеролы, в основном β -ситостерол и стигмастерол, фенилэтанонидные производные вербаскозид и лавандулифолиозид (Мамчур Ф.І., 1984; Чекман І.С. и соавт., 2002; Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008; Popescu M.L. et al., 2009; European Medicines Agency, 2010). Активными компонентами пустырника являются буфадииенолидовые гликозиды наряду с большим количеством фенольных гликозидов (Matkowski A., Piotrowska M., 2006).

Такой состав физиологически активных веществ обуславливает седативное, противосудорожное, антиангинальное, гипотензивное, спазмолитическое, мочегонное действие (Чекман І.С. и соавт., 2002). Кроме того, L. cardiaca оказывает мягкий кардиотонизирующий эффект (Matkowski A., Piotrowska M., 2006).

Глюкорамнозид пустырника замедляет сердечный ритм, снижает АД, оказывает седативное действие. Флавоноиды, иридоиды, стероиды отвечают за спазмолитические, седативные и гипотензивные свойства. Противосклеротическое действие пустырника обусловлено наличием тритерпенов (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008). Фармакологические свойства лавандулифолиозида представлены существенным отрицательным хронотропным эффектом, удлинением интервалов P–Q, Q–T и комплекса QRS, снижением АД (Milkowska-Leysk K. et al., 2002). Урсоловая кислота из L. cardiaca является мощным ингибитором супероксидов, образующихся в клетках (Ali M.S. et al., 2007). Леонурин эффективно понижает тонус мышц сосудов, возможно, за счет ингибирования тока Ca^{2+} внутрь клетки и высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} (Chen C.X., Kwan C.Y., 2001).

Очищенный экстракт L. cardiaca действует на множественные электрофизиологические мишени, особенно на кальциевые каналы L-типа, быстрый калиевый ток задержанного выпрямления и активируемый гиперполяризацией ток. В эксперименте на животных очищенный экстракт L. cardiaca, вводимый интракоронарно, снижает давление в левом желудочке, увеличивает коронарный кровоток и интервал P–Q (Ritter M. et al., 2010).

Для кардиопротекторного эффекта важными являются антиоксидантные свойства L. cardiaca. Экстракт L. cardiaca высокоэффективен в качестве скавенджера свободных радикалов (Matkowski A., Piotrowska M., 2006). Антиоксидантное действие травы пустырника проявляется только в условиях окислительного стресса, селективно защищая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, при этом угнетая формирование малонового диальдегида, особенно в острой фазе инфаркта миокарда (Sun J. et al., 2005). Экстракт травы пустырника, назначенный за 1 нед до и в течение 3 нед после экспериментального инфаркта миокарда, оказывает антиоксидантный и кардиопротекторный эффект (Sun J. et al., 2005). В эксперименте на животных

с окклюзией средней мозговой артерии прием очищенной травы пустырника за 2 нед до окклюзии и 1 нед после существенно уменьшил объем зоны инфаркта на фоне повышения концентрации антиоксидантов в плазме крови. Очищенная трава пустырника может уменьшить апоптоз, снизить уровень проапоптотических белков, повышая уровень антиапоптотических белков (Loh K.P. et al., 2009).

Препараты пустырника действуют успокаивающее на ЦНС (Мамчур Ф.І., 1984). По характеру действия на организм препараты пустырника близки к препаратам валерианы лекарственной, но в 2–3 раза превышают ее эффект (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008). Можно предположить, что препараты пустырника, подобно препаратам валерианы, обладают способностью тормозить трансмембранный натриевый ток в нейронах и замедлять деградацию γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС (Горчакова Н.А., 2001).

Длительное применение настойки пустырника снижает беспокойство и существенно улучшает функцию цветовой дифференциальной чувствительности, что может быть связано с действием на ГАМК-эргические процессы в сетчатке и связанных с ней мозговых структурах (Ovanesov K.B., 2005). Также К.В. Ovanesov и соавторы (2006) наблюдали существенное снижение порога яркостной чувствительности сетчатки и улучшение эмоционального статуса у молодых лиц с тревожными состояниями при приеме настойки L. cardiaca.

В эксперименте установлено отсутствие токсичности пустырника (Мамчур Ф.І., 1984).

Экспериментальные исследования препарата Кратал

По данным проведенного доклинического изучения специфической фармакологической активности Кратала установлено мягкое кардиотоническое действие, высокую антиангинальную и коронаролитическую активность препарата. В экспериментальных моделях препарат улучшает кровоснабжение и функциональное состояние очага ишемии, в 2 раза уменьшает выделение лактата и нормализует соотношение лактат/пироват. Исследуемый препарат увеличивает скорость коронарного кровотока, снабжение миокарда кислородом и повышает содержание кислорода в крови, оттекающей из коронарного синуса, увеличивая коронарный резерв. При этом по гемодинамической, коронаролитической и кардиопротекторной активности наблюдается эффект суммации, а по функциональной устойчивости миокарда при проведении нагрузочных проб — эффект потенцирования. Убедительным является то, что в экспериментальных условиях на животных исследуемый препарат вызывает гиподинамические сдвиги показателей системной гемодинамики и проявляет положительное инотропное действие в остром периоде инфаркта миокарда. В эксперименте Кратал проявляет защитное действие на модели

питуитрин-изадриновой кардиомиопатии, предотвращая гибель животных и изменения показателей сократимости миокарда. На фоне модели коарктации аорты в стадии компенсации Кратал препятствует развитию тахикардии, повышая показатели сократимости (Бугаенко В.В. и соавт., 1999; Горчакова Н.А., 2001).

Клинические исследования препарата Кратал

В отделе дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины Е.И. Митченко и В.Ю. Романовым (2005) проведено исследование применения препарата Кратал у пациентов с **гипертонической болезнью II стадии и ожирением I–II степени**. У пациентов 1-й группы также отмечался сахарный диабет (СД) или нарушение толерантности к глюкозе, тогда как у пациентов 2-й группы не было признаков нарушения углеводного обмена. Пациенты обеих групп принимали Кратал в течение 3 мес по 1 таблетке 3 раза в сутки на фоне стандартной антигипертензивной терапии лизиноприлом и при необходимости — противодиабетическими препаратами.

На фоне терапии в течение 3 мес у пациентов обеих групп наблюдалось выраженное снижение АД как в дневное, так и в ночное время суток. В обеих исследуемых группах одинаково эффективно снизилось среднее систолическое АД (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) (в 1-й — на 12 и 12%, во 2-й — на 12 и 14% соответственно). На фоне терапии отмечалось приблизительно одинаковое снижение изначально повышенных среднесуточных показателей вариабельности САД: с $23,3 \pm 6,7$ до $12,9 \pm 6,1$ мм рт. ст. в 1-й группе и с $21,7 \pm 6,9$ до $11,3 \pm 3,1$ мм рт. ст. — во 2-й. К окончанию наблюдения у пациентов 1-й группы, у которых изначально недостаточно снижалось АД в период сна, выявлено положительное влияние препарата на степень снижения ночного САД и ДАД, что проявилось улучшением характеристик суточного индекса САД и ДАД — $10,6 \pm 2,8$ и $14,3 \pm 4,7\%$ соответственно. При этом у больных 2-й группы нормальный суточный профиль АД практически не изменился.

Через 3 мес приема комбинации лекарств, включающей препарат Кратал, у пациентов 1-й группы отмечали нормализацию уровня глюкозы и инсулина в крови натощак ($5,4 \pm 1,4$ ммоль/л и $16,9 \pm 6,8$ МЕ/мл соответственно), что, возможно, дополнительно связано с органопротекторными свойствами данного препарата. У больных СД не возникало необходимости повышать дозу пероральных противодиабетических препаратов, а в ряде случаев стало возможным снизить ее, что привело к снижению выраженности инсулинорезистентности и снижению индекса HOMA (homeostatic model assessment) до $4,1 \pm 1,1$ усл. ед. У пациентов 2-й группы в течение 3 мес терапии не нарушались нормальные показатели уровня глюкозы и инсулина в крови натощак



($5,5 \pm 1,2$ ммоль/л и $8,0 \pm 2,1$ МЕ/мл соответственно), не увеличивался риск возникновения гипо- или гипергликемии. Положительная клиническая динамика ассоциировалась с хорошей переносимостью препарата во всех клинических группах, побочных реакций на фоне приема Кратала не отмечено.

Результаты исследования показали, что Кратал является эффективным и безопасным лекарственным средством с выраженным метаболическим действием, способным оптимизировать антигипертензивный и противодиабетический эффекты стандартной терапии пациентов с АГ и СД, оказывая положительное влияние на углеводный обмен и функциональную способность эндотелия (Митченко Е.И., Романов В.Ю., 2005).

Также в Институте кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины В.В. Бугаенко и соавторами (1999) проведено исследование применения препарата Кратал в комплексной терапии больных ИБС и НЦД. В исследовании участвовали 50 больных мужского пола, средний возраст — $42,7 \pm 5,3$ года. В 1-ю группу включено 36 пациентов с ИБС с мягкой АГ, 2-я группа состояла из 14 больных с НЦД. Всем пациентам с НЦД проводили изолированную терапию Краталом, по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 10–20 дней, остальные получали препарат Кратал на фоне базисной терапии (антагонисты кальция, блокаторы β -адренергических рецепторов, нитраты, ингибиторы АПФ).

В результате лечения препаратом Кратал в течение 10 дней отмечалось снижение цифр САД и ДАД с последующей стабилизацией, а также урежение ЧСС, снижение показателя «двойного произведения», что свидетельствует о более экономичной работе миокарда и уменьшении потребности миокарда в кислороде при прежней физической активности больного. В среднем в группе значение ДАД снизилось на $4,4 \pm 1,1$ мм рт. ст. Необходимо отметить, что Кратал не вызывал повышения ЧСС в ответ на снижение АД.

В процессе лечения препаратом Кратал у всех обследуемых больных отмечено значительное улучшение общего самочувствия. У лиц с ИБС достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии, а также количество потребляемых таблеток нитроглицерина. У лиц с НЦД установлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение как количества, так и тяжести симпатоадреналовых кризов. При проведении клинической апробации препарата Кратал не отмечалось побочных действий, препарат не влиял на показатели крови. Эффективность препарата оценена как хорошая.

Таким образом препарат Кратал является перспективным средством и может быть применен в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы различной этиологии. Внедрение Кратала в широкую медицинскую практику может способствовать расширению возможностей адекватной фармакотерапии (Бугаенко В.В. и соавт., 1999).

И.С. Чекманом и соавторами (2002) проведено изучение влияния Кратала на больных с НЦД при лечении в условиях поликлиники. Обследовано 30 больных (12 мужчин и 18 женщин) с диагнозом НЦД по кардиальному, гипертоническому и смешанному типу в возрасте от 21 года до 28 лет. Пациенты получали амбулаторно монотерапию препаратом Кратал по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 30 дней. Контрольная группа состояла из 30 больных такого же возраста с аналогичным диагнозом, получавших традиционную вегетативную коррекцию.

Результаты исследования показали, что у больных, получавших Кратал, снились частота и продолжительность боли в области сердца, нормализовался сердечный ритм и АД, регрессировали нейроваскулярные (головная боль, головокружение, шум в ушах) и абдоминальные проявления, улучшилось общее самочувствие (нормализовались память, сон, настроение, концентрация внимания), повысилась толерантность к физической и умственной нагрузкам, уменьшились психоэмоциональные проявления (утомляемость, тревожность, раздражительность, колебания настроения). На фоне приема Кратала уменьшились желудочковые экстрасистолы, нормализовались ЧСС и показатели ЭКГ. Отмечена хорошая переносимость Кратала больными с НЦД и отсутствие побочных эффектов. Кратал не оказывал влияния на показатели периферической крови, функциональное состояние поджелудочной железы, печени, почек (Чекман И.С. и соавт., 2002).

Выводы

Комплексный препарат Кратал, созданный на основе растительного сырья (густые экстракты плодов боярышника колючего и пустырника обыкновенного) и компонента с метаболическим действием (таурин), обладает мягким кардиотоническим действием, высокой антиангинальной и коронаролитической активностью.

Препарат Кратал — эффективное и безопасное лекарственное средство с выраженным метаболическим действием — способный оптимизировать антигипертензивный и противодиабетический эффекты стандартной терапии пациентов с АГ и СД, оказывая положительное влияние на углеводный обмен и функциональную способность эндотелия.

Кратал является перспективным средством и может применяться в комплексной терапии заболеваний системы кровообращения различной этиологии. Проведенные исследования показали возможность его применения в комбинации с антагонистами кальция, блокаторами β -адренергических рецепторов, нитратами, ингибиторами АПФ.

Применение препарата Кратал в широкой медицинской практике может способствовать расширению возможностей адекватной фармакотерапии.

Литература

- Білозір М.Й., Новіков В.П. (2008) Роль БАС лікарської рослинної сировини у кардіології. Видавництво Львівської політехніки, 622: 96–103.
- Бугаенко В.В., Ломаковский А.Н., Лутай М.И. и др. (1999) Применение препарата Кратал в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца и нейроциркуляторной дистонией. Журн. практ. лікаря, 3: 56–58.
- Горчакова Н.А. (2001) КРАТАЛ — новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием. Еженедельник АПТЕКА, 293(22): (<http://www.apteka.ua/article/11885>).
- Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, 1424 с.
- Котова Э.Э., Котов А.Г., Хованская Н.П. (2004) Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение». Фармаком, 4: 1–7.
- Мамчур Ф.І. (1984) Довідник з фітотерапії. Здоров'я, Киев, 264 с.
- Митченко Е.И., Романов В.Ю. (2005) Оптимизация антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом с использованием препарата Кратал. Мистецтво лікування, 6(22): (<http://m-l.com.ua/?aid=561>).
- Попов А.П. (1968) Лекарственные растения в народной медицине. Здоров'я, Киев, 316 с.
- Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. (2003) Кардиопротекторы — клинко-фармакологические аспекты. Укр. мед. часопис, 6(38): 18–25 (<http://www.umj.com.ua/article/1017>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/38/pdf/513_rus.pdf).
- Чекман И.С., Гущина Л.Н., Гущин Н.В., Коренкова С.Г. (2002) Клиническая эффективность препарата Кратал при амбулаторном лечении больных с нейроциркуляторной дистонией. Укр. мед. часопис, 4(30): 127–130 (<http://www.umj.com.ua/article/1440>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/30/pdf/742_rus.pdf).
- Шабров А.В., Дадали В.А., Макаров В.Г. (2003) Биохимические основы микрокомпонентов пищи. Аваллон, Москва, 184 с.
- Ali M.S., Ibrahim S.A., Jalil S., Choudhary M.I. (2007) Ursolic acid: a potent inhibitor of superoxides produced in the cellular system. Phytother. Res., 21(6): 558–561.
- Azuma M., Takahashi K., Fukuda T. et al. (2000) Taurine attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac myocytes. Eur. J. Pharmacol., 403(3): 181–188.
- Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. (2007) Herbal Medicines. Pharmaceutical Press, London, Chicago, 721 p.
- Barrett M. (2004) The handbook of clinically tested herbal remedies. Volume 2. The Haworth Press, New York, London, Oxford, 690 p.
- Bernatoniene J., Mastekova R., Majiene D. et al. (2008) Free radical-scavenging activities of *Crataegus monogyna* extracts. Medicina (Kaunas), 44(9): 706–712.
- Bernatoniene J., Trumbeckaite S., Majiene D. et al. (2009) The effect of crataegus fruit extract and some of its flavonoids on mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart. Phytother. Res., 23(12): 1701–1707.
- Birdsall T.C. (1998) Therapeutic applications of taurine. Altern. Med. Rev., 3(2): 128–136.
- Chen C.X., Kwan C.Y. (2001) Endothelium-independent vasorelaxation by leonurine, a plant alkaloid purified from Chinese motherwort. Life Sci., 68(8): 953–960.
- European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (2010) Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., herba
- Fujita T., Sato Y. (1988) Hypotensive effect of taurine possible involvement of the sympathetic nervous system and endogenous opiates. J. Clin. Invest., 82(3): 993–997.



- Hayes K.C., Pronczuk A., Addesa A.E., Stephan Z.F.** (1989) Taurine modulates platelet aggregation in cats and humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 49(6): 1211–1216.
- Ito T., Azuma J.** (2004) Taurine is a possible anti-atherosclerotic agent. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 123(5): 311–317.
- Jayalakshmi R., Niranjali Devaraj S.** (2004) Cardioprotective effect of tincture of *Crataegus* on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 56(7): 921–926.
- Lacaille-Dubois V., Franck U., Wagner H.** (2001) Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 8(1): 47–52.
- Liao X.B., Zhou X.M., Li J.M. et al.** (2007) Taurine transporter is expressed in vascular smooth muscle cells. *Amino Acids*, 33(4): 639–643.
- Lin Y., Vermeer M.A., Trautwein E.A.** (2009) Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, Feb 19 [Epub ahead of print].
- Loh K.P., Huang S.H., Tan B.K., Zhu Y.Z.** (2009) Cerebral protection of purified *Herba Leonuri* extract on middle cerebral artery occluded rats. *J. Ethnopharmacol.*, 125(2): 337–343.
- Matkowski A., Piotrowska M.** (2006) Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. *Fito-terapia*, 77(5): 346–353.
- Milkowska-Leyck K., Filipiek B., Strzelecka H.** (2002) Pharmacological effects of lavandulifolioside from *Leonurus cardiaca*. *J. Ethnopharmacol.*, 80(1): 85–90.
- Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y.** (1996) Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 403: 615–622.
- Murakami S., Kondo-Ohta Y., Tomisawa K.** (1999) Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet. *Life Sci.*, 64(1): 83–91.
- Nandhini A.T., Thirunavukkarasu V., Ravichandran M.K., Anuradha C.V.** (2005) Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med. J.*, 46(2): 82–87.
- Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N. et al.** (2004) Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation*, 109(15): 1877–1885.
- Ovanesov K.B.** (2005) The effect of tofisopam and tincture *Leonuri* on the color-discrimination function in young humans. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 68(3): 56–59.
- Ovanesov K.B., Ovanesova I.M., Arushanian E.B.** (2006) Effects of melatonin and motherwort tincture on the emotional state and visual functions in anxious subjects. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 69(6): 17–19.
- Popescu M.L., Dinu M., Toth O.** (2009) Contributions to the pharmacognostical and phyto-biological study on *Leonurus cardiaca* L. (Lamiaceae). *Farmacologia*, 57(4): 424–431.
- Rigelsky J.M., Sweet B.V.** (2002) Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 59(5): 411–422.
- Ritter M., Melichar K., Strahler S. et al.** (2010) Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from *Leonurus cardiaca* L. (*Ph.Eur.*). *Planta Med.*, 76(6): 572–582.
- Royssomuti S., Suwanich A., Jirakulsomchok D., Wyss J.M.** (2009) Perinatal taurine depletion increases susceptibility to adult sugar-induced hypertension in rats. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 643: 123–133.
- Sada H., Takashi Ban T., Sperelakis N.** (1996) Kinetic mechanism of Na^+ channel depression by taurine in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn. J. Pharmacol.*, 71(2): 147–159.
- Satoh H.** (1999) Taurine modulates IKr but not IKs in guinea-pig ventricular cardiomyocytes. *Br. J. Pharmacol.*, 126: 87–92.
- Sturman J.A.** (1986) Nutritional taurine and central nervous system development. *Ann. NY Acad. Sci.*, 477: 196–213.
- Sun J., Huang S.H., Zhu Y.C. et al.** (2005) Anti-oxidative stress effects of *Herba Leonuri* on ischemic rat hearts. *Life Sci.*, 76(26): 3043–3056.
- Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y. et al.** (2004) Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 287(4): C949–C953.
- Tassell M.C., Kingston R., Gilroy D. et al.** (2010) Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacognosy Reviews*, 4(7): 32–41.
- Tricarico D., Barbieri M., Camerino D.C.** (2000) Taurine blocks ATP-sensitive potassium channels of rat skeletal muscle fibres interfering with the sulphonylurea receptor. *Br. J. Pharmacol.*, 130(4): 827–834.
- Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H., Bionde R.R.** (2007) Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur. J. Nutr.*, 46(8): 431–438.
- Venturini A., Ascione R., Lin H. et al.** (2009) The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease. *Mol. Cell Biochem.*, 330(1–2): 63–70.
- Verma S.K., Jain V., Verma D., Khamesra R.** (2007) *Crataegus oxyacantha* — a cardioprotective herb. *J. Herbal Med. Toxicol.*, 1(1): 65–71.
- Wang J.X., Li Y., Zhang L.K. et al.** (2005) Taurine inhibits ischemia/reperfusion-induced compartment syndrome in rabbits. *Acta Pharmacol. Sin.*, 26(7): 821–827.
- Wu Q.D., Wang J.H., Fennessy F. et al.** (1999) Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 277(6 Pt 1): C1229–C1238.
- Xu Y.J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalia N.S.** (2008) The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Exp. Clin. Cardiol.*, 13(2): 57–65.
- Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al.** (2008) Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis.*, 7: 38.
- Yin M.C., Chan K.C.** (2007) Nonenzymatic antioxidative and antglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid. *J. Agric. Food Chem.*, 55(17): 7177–7181.
- Yancey P.H.** (2001) Water stress, osmolytes and proteins. *Amer. Zool.*, 41: 699–709.
- Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al.** (1999) Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J. Nutr.*, 129(9): 1705–1712.
- Yoshioka M., Takasugi Y., Koga Y.** (2007) Central hypotensive effect involving neurotransmitters of long-term administration of taurine to stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Masui*, 56(2): 139–147.
- Zhang M., Bi L.F., Fang J.H. et al.** (2004) Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids*, 26(3): 267–271.
- Zhang Z., Chang Q., Zhu M. et al.** (2001) Characterization of antioxidants present in hawthorn fruits. *J. Nutr. Biochem.*, 12(3): 144–152.
- Zhang Z., Ho W.K., Huang Y. et al.** (2002) Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet. *J. Nutr.*, 132(1): 5–10.

Комбінований препарат Кратал у терапії серцево-судинних захворювань

А.В. Бабушкіна

Резюме. Стаття містить інформацію про комбінований препарат Кратал, створений на основі рослинної сировини — густих екстрактів кропиви собачої та плодів глоду — і компонента з метаболічною дією таурину. Докладно розглядаються механізми дії кожного компонента препарату. Наведено результати доклінічного вивчення специфічної фармакологічної активності Краталу та дані його клінічних досліджень.

Ключові слова: нейроциркуляторна дистонія, ішемічна хвороба серця, таурин, плоди глоду, трава кропиви собачої, Кратал.

Combined preparation Cratal in therapy of cardiovascular diseases

A.V. Babushkina

Summary. The article contains the information on the combined preparation *Cratal* created on the basis of vegetative raw material — motherwort herb and hawthorn fruits dense extracts and component with metabolic action taurine. Mechanisms of action of preparation components are considered in detail. Results of preclinical study of *Cratal* specific pharmacological activity and the data of clinical study of preparation are submitted.

Key words: neurocirculatory dystonia, ischemic heart disease, taurine, hawthorn fruits, motherwort herb, *Cratal*.

