

УДК 612.821: 159.9:615.1

Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок*
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
**ОАО «Фармак», г. Киев*

**КОРВАЛОЛ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ –
ЗНАЧИТ ЖИЗНЬ ПРЕПАРАТА ПРОДОЛЖАЕТСЯ.
СООБЩЕНИЕ I. ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ СОЗДАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Огромная популярность препарата Корвалол, его эффективность и безопасность обуславливают целесообразность создания новых, более удобных в применении, с улучшенным фармакокинетическим профилем лекарственных форм. В работе представлены результаты доклинического исследования препарата Корвалол в лекарственной форме таблетки для сублингвального и/или перорального применения. Показаны низкая токсичность, отсутствие местно-раздражающего и алергизирующего действия, а также высокая специфическая фармакологическая активность как седативного лекарственного средства.

Ключевые слова: корвалол в форме таблетки, острая токсичность, местно-раздражающее действие, алергизирующие свойства, седативный эффект.

Многим из нас с детства знаком запах «бабушкиных капель», и их название – Корвалол. Именно этот препарат не одно десятилетие широко применяется в Украине и странах ближнего зарубежья [1, 2].

Корвалол фактически является полным советским аналогом валокордина, разработанного в 1963 г. в Германии. Он, как и валокордин, обладает снотворным, сосудорасширяющим, седативным и спазмолитическим действием. Действующие вещества Корвалола представлены этиловым эфиром альфа-бромизовалериановой кислоты (20,0 мг), фенобарбиталом (18,26 мг), маслом мяты перечной (1,42 мг). Аналогами Корвалола являются, в частности, корвалдин, барбовал (капли, производитель ООО «Фармак», Украина), корвалтаб (таблетки, производитель «Фарма Стар», Украина), реладорм (таблетки, производитель «Польфа АО», Польша).

Корвалол – бренд сверхпопулярный, не нуждающийся в особых рекомендациях. Но в некоторых странах (за пределами Восточной Европы) этот препарат неизвестен, а в США ещё в 1997 г. FDA запретила даже ввоз его на территорию страны, аргументируя этот запрет наличием в составе препарата компонента группы барбитуратов – фенобарбитала. В Российской Федерации, в частности, в 2008 г. Корвалол и Валокордин предполагали изъять из свободной, безрецептурной продажи из-за того, что препараты содержат психотропные

компоненты – этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты и фенобарбитал. Однако протесты населения и, по нашему мнению, здравый смысл руководства МЗ РФ способствовали тому, что представители Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков согласились, что Валокордин и Корвалол, содержащие незначительное количество сильнодействующих и ядовитых веществ, будут по-прежнему продаваться без рецептов.

В сети Internet содержится огромное количество сообщений не только об «абсолютной бесполезности», бездейственности, неэффективности препарата Корвалол, но и его «потенциальной вредности», высокой токсичности, наличии значительных побочных эффектов. К сожалению, большинство из подобных публикаций не базируются на анализе научных данных, не подтверждены методами доказательной медицины, имеют популистский характер. К слову, следует отметить, что потенциально вредными являются фактически все лекарства. Весь вопрос в том, какое, как, кому, как долго и при какой патологии, в том числе сочетанной, следует применять лекарство.

На самом же деле в большинстве случаев Корвалол действительно является полезным, действенным и безвредным препаратом, способным быстро купировать определённые симптомы, которые вызваны не столь серьёзными заболеваниями или собственно

стрессом: тревогу, боли и неприятные ощущения в области сердца, волнение, нервозность, бессонницу и др. Корвалол и сегодня остаётся одним из наиболее запрашиваемых в аптеках лекарств, достаточно широки объёмы его производства и продаж, расширяется арсенал лекарственных форм этого препарата, что также продиктовано, в определённой степени, достаточно высоким спросом.

Авторы публикации считают целесообразным высказать своё мнение об эффективности и безопасности препарата Корвалол, а также о его новой лекарственной форме – таблетках для перорального и/или сублингвального применения, и научно обосновать действенность этого лекарства (в том числе по результатам клинического применения, освещённым в научной литературе), его безвредность при условии правильного (рационального) применения, а также доказать целесообразность проведения хорошо спланированных экспериментальных и клинических исследований, основываясь на принципах доказательной медицины, которые могли бы опровергнуть неправильные или сомнительные представления о препарате, расширить диапазон его использования, в том числе и при сочетанной патологии, то есть при взаимодействии препаратов разных фармакотерапевтических групп.

Производство Корвалола в виде капель для перорального применения давно осуществляется ОАО «Фармак» (Украина). В настоящее время предприятием разработана лекарственная форма Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения. Обоснованием для данной разработки было то, что препарат в лекарственной форме капли обладает сильным и стойким, не весьма приятным, ощутимым на значительном расстоянии, запахом. Этот запах присущ летучему веществу – этиловому эфиру альфа-бромизовалериановой кислоты. В форме таблеток фактически не ощущается запах ингредиента, входящего в состав препарата. Кроме того, улучшены фармакокинетические свойства препарата. Именно эти свойства, по-видимому, обусловили проявление более существенного специфического фармакологического эффекта изучаемого препарата. Не последнее значение имеет удобство в применении и дозировании таблеток по сравнению с каплями.

Физиологическая активность Корвалола обусловлена активностью его ингредиентов, клинические эффекты которых приведены в табл. 1, что и предопределяет возможности применения препарата [3–7].

В составе Корвалола, как седативного препарата, имеется соединение, содержащее бром, что

обосновывает целесообразность применения Корвалола при нервной возбудимости с кардиофобией и сердцебиением [8–13].

Фармакодинамические свойства Корвалола позволяют использовать его наряду с фитопрепаратами (в том числе комбинированными) – персеном, ново-пасситом, фитоседом, седасеном, седафлором, седофлором и др., для устранения или ослабления проявлений психоэмоционального стресса, избавляя не только от общих тревожных симптомов (психических и вегетативных), а и от специфических симптомов тревоги [14–18].

Препарат зарегистрирован в Украине в разных лекарственных формах [2].

Так, например, в 1996 г. в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины были проведены доклинические испытания Корвалола (капли во флаконах производства ОАО «Фармак», Украина).

Результаты этих испытаний показали, что ЛД₅₀ для мышей при пероральном введении составляет 6,5 мл/кг массы тела животного. При продолжительном (15 суток) пероральном введении Корвалола крысам в терапевтической (0,015 мл/кг) и субтоксической (0,13 мл/кг) дозе не было выявлено отрицательного влияния на морфологическую структуру миокарда, печени, почек, селезёнки, лёгких, пищевода, желудка, кишечника, а также на показатели крови. Корвалол не проявлял алергизирующего действия. Было установлено наличие противоаритмического эффекта в опытах на кроликах. Седативное действие Корвалола было доказано в опытах по изучению подавления активности крыс методом «открытого поля».

Разработанная лекарственная форма Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения производства ОАО «Фармак» – прошла доклиническое испытание в Институте фармакологии и токсикологии НАМН Украины, где и были изучены острая токсичность и специфическая фармакологическая активность, местно-раздражающее и алергизирующее действие в сравнительном аспекте с одноимённым препаратом того же производителя в лекарственной форме капли.

Состав действующих веществ Корвалола в разработанной лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения отвечает таковому в препарате Корвалол в лекарственной форме капли для перорального применения, а по количественному составу ингредиентов – несколько отличается тем, что дозы действующих компонентов в таблетке уменьшены фактически в среднем на 1/3 по сравнению с содержанием их в 1 мл раствора (табл.

Таблиця 1. Клинические эффекты активных ингредиентов Корвалола

Наименование ингредиента	Клинические эффекты
Этиловый эфир альфа-бромизо-валериановой кислоты	Успокаивающее, спазмолитическое действие, обусловленное снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением процессов торможения в нейронах коры и подкорковых структурах головного мозга, а также снижением активности центральных сосудодвигательных центров и местным прямым спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. Использоваться может как антисептическое средство: при наружном применении оказывает противомикробное действие, при системном применении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию
Фенобарбитал	Снотворный, противосудорожный и наркотический эффекты, обусловленные угнетающим влиянием на ЦНС. Вызывает привыкание. Может вызывать слабую эйфорию. Спазмолитическое и миорелаксирующее действие. Противосудорожный эффект. В малых дозах (0,01–0,03 г на приём) оказывает седативное действие, то есть в малых дозах действует как транквилизатор, в больших – как снотворное. Обладает прямым угнетающим действием на дыхательный центр (снижает чувствительность к углекислому газу), понижает тонус гладкой мускулатуры пищеварительного тракта. В снотворных дозах несколько уменьшает интенсивность основного обмена, что проявляется незначительной гипотермией. Существенно не влияет на сердечно-сосудистую систему. Вызывает «индукцию» ферментов и усиливает активность монооксигеназной ферментной системы печени. Уменьшает гипербилирубинемия
Мята перечная (масло мяты)	Спазмолитический, седативный, желчегонный, слабо обезболивающий и гипотензивный, противодиарейный, антисептический эффекты. Ослабляет головную боль, проявляет антиангинальное, антигипоксическое действие, рефлекторно расширяет сосуды головного мозга, уменьшает возбудимость ЦНС, повышает тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур. В составе моно- и комбинированных лекарств используется для лечения повышенной возбудимости нервной системы, неврозов, лёгких расстройств сна, кардиалгии, стенокардии, нейроциркуляторной дисфункции с тахикардией и артериальной гипертензией

2). Однако количество каждого из компонентов, содержащегося в суточной дозе препарата в лекарственной форме капли – 60 капель, соответствует таковому в двух таблетках разработанной лекарственной формы, приём которых за сутки предусматривается инструкцией по медицин-

скому применению. Другими словами: доза каждого из ингредиентов препарата, содержащаяся в одной таблетке, идентична содержащейся в 20 каплях раствора.

Опыты по изучению острой токсичности препарата при использовании метода наимень-

Таблиця 2. Состав разных лекарственных форм Корвалола

Наименование ингредиента	Капли, мг	Таблетки, мг
Активные ингредиенты		
Этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты	20,0	12,42
Фенобарбитал	18,26	11,34
Масло мяты	1,42	0,88
Вспомогательные вещества		
	Стабилизатор Этанол Вода очищенная	Лактозы моногидрат Магния стеарат β-циклодекстрин Ацесульфам калия

ших квадратов проводились на белых крысах массой 175–200 г, которые содержались на стандартном пищевом режиме вивария. Во время эксперимента животные находились при температуре воздуха +22...+25 °С, влажности 55–62%, стандартном световом режиме «день-ночь» [19]. По методу наименьших квадратов определяли показатели острой токсичности препарата, вводя каждую из испытываемых доз двум животным.

Животные были рандомизированы на четыре группы, 1-й из которых вводили Корвалол сублингвально; 2-й группе животных препарат в этой же лекарственной форме вводили в желудок через специальный металлический зонд; 3-й группе животных – сублингвально препарат в лекарственной форме капли, 4-й группе капли Корвалола вводили в желудок.

Для оптимального дозирования и удобства введения таблетки Корвалола измельчали в фарфоровых ступках, для каждого животного рассчитывали необходимую дозу. При ручном удержании животного в вертикальном положении цапками с резиновыми наконечниками раскрывали рот крысы, оттягивали язык и сублингвально наносили в 1 или 2 приёма (в зависимости от массы препарата; интервал между введениями 5–7 мин) таблеточную массу. В указанном положении животное удерживали в течение 1,5–2 мин после нанесения таблеточной массы для увлажнения препарата. Аналогичным образом сублингвально наносили капли. Для введения препарата в желудок таблеточную массу измельчали в 1%-ном крахмальном клейстере, а препарат в форме капли вводили в нативном виде.

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Основным критерием оценки токсичности препарата была гибель животных, с параллельным исследованием изменений массы тела, внешнего вида, поведения, зоосоциальных взаимоотношений, способности потреблять корм и воду, функционирования пищеварительного тракта и дыхания, изменений реакции на внешние раздражители.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что при введении препаратов в дозах 5,0 г/кг или 5 мл/кг (таблетки и капли соответственно) не наблюдалось гибели животных ни при сублингвальном введении, ни при поступлении препарата в желудок (табл. 3). При введении более высоких доз Корвалола в лекарственной форме капли (от 7,94 до 10,0 мл/кг) в желудок была установлена его среднесмертельная доза для крыс – 11,2(10,0÷12,4) мл/кг. Введение в столь высоких дозах препарата сублингвально в лекарственной форме таблетки не представляется технологически возможным.

Однако отсутствие гибели животных при введении препарата в максимальной дозе 5,0 г/кг позволяет по показателю среднесмертельной дозы отнести Корвалол – таблетки для перорального и/или сублингвального применения, равно как и препарат сравнения, к классу практически нетоксичных веществ.

Таблица 3. Показатели токсичности препарата Корвалол в исследуемых лекарственных формах

Препарат, лекарственная форма, путь введения	Доза	Результат*
Корвалол, таблетки, мг/кг, сублингвально	1000,0	0/2
	1580,0	0/2
	2000,0	0/2
	2500,0	0/2
	3980,0	0/2
	5000,0	0/2
Корвалол, таблетки, мг/кг, в желудок	1000,0	0/2
	1580,0	0/2
	2000,0	0/2
	2500,0	0/2
	3980,0	0/2
	5000,0	0/2
Корвалол, капли, мл/кг, сублингвально	1,0	0/2
	1,58	0/2
	2,0	0/2
	3,16	0/2
	3,98	0/2
	5,0	0/2
Корвалол, капли, мл/кг, в желудок	1,0	0/2
	1,58	0/2
	2,0	0/2
	3,16	0/2
	3,98	0/2
	5,0	0/2
	7,94	0/2
	10,0	1/2
	12,6	1/2
15,8	2/2	

Примечание. * Отношение количества погибших животных к количеству животных, которым была введена соответствующая доза препарата.

По данным ежедневного клинического наблюдения за животными в течение 14 суток установлено, что симптомы отравления при применении препаратов в дозах 5,0 г/кг или 5,0 мл/кг массы тела проявлялись в течение первых 30–60 мин после введения препарата. Животные характеризовались настороженностью, изменением ритма и глубины дыхания, снижением дви-

гательной активности, повышением тонуса хвоста и рефлекса ушной раковины, экзофтальмом, незакономерным изменением частоты уринаций и дефекаций. Других реакций на введение препарата Корвалол в обеих лекарственных формах в другие сроки наблюдения у крыс выявлено не было.

Температура тела не претерпевала существенных изменений, масса животных увеличивалась в физиологических пределах с течением срока наблюдения.

Проведённые исследования позволяют констатировать, что препарат Корвалол в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения по показателям острой токсичности идентичен референтному препарату – Корвалолу в виде капель.

Изучение местно-раздражающего действия Корвалола в виде таблеток для перорального и/или сублингвального применения проводилось на половозрелых животных обоего пола: белых крысах массой 150–200 г и кроликах массой 2500–3200 г. Перед началом исследования тщательно оценивали целостность, наличие/отсутствие эритемы, отёка слизистой полости рта у животных. При отсутствии видимых изменений на слизистую переходной складки щеки и дёсен ежедневно в течение 4-х суток 4 раза в день с интервалом 2 часа с помощью стеклянной палочки наносили таблеточную массу препарата, приготовленную на 1%-ном крахмальном клейстере. По аналогичной схеме применяли препарат в виде капель, однако в этом случае слизистую полости рта орошали нативным препаратом из шприца. Период наблюдения за животными составил 7 суток (4 дня – нанесение препарата и 3 дня после его применения).

Оценка раздражающего действия Корвалола проводилась в динамике через 1, 3, 5 и 7 суток после первой аппликации с определением коэффициента раздражения.

Результаты опытов, проведённых на белых крысах, свидетельствовали, что после нанесения таблеточной массы на слизистую полости рта при осмотре места аппликации не было выявлено кровенаполнения сосудов, изменения цвета слизистой, отдельных очагов эритемы или отёка. Не было установлено симптомов раздражения слизистой полости рта крыс и при микроскопическом её исследовании после эвтаназии животных. Аналогичный результат был получен и при исследовании Корвалола в лекарственной форме капли.

Отсутствие раздражающего эффекта у препарата Корвалол в форме таблеток для перорального и/или сублингвального применения было подтверждено в опытах на кроликах. На-

кануне определяли массу и температуру тела животных, делали микроскопический анализ смывов полости рта на предмет выявления в них эпителиальных клеток и лейкоцитов. Препараты на слизистую полости рта кроликов наносили способом, аналогичным описанному для крыс. Результаты опытов, представленные в табл. 4, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых показателей при применении Корвалола в форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения, не зарегистрировано эритемы, отёка, сухости слизистой полости рта ни у одного из животных.

Таблица 4. Влияние Корвалола в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения на состав смыва полости рта у кроликов (n=7)

Срок наблюдения, сут	Содержание элементов в смывах*	
	клетки эпителия	лейкоциты
Исходное значение	4,6±0,7	7,2±1,2
1-е	5,1±0,9	7,6±1,3
3-и	4,9±0,8	7,8±1,4
5-е	4,3±0,5	7,1±1,02
7-е	4,4±0,8	7,0±1,1

Примечание. * В поле зрения.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что Корвалол в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения, равно как и референтный препарат, не приводит к органическим или функциональным изменениям слизистой полости рта при многократном применении у животных разных видов. При анализе клинических симптомов установлено, что препараты Корвалола в разных лекарственных формах не вызывают ни лакримации, ни ринореи, ни саливации, что позволяет констатировать факт отсутствия местно-раздражающих свойств у названных лекарств.

Сенсибилизирующее действие исследуемого препарата изучали методом окклюзионной аппликационной пробы [20].

Опыты провели на белых крысах – небеременных 20 самках, не имевших ранее потомства, массой 180–200 г. За сутки до исследования препарата у животных выстригали шерсть на левом боку на участке площадью 4 см². После мягкой фиксации животного на выстриженную поверхность стеклянной палочкой наносили таблеточную массу Корвалола в виде взвеси в тви-

не-80. В фиксированном состоянии животное находилось в течение 30 мин после нанесения препарата (во избежание механического удаления его с кожного покрова).

Состояние кожного покрова оценивали в ходе визуального наблюдения через 6, 24 и 48 часов по наличию/отсутствию эритемы, степени её выраженности, наличию/отсутствию струпа и/или отёка. Препарат наносили один раз в неделю в течение трёх недель, а через 14 суток после последней аппликации проводили провокационную пробу всем животным путём нанесения препарата на выстриженную поверхность правого бока крысы. Состояние кожного покрова повторно оценивали также через 6, 24 и 48 часов по названным показателям. Признаков сенсibiliзирующего действия исследуемого препарата во время фазы индукции выявлено не было. Отсутствие сенсibiliзирующих свойств препарата подтверждено углублёнными исследованиями при внутрикожной инъекции 0,01 мл 0,1%-ного раствора гистамина гидрохлорида в зоне аппликации препарата с последующим (через 30 мин) внутривенным введением 1%-ного раствора Эванса синего (2,5 мл/кг).

блеток для перорального и/или сублингвального применения.

Представленные результаты изучения безвредности комбинированного препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, могут быть свидетельством не только низкой токсичности препарата в целом, но и низкой опасности каждого из ингредиентов, особенно фенобарбитала, в тех дозах, в которых они используются в данном препарате. Кроме того, очевидно, не происходит такого взаимодействия между ингредиентами препарата в исследуемой лекарственной форме, которое могло бы повысить токсичность любого из них либо препарата в целом или вызвать не прогнозируемое побочное действие.

Исследование специфической фармакологической активности препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, как лекарства, обладающего седативным действием, было проведено на половозрелых белых крысах массой 170–200 г, которые до опыта находились на голодной диете в течение 12 часов со свободным доступом к воде. Животные были разделены

Таблица 5. Диаметр окрашенного пятна в зоне аппликации препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, при внутрикожной инъекции гистамина гидрохлорида, ($M \pm m$) мм

Группа животных, фаза сенсibiliзации	Время наблюдения, мин				
	30	60	120	240	360
Интактные (контроль)	4,15±0,48	5,60±0,45	4,75±0,38	0,85±0,42	Пятна нет
Подопытные, фаза индукции	4,20±0,42	5,55±0,47	4,30±0,40	0,90±0,46	<<
Подопытные, фаза провокационной пробы	4,20±0,42	5,45±0,49	4,45±0,40	0,84±0,35	<<

Примечание. $p > 0,05$; достоверных изменений диаметра окрашенного пятна не выявлено.

Наибольший диаметр окрашенного пятна у животных контрольной группы регистрировался в течение 60–120 мин, а спустя 4–6 часов отёка, эритемы и каких-либо видимых изменений кожного покрова не наблюдалось (табл. 5).

Аналогичные результаты зарегистрированы и у животных подопытных групп. Увеличения диаметра окрашенного пятна на месте инъекции гистамина гидрохлорида у животных после аппликации препарата по отношению к таковому у крыс контрольной группы не зарегистрировано ни в фазу индукции, ни в фазу провокационной пробы.

Динамическое наблюдение и оценка размеров окрашенных пятен на месте инъекции гистамина гидрохлорида свидетельствовали об отсутствии сенсibiliзации организма под воздействием препарата Корвалол в форме та-

на три группы (по 7 в каждой). К 1-й группе были отнесены интактные крысы (контроль), животным 2-й и 3-й групп вводили Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, и Корвалол, капли, соответственно. Седативное действие препаратов оценивали по их способности влиять на динамику сна, вызванного внутрибрюшинным введением тиопентала натрия. Животные контрольной группы получали тиопентал натрия в дозе, вызывающей сон у 42,8 % крыс (доза определена предварительно опытным путём) – 30 мг/кг массы тела животного. Животные подопытных групп в течение пяти суток ежедневно подвергались воздействию исследуемых препаратов в условно-терапевтических дозах для человека. Последнее введение препаратов осуществляли за 60 мин до применения тиопентала натрия

После введения тиопентала натрия у животных контрольной группы наблюдалось боковое положение через $(6,32 \pm 0,11)$ мин, а продолжительность наркотического сна составила $(58,94 \pm 10,8)$ мин (табл. 6). Введение препарата Корвалол в форме таблеток для перорального и/или сублингвального применения способствует существенному сокращению времени наступления сна и увеличивает его продолжительность в 2,5 раза. Сокращение времени наступления сна и увеличение его продолжительности наблюдалось и при введении препарата сравнения, лишь животные 3-й группы спали в два раза дольше, нежели контрольные. Очевидно, фармакокинетический профиль новой разработанной лекарственной формы препарата Корвалол обеспечивает данный результат.

Результаты исследований двигательной активности животных по методу «открытого

рата Корвалол являются идентичными. При использовании дозы препарата в лекарственной форме таблетки, которая на два порядка превышает суточную максимальную терапевтическую дозу, не было зарегистрировано гибели животных. В дозах, которые использованы при моделировании и создании изучаемой лекарственной формы Корвалола, ни один из его ингредиентов не обладает тератогенным эффектом, не влияет на репродуктивную функцию, не обладает генотоксичностью, не установлено канцерогенности при применении указанных доз действующих веществ, а также препаратов, подобных Корвалолу [2, 16, 17].

Таким образом, анализ экспериментальных данных по доклиническому изучению препарата Корвалол, таблетки для перорального и/или сублингвального применения, а также анализ литературных данных доклинического изучения

Таблица 6. Влияние Корвалола на динамику тиопенталового сна у белых крыс

Группа	Начало сна, мин	Продолжительность сна, мин (n)	Эффект [^]
1-я (контроль)	$6,32 \pm 0,11$ (n=3)	$58,94 \pm 10,8$ (n=3)	3/7
2-я	$3,70 \pm 0,38$ (n=5) ^{*#}	$147,0 \pm 12,1$ (n=5) ^{*#}	5/5
3-я	$4,5 \pm 0,2$ (n=4) [*]	$116,5 \pm 9,5$ (n=4) [*]	4/5

Примечания: 1. $p < 0,05$; *достоверность изменений по отношению к показателям у животных контрольной группы; #по отношению к показателям у животных 3-й группы.

2. [^] Отношение количества животных с позитивным эффектом (сон) к общему количеству животных в группе.

поля» при введении Корвалола в форме таблеток, равно как и Корвалола в форме капель для перорального использования, полученные в опытах на белых крысах, продемонстрировали снижение двигательной активности животных по горизонтальной поверхности на 48,5 и 50,2 % соответственно. Данный результат может быть свидетельством угнетения деятельности ЦНС при применении Корвалола.

По степени выраженности специфической фармакологической активности препарат Корвалол, производителем которого является ОАО «Фармак», в лекарственной форме таблетки для перорального и/или сублингвального применения идентичен препарату в форме капли.

Данные доклинического исследования Корвалола в форме как таблеток, так и капель свидетельствуют о седативной, успокаивающей, снотворной активности препарата в обеих лекарственных формах.

По показателям острой токсичности, которая была установлена в течение 14 суток наблюдения за животными, с учётом клинических симптомов интоксикации можно утверждать, что исследуемые лекарственные формы препа-

ингредиентов, входящих в состав этого препарата, свидетельствуют о выраженной специфической фармакологической активности Корвалола в форме таблетки при его низкой токсичности, отсутствии местно-раздражающего и алергизирующего эффектов, что обосновывает возможность его клинического применения.

В последние 10 лет в российской научной литературе появились сведения об исключении «традиционных» антиангинальных средств, в частности Корвалола, из перечня жизненно-важных препаратов из-за отсутствия объективных убедительных данных о его действенности [21]. В то же время, принимая во внимание популярность препарата Корвалол, спрос на него, спектр показаний к применению, обусловленный фармакодинамическими свойствами действующих компонентов, отсутствие существенно-го побочного действия, высокую безопасность, успешный клинический опыт применения, стоит усомниться в отсутствии или низкой эффективности препарата. О клинической эффективности и безопасности препарата Корвалол в целом, а также его компонентов, об их эффективных дозах и фармакокинетических свойствах, сведения

о дизайне проведённых клинических испытаний препарата и целесообразности его применения при различных патологических состояниях речь пойдёт в следующем сообщении.

Список литературы

1. Корвалол / Фармация. – 1968. – № 4. – С. 92.
2. Чекман И.С. Клинико-фармакологические свойства корвалола / И.С. Чекман // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 5–6. – С. 108–112.
3. Изучение нейротропной и адаптогенной активности экстрактов валерианы, черники и их смеси / Н.С. Фурса, П.Ю. Шкроботько, Н.Г. Марсов [и др.] // Запорожск. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 102–106.
4. Валерианотерапия психоневрологических расстройств / Н.С. Фурса, Е.А. Григорьева, С.Н. Соленикова [и др.] // Томск: Печатная лит-ра, 2005. – 200 с.
5. Фурса Н.С. Валерианотерапия нервно-психических болезней (обобщение возможности создания новых лекарственных препаратов и опыта традиционной медицины) / Н.С. Фурса, Е.А. Григорьева, Е.Г. Корниевская. – Запорожье: ЗАО «ИВЦ с/х», 2000. – 348 с.
6. Изучение влияния экстрактов валерианы, черники и их смеси на биохимические показатели крыс на фоне иммобилизационного стресса / Н.Г. Марсов, П.Ю. Шкроботько, И.М. Белай [и др.] // Запорожск. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 53–57.
7. Шкурупий В.А. Эффективность использования ингаляций эфирного масла мяты перечной в комплексном лечении туберкулеза легких / В.А. Шкурупий, Г.В. Мостовая, Н.В. Казаринова // Проблемы туберкулеза (Москва). – 2002. – № 4. – С. 36–39.
8. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent, A. Padula, D. Moore [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005–1012.
9. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress / D.O. Kennedy, W. Little, C.F. Haskell, A.B. Scholey // *Phytother. Res.* – 2006, Feb. – Vol. 20, № 2. – P. 96–102.
10. Тананакина Т.П. Влияние настоя мяты на секрецию иммуноглобулинов слюны / Т.П. Тананакина, Н.В. Архипова, Л.В. Ларионова // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 138–140.
11. Мята перечная – *MENTHA PIPERITA L.* // Мир медицины и лекарственных растений. – 2000. – № 3–4. – С. 8–12.
12. Ford A.C. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, N.J. Talley, B.M. Spiegel // *BMJ.* – 2008. – Nov. – Vol. 13. – P. 337–2313.
13. Kligler B. Peppermint oil / B. Kligler, S. Chaudhary // *Am. Fam. Physician.* – 2007. – № 75. – P. 1027–1030.
14. Воробьева В.О. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) / В.О. Воробьева // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1693–1699.
15. Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения / А.В. Ушкалова, Т.С. Илларионова // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 10–14.
16. Вознесенская Т.Г. Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом / Т.Г. Вознесенская, А.В. Федотова, Н.М. Фокина // Лечение нервных болезней. – 2002. – № 3 (8). – С. 38–41.
17. Использование препарата ПЕРСЕН при вторичных невротических нарушениях у детей с ограниченным поражением нервной системы / В.Ю. Мартынюк, С.М. Зинченко, О.А. Майструк [и др.] // Современная педиатрия. – 2004. – № 1 (2). – С. 73–76.
18. Ефективність і переносимість комбінованого препарату «МЕНОВАЛЕН» у хворих з астеноневротичним синдромом за результатами II фази клінічних випробувань / І.А. Зупанець, Є.Ф. Грінцов, С.Б. Попов [та ін.] // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 4–8.
19. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова // К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
20. Buehler E.V. Delayed contract hypersensitivity in the Guinea pig / E.V. Buehler // *Arch. Dermatol.* – 1965. – № 91. – P. 1771–1775.
21. Яицкий Н.А. Доказательная медицина и клинические исследования / Н.А. Яицкий, Э.Э. Звартау, П.В. Мирошенков // Мир медицины. – 2001. – № 9 – С. 10.

*Н.М. Серединська, М.І. Борщевська,
М.А. Мохорт, Л.М. Киричок*
**КОРВАЛОЛ: ЕФЕКТИВНІСТЬ
І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПІДТВЕРДЖУЮТЬСЯ –
ЗНАЧИТЬ ЖИТТЯ ПРЕПАРАТУ
ПРОДОВЖУЄТЬСЯ
ПОВІДОМЛЕННЯ І: ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ
СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ
ФОРМ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ЇХНЬОГО
ВИКОРИСТАННЯ (РЕЗУЛЬТАТИ
ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

Широка популярність препарату Корвалол, його ефективність і безпечність обумовлюють доцільність створення нових, більш зручних у застосуванні, з покращеним фармакокінетичним профілем лікарських форм. Наведено результати доклінічного дослідження препарату Корвалол в лікарській формі таблетки для сублінгвального та/або перорального застосування. Доведено, що препарат має низьку токсичність, йому не притаманний місцево-подразнюючий та алергізуючий вплив. Препарату властива висока специфічна фармакологічна активність – виразний седативний ефект.

Ключові слова: корвалол у формі таблетки, гостра токсичність, місцево-подразнююча дія, алергізуючі властивості, седативний ефект.

*N.N. Seredynskaya, M.I. Borshchevskaya,
N.A. Mokhort, L.M. Kirychok*
**CORVALOL: EFFICACY AND SAFETY
ARE CONFIRMED, THEREFORE
THE DRUG WILL GO ON
REPORT 1: PERSPECTIVE CREATION
OF NEW DOSAGE FORMS AND EXPEDIENCY
OF THEIR USE (PRECLINICAL STUDIES)**

Enormous popularity of the drug Corvalol, its efficacy and safety stipulate the expediency of creation the new drug forms with improved pharmacokinetic profile which are more convenient for use. The results of pre-clinical studies of the drug Corvalol in tablet dosage form for sublingual and / or for oral administration are given in this work. There was shown low toxicity, absence of locally irritating and allergenic effect as well as high specific pharmacological activity which are appropriate to a sedative drug.

Key words: Corvalol-tablet, acute toxicity, local irritant action, allergenic properties, sedative effect.

Поступила 30.10.12

УДК 615.28:576.31.4:616.831-006.482-006.483-053.2-089.166

*І.Г. Васильєва, Л.М. Вербова, Ю.О. Орлов, О.С. Галанта, Н.Г. Чопик, А.В. Шаверський,
О.І. Цюбко, Н.П. Олексенко, А.Б. Дмитренко, Т.А. Макарова*
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України», м. Київ

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗА ЗМІНОЮ ВМІСТУ
НЕСТИН-ПОЗИТИВНИХ КЛІТИН ПРИ КОРОТКОСТРОКОВОМУ
КУЛЬТИВУВАННІ ОПЕРАЦІЙНИХ ЗРАЗКІВ МЕДУЛОБЛАСТОМ
І АНАПЛАСТИЧНИХ ЕПЕНДИМОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ДІТЕЙ**

Досліджено вплив препаратів ломустину, цисплатину та фторурацилу на вміст нестинпозитивних клітин медулобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей. Показано, що нестинпозитивні клітини медулобластом і анапластичних епендимом головного мозку дітей є чутливими до обраних препаратів, але відсоток зниження їх кількості та реакція на певний препарат є індивідуальними. Метод короткострокового культивування з додаванням хіміопрепарату в культуральне середовище може бути рекомендований для узгодження схеми хімотерапії. Алкілатори та похідні платини є ефективними препаратами, спрямованими проти стовбурових і прогеніторних клітин пухлини.

Ключові слова: медулобластома, анапластична епендимома, ломустин, цисплатин, фторурацил.

Сучасне уявлення про утворення і прогресію пухлин базується на гіпотезі існування невели-

кої популяції ракових стовбурових клітин. Відсоток цих клітин у пухлинах різного походжен-