

УДК 612.821; 159.9:615.1

Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт,
Л.М. Киричок, Г.И. Борщевский**

*ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
ОАО «Фармак», г. Киев

КОРВАЛОЛ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ – ЗНАЧИТ ЖИЗНЬ ПРЕПАРАТА ПРОДОЛЖАЕТСЯ. СООБЩЕНИЕ II. ФАРМАКОДИНАМИКА, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ КОРВАЛОЛА

В статье дана характеристика фармакодинамических, фармакокинетических, токсических свойств ингредиентов Корвалола. Описаны результаты клинических испытаний действующих компонентов препарата, показана их терапевтическая эффективность и безопасность.

Ключевые слова: *Корвалол, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты, мята перечная, фенобарбитал, клиническая эффективность, безопасность, клинические испытания.*

Ознакомившись с разработкой ОАО «Фармак» (г. Киев) – новой лекарственной формой препарата Корвалол – таблетки для перорального и/или сублингвального применения, и проведя её доклиническое изучение, мы констатировали факт высокой фармакологической активности препарата при сохранении достаточного уровня его безопасности, о чём изложили в Сообщении I [1]. Однако наше внимание привлекли сведения в сети Internet об отсутствии эффективности у препарата Корвалол, о его «чрезвычайной» опасности, о запрете ввоза на территорию других государств. Нас не оставили равнодушными сообщения в научной печати Российской Федерации об исключении препарата из перечня жизненно необходимых антиангинальных средств [2], а также о попытке отнесения его к рецептурным лекарственным средствам, предпринятой в 2008 г. Многие специалисты, в частности врачи НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург), ратуют за отнесение Корвалола к рецептурным препаратам.

Именно эта информация побудила у авторов желание расставить акценты на вопросах о целесообразности/нецелесообраз-

ности применения препарата, о его терапевтической эффективности и безопасности.

По нашему мнению, фармако- и токсико-динамическими свойствами, кинетикой, а иногда и фармацевтическим взаимодействием компонентов препарата определяются его свойства. В связи с этим, прежде чем говорить о комбинированном препарате в целом, следует детально охарактеризовать эффективность и безопасность (в том числе клинические) ингредиентов, входящих в его состав.

Настоящая информация о фармакодинамике ингредиентов Корвалола охватывает публикации начиная с 60-х – 70-х годов минувшего столетия по настоящее время, а также базируется на результатах проведённых клинических испытаний компонентов.

Один из действующих ингредиентов Корвалола – фенобарбитал. Очевидно, именно этот препарат может иметь потенциальную опасность (наибольшую среди других компонентов Корвалола) при применении как в качестве самостоятельного фармакологического средства, так и при использовании его в составе других многокомпонентных препаратов. В то же время

© Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт и др., 2013

благодаря этому ингредиенту в значительной степени проявляются специфические фармакологические эффекты Корвалола.

Фенобарбитал (Phenobarbitalum, 5-этил-5-фенобарбитальная кислота) – противосудорожный препарат из группы барбитуратов продолжительного действия. Компания Bayer (Германия) выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 г. под торговым названием Luminal. Новый барбитурат был синтезирован германским химиком Э. Фишером в 1904 г., спустя два года после синтеза первого барбитурата — барбитала. Люминал оставался общепринятым седативным и снотворным средством вплоть до появления бензодиазепинов в 1950-х годах.

Фенобарбитал не только подавляет сенсорную зону коры головного мозга, но и предупреждает моносинаптическую, а также полисинаптическую передачи в центральную нервную систему. Как правило, фенобарбитал рассматривают как снотворный препарат. Действительно, он проявляет выраженный снотворный эффект и находит применение при расстройствах сна. Он вызывает наступление сна через 30–60 мин продолжительностью от 6 до 8 часов. После пробуждения у человека может какое-то время держаться сонливость, вялость, снижение работоспособности. В снотворных дозах фенобарбитал несколько уменьшает интенсивность основного обмена, что проявляется незначительной гипотермией.

В качестве успокаивающего фенобарбитал назначают больным с невротическими состояниями, спазмами гладких мышц внутренних органов, повышенной возбудимостью, при нейровегетативных расстройствах, гипертонии, стенокардии, мигрени в малых дозах (в 10 раз ниже снотворной) и чаще всего в сочетании с другими препаратами: успокаивающими, спазмолитиками, обезболивающими, сосудорасширяющими средствами. Существенного отрицательного действия на сердечно-сосудистую систему фенобарбитал не оказывает. В настоящее время наиболее часто применяется как противоэпилептическое средство. Впервые был использован в 1912 г. и до сих пор считается одним из наиболее эффективных препаратов, которые применяют при генерализованных эпилептических припадках

и фокальных припадках у взрослых и детей. Противоэпилептическая активность фенобарбитала позволяет использовать его при хорее, спастических параличах, разных судорожных реакциях [3–5]. Широко фенобарбитал применяется в педиатрической практике во всех возрастных периодах благодаря способности индуцировать синтез повышенного количества микросомальных ферментов, а также снотворному, противосудорожному, мембраностабилизирующему свойствам [4, 6–8]. С лечебной целью фенобарбитал назначают новорожденным, у которых регистрируются повторные судорожные приступы в течение первых 48 часов жизни. Применяется фенобарбитал и в более поздние сроки – на 4-й – 6-й неделях жизни новорожденных. Эффективность барбитала показана в клинике новорожденных, родившихся с признаками асфиксии при нормальном весе. Показаниями к профилактическому применению фенобарбитала у таких новорожденных есть неврологические отклонения, которые проявляются в первые сутки и характеризуются резким возбуждением, гипертонией, дрожанием рук, ног, подбородка. Фенобарбитал применяют при желтухах, обусловленных непрямой билирубинемией у новорожденных, а при необходимости и до рождения [9, 10]. Фенобарбитал (барбитураты) оказывает индуктивное действие на ферменты печени, метаболизирующие чужеродные вещества. Он способствует быстрому накоплению билирубина в желчи и выделению его из организма. Это и позволило применять препарат при желтухах, обусловленных непрямой билирубинемией у новорожденных, а при необходимости и до рождения. Фенобарбитал эффективен при гипербилирубинемиях новорожденных, угрожаемых по гнойно-септическим заболеваниям (от инфицированных матерей) [6]. Такую эффективность препарата связывают со способностью повышать неспецифические и гуморальные механизмы защиты организма ребенка. Наиболее часто фенобарбитал применяют при зарегистрированных отклонениях в функционировании нервной системы у новорожденных, которые связаны с осложненной беременностью. Однако зарегистрирован нежелательный эффект при применении фенобар-

битала у новорождєнних в течение 7 дней – развитие гипокальциемии [5, 8, 9, 11–13]. Фенобарбитал профилактически назначают беременным с резус-отрицательной принадлежностью крови и отягощєнным по гемолитической болезни новорождєнних анамнезом [10]. Назначается недоношенным новорождєнным детям с целью создания благоприятных условий для поддержания процессов дозревания в головном мозге, так как он способствует миелинизации нервной ткани. Эффективен при вирусном гепатите [14–16], что связывают с его способностью нормализовать билирубиновый обмен. Фенобарбитал используют и при холестатических желтухах [3, 9]. Показан как иммуносупрессор [17]. Фенобарбитал может стимулировать восстановление нарушений клеточной ультраструктуры, вызванной гидropической трансформацией, что позволяет рекомендовать его для включения в комплексную терапию субарахноидальных кровоизлияний [18]. Показана (в экспериментальных исследованиях) антигипоксическая активность фенобарбитала. Её объясняют мембраностабилизирующими свойствами препарата, а именно с этими свойствами ассоциируют его способность индуцировать синтез нуклеиновых кислот и белка, нормализовать рН крови, снижать активность пирувата, лактата крови новорождєнних, которые перенесли хроническую гипоксию. Фенобарбитал оказывает и спазмолитическое, и миорелаксирующее действие.

Существует определєнная зависимость между концентрацией фенобарбитала в крови и спинно-мозговой жидкости и его терапевтическим или токсическим действием. Эффективность лечения больных эпилепсией в большинстве случаев зависит от содержания антиконвульсанта в крови и колебания его уровня между приємами [3, 19].

Существуют особенности фармакокинетики фенобарбитала у детей, больных эпилепсией [19, 20]. Фармакокинетику фенобарбитала меняет его совместное применение с другими антиконвульсантами и препаратами других фармакотерапевтических групп [21, 22], а также собственно патологический процесс, при котором он применяется [20, 23, 24].

Как любому препарату, фенобарбиталу присущи прогнозируемые (ожидаемые)

побочные эффекты. Со стороны нервной системы и органов чувств могут наблюдаться сонливость, летаргия, угнетение дыхательного центра, головокружение, головная боль, нервозность, тревога, галлюцинации, атаксия, кошмарные сновидения, гиперкинезия (у детей), нарушение процесса мышления, парадоксальная реакция (необычное возбуждение, бессонница), особенно у детей, пожилых и ослабленных больных, эффект последєвствия (астения, ощущение разбитости, вялости, снижение психомоторных реакций и концентрации внимания).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз) могут регистрироваться агранулоцитоз, тромбоцитопения, гипотензия и мегалобластная анемия (при длительном применении), брадикардия, сосудистый коллапс. В некоторых случаях фенобарбитал способен вызвать аллергические реакции: кожную сыпь или крапивницу, локальные отєки (особенно век, щєк или губ), эксфолиативный дерматит (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), тошноту/рвоту, запор.

При длительном применении возможны поражение печени (желтушность склер или кожи), дефицит фолатов, гипокальциемия, остеомалация, нарушение либидо, импотенция. Фенобарбитал вызывает привыкание (выявляется примерно через 2 недели лечения), лекарственную зависимость (психическую и физическую), синдром отмены и «отдачи». Однако риск возникновения зависимости возрастает при использовании больших доз и с увеличением продолжительности приєма, а также у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе. Постоянное применение барбитуратов в дозах, превышающих терапевтические в 3–4 раза, приводит к развитию физической зависимости у 75 % пациентов. Симптомы токсического действия могут не проявляться в течение нескольких часов после приєма фенобарбитала. Токсическая доза значительно варьирует. Приєм внутрь 1 г вызывает серьезное отравление у взрослых, приєм 2–10 г, как правило, вызывает летальный исход. Клинической медицине известны случаи благополучного исхода при отравлении фенобарбиталом [25]. Отравление

фенобарбиталом возможно и при одновременном применении других лекарственных средств – анальгина и пентальгина (20 таблеток) [26]. При приёме высоких доз фенобарбитала развивается состояние глубокой комы с явлениями сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [27].

Терапевтический уровень фенобарбитала в крови человека составляет 5–40 мкг/мл, летальный – 100–200 мкг/мл. Очевидно, что такие концентрации в крови фенобарбитала не могут быть достигнуты при применении терапевтических доз препаратов, в том числе Корвалола.

Воздействие фенобарбитала в ранний период развития организма может в течение длительного времени оказывать разрушительное влияние на познавательные способности человека и сказываться даже во взрослом возрасте при отсутствии физических аномалий [28], что следует учитывать при назначении самого препарата либо фенобарбиталсодержащих средств в этом периоде.

В то же время отмечается клиническая эффективность фенобарбитала при влиянии токсических веществ (ФОС, липидо- и водорастворимые динитрофенольные соединения), что связывают с индукцией микросомальной ферментной системы печени – цитохрома Р-450 [29, 30]. Фенобарбитал резко усиливает токсическое действие акрилонитрила [31], снижает токсичность тиофосамида и не влияет на токсичность 5-фторурацила [32], повышает тератогенность циклофосамида [33].

Не останавливаясь на основном механизме действия препарата, следует подчеркнуть некоторые особенности реализации его фармакологического и токсического действия. Он оказывает ротеноподобное действие на дыхательную цепь митохондрий, угнетая НАДН-дегидрогеназу, что приводит к увеличению восстановленности пиридиннуклеотидов [34, 35]. При этом в ткани мозга увеличивается содержание АТФ и кислой фосфатазы, что способствует активации окисления сукцинатов [36]. Фенобарбитал является индуктором микросомального окисления, что показано данными доклинических и клинических исследований [37–39], и он не оказывает значительного влияния на

скорость синтеза липидпереносящих белков, но снижает скорость их деградации. Фенобарбитал приводит к росту активности и содержания факторов антиперекисной защиты, что сопровождается заметным снижением уровня перекисных процессов в микросомах, уменьшением интенсивности ферментативного перекисного окисления липидов, содержания гидроперекисей в микросомальных липидах [40]. Фенобарбитал увеличивает содержание цитохромов Р-450 в печени [41], влияет на интенсивность обмена липидов в микросомальной фракции мозга и в печени [42], вызывает снижение активности щелочных ДНКазы и РНКазы в ядерной, митохондриальной и микросомальной фракциях [43]. Фенобарбитал уменьшает экскрецию с мочой натрия, очевидно, посредством его влияния на продукцию натрийуретического фактора в печени [44].

Способность фенобарбитала вызывать индукцию ферментов и усиливать активность монооксигеназной ферментной системы печени следует учитывать при одновременном его применении (равно, как и при применении фенобарбиталсодержащих препаратов) с другими лекарственными средствами. Фенобарбитал снижает уровень в сыворотке крови не прямых антикоагулянтов, кортикостероидов, гризеофульвина, доксицилина, эстрогенов. Фенитоин, производные вальпроевой кислоты повышают содержание фенобарбитала в сыворотке крови. Применение фенобарбитала с метилфенидатом, ингибиторами МАО может привести к повышению концентрации фенобарбитала в сыворотке крови, что может способствовать развитию токсического действия и усилению угнетающего влияния на ЦНС. Применение фенобарбитала с гризеофульвином приводит к снижению, а применение с амфетамином – к замедлению его всасывания из кишечника. Ацетазоламид ослабляет эффект, а седативные средства, в том числе этанол и этанолсодержащие вещества, усиливают эффект фенобарбитала. Очевидно, усиление седативной активности при сочетании фенобарбитала с эфиром изовалериановой кислоты и мятой перечной, которым также свойственно седативное действие, проявляется в препарате Корвалол, что позволяет исполь-

зовать в его составе достаточно низкую и достаточно безопасную дозу барбитурата.

Вследствие усиления метаболизма под воздействием фенобарбитала возможно уменьшение интенсивности и длительности действия кортикостероидов, кортикотропина, хлорамфеникола, циклоспорина, дикарбамина, гликозидов наперстянки, метронидазола, хинидина, карбамазепина и противосудорожных средств из группы сукцинимидов, эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, вальпроевой кислоты, трициклических антидепрессантов, доксицилина, фенопрофена, хлорпромазина, фенилбутазона, витамина D, ксантинов (за исключением дифиллина). Фенобарбитал может усиливать токсическое действие на печень и почки средств для наркоза.

Фенобарбитал входит в состав многих комбинированных лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке стран СНГ, в том числе Украины, таких как беллатаминал, валокордин, валордин, валосердин, валоферин, корвалдин, лавокордин, нео-теофедрин, паглюферал, пенталгин-Н, пиралгин, пливалгин, тетралгин, андипал, часть из которых, как и Корвалол, содержит растительные компоненты.

Среди комбинированных препаратов, содержащих фенобарбитал, различные лекарственные формы Корвалола разных производителей: корвалол (Corvalolum), корвалол-МФФ, корвалол-УБФ, которые имеют состав, аналогичный составу Корвалола – таблетки для перорального и/или сублингвального применения (ОАО «Фармак» [1]). В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации значится препарат с названием: мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат (*Menthae piperitae foliorum oleum + Phenobarbital + Ethylbromisovalerionate*), который имеет состав, аналогичный составу Корвалола, который также применяется в качестве седативного и сосудорасширяющего средства при следующих заболеваниях: функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, синусовая тахикардия, повышение АД); бессонница (нарушение засыпания), невротические состояния, вегетативная лабильность, раздражительность, ипохонд-

рический синдром; в качестве спазмолитического лекарственного средства при спазме мускулатуры органов пищеварительного тракта (кишечная и желчная колика) [45]. Фенобарбитал в значительной степени предопределяет фармакологическую активность этих препаратов, при этом сохраняется достаточная степень их безопасности.

Многочисленные клинические наблюдения, посвящённые изучению клинической эффективности и безопасности антидепрессантов, седативных средств, анксиолитиков растительного происхождения, среди которых, в частности, ингредиенты, обуславливающие фармакологическое действие Корвалола (изовалериановая кислота, валериана, мята перечная, ментол и др.), свидетельствуют о том, что именно они занимают прочное место в терапии нетяжёлых расстройств тревожно-депрессивного спектра [46–50].

Важный действующий компонент Корвалола – масло мяты перечной (*Ol. Mentha piperita*). Мята перечная – одна из старейших известных лекарственных трав – высоко ценилась в Древней Греции и Риме. Считалось, что мятный запах поднимает настроение, улучшает работу мысли, поэтому так популярны были венки из мяты. Гиппократ указывал на мочегонные и стимулирующие свойства мяты, римляне употребляли её как вспомогательное средство для пищеварения. Авиценна рекомендовал её при внутренних кровотечениях, заболеваниях пищеварительного тракта, головных болях. Мятное эфирное масло получают из листьев многолетнего травянистого растения семейства яснотковых. Масло мяты перечной содержит витамины А и С, омега-3-жирные кислоты и минералы, включая калий, марганец, железо, магний, кальций и медь. В семенах найдено жирное масло. Свежие листья в период бутонизации, а также надземные части в период цветения используются для выделения эфирного мятного масла методом гидродистилляции и ментола, широко применяемых в медицине, парфюмерии и др. Эфирное масло в своей основе состоит из изомеров ментола, лимонена, пинена, дипентена, α -фелландрена, цинеола, пулегона, жасмона и эфиров ментола уксусной и валериановой кислот. Основным компо-

нентом его является вторичный спирт ментол (его содержится от 45 до 92 %), который и придает знаменитый пьянящий, мятный аромат и замечательное «ощущение охлаждения». При нанесении на слизистые оболочки или втирании в кожу ментол раздражает нервные окончания, вызывая ощущения холода и покалывания. При возбуждении холодовых рецепторов суживаются поверхностные сосуды и рефлекторно расширяются сосуды внутренних органов. Этим, очевидно, объясняется снижение болей под воздействием ментола при стенокардии и его лёгкое местно-анестезирующее действие.

Эксперименты с маслами мяты перечной, в том числе с ментолом, начались ещё в 1885 г., и его вскоре признали как «очень полезное лекарство», особенно для устранения симптомов простуды [51, 52]. Масло имеет следующие токсикологические данные: среднесмертельная доза (LD_{50}) при пероральном пути поступления в организм животных (крысы) 5 г/кг, при накожном нанесении (кролики) $LD_{50} > 5$ г/кг.

Мята перечная, её масла, ментол применяются как самостоятельные лекарственные средства, а также используются в качестве компонентов многочисленных комбинированных препаратов, среди которых масло мяты перечной, ментол, растворы ментола спиртовые, настойка мяты перечной, настой листьев мяты перечной, свечи и множество других.

Масло мяты перечной обладает освежающими, антисептическими и обезболивающими свойствами, а также противовирусной и антибактериальной активностью [53], что является основанием для использования при простудах и гриппе, воспалении верхних дыхательных путей (насморк, бронхит), вирусных заболеваниях печени. Масло мяты перечной повышает иммунитет, сопротивляемость организма простудным заболеваниям, усиливает секрецию пищеварительных желез, снимает спазмы кишечника, уменьшает тошноту, изжогу, метеоризм, а также явления гастроэнтерита, способствует растворению камней в желчном пузыре, обладает мягким мочегонным эффектом [53–55]. Ароматические масла мяты нормализуют работу кишечника, уменьшают менструальные боли. Мятное масло помогает

при воспалительных заболеваниях кожи, стимулируя заживление, применяется для уменьшения зуда и отбеливания кожи, используется при угревой сыпи, а также как слабо обезболивающее и гипотензивное средство. Возможно, последнее свойство эфирного масла мяты перечной и ментола, а также спазмолитическая активность обусловлены взаимодействием с кальциевыми каналами и способностью блокировать прохождение ионов кальция в гладкомышечные клетки [56–58]. Очевидно, что такие свойства масла мяты перечной, как способность устранять нервное возбуждение, восстанавливать силы, оказывать седативное и спазмолитическое воздействие на сосуды головного мозга, способность улучшать мозговое и коронарное кровообращение, анальгетическое и гипотензивное действие, проявляются при применении препарата Корвалол. Мята перечная, обладая спазмолитическим, коронарорасширяющим, желчегонным, антисептическим, анксиолитическим действием, эффективна при головной боли, хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, холецистохолангитах, диспепсии, вздутии живота, метеоризме, спастических состояниях желудка и кишечника и даже во время процедуры эндоскопии [59–66]. Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований доказали эффективность мяты перечной при синдроме раздражённого кишечника [61, 66]. Использовали масло мяты перечной для лечения желчекаменной болезни, как противорвотное и спазмолитическое средство [63, 67]. Мятную перечную (и комплексные препараты, в состав которых входит она, а также производные изовалериановой кислоты) применяют для лечения астеноневротического синдрома. Эффективным маслом мяты перечной оказалось и при использовании его в сочетании с другими эфирными маслами для лечения депрессии, что подтверждено в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [68]. Результаты двойного слепого сравнительного исследования засвидетельствовали сопоставимость эффективности масла мяты и цитраприда [69]. Комбинация мяты перечной с валерианой (и мелиссой), известная под названием Персен, широко исследовалась

в ходе клинических испытаний, где и была подтверждена эффективность этого препарата у пациентов с психоневротическим синдромом и посттравматическим стрессом [70].

Перечисленные свойства мяты перечной в значительной степени могут объяснять проявление терапевтической эффективности Корвалола.

Одним из компонентов масла мяты перечной является ментол, который также может использоваться в качестве самостоятельного лекарственного средства. Есть свидетельства, что ментол был известен в Японии более 2000 лет назад, но на Западе нет данных о его выделении до 1771 г. [71]. Спектр фармакологической активности ментола широк, однако наибольшего внимания заслуживает факт проявления успокаивающего действия, часто в сочетании с настоек валерианы, красавки и др., а также способность рефлекторно (в результате раздражения рецепторов слизистой оболочки полости рта) вызывать расширение коронарных сосудов. Именно этот аспект действия ментола при применении внутрь заслуживает внимания при оценке эффективности Корвалола.

Одним из действующих компонентов Корвалола является этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты. Синтезировано вещество в России, на что получен Патент Российской Федерации в 1997 г. («Способ получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты»), который служит растворителем для ряда лекарственных средств, а также экстрагентом для веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье, используется для изготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения (обтираний, компрессов), а также комбинированных лекарственных средств, обладающих седативной активностью. Седативный эффект этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты подобен эффекту валерианы. Его спазмолитический эффект обусловлен раздражением преимущественно рецепторов полости рта и носоглотки, снижением рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усилением торможения в нейронах коры и подкорковых структур головного мозга, а также сниже-

нием активности центральных сосудодвигательных центров и прямым местным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру. Таким образом, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты оказывает рефлекторное, успокаивающее и спазмолитическое действие. Очевидно, действие на ЦНС обусловлено чувствительностью нервных клеток к этанолу. При системном применении обладает способностью вызывать анальгезию и общую анестезию. Очевидно, указанные свойства этого ингредиента проявляются в препарате Корвалол.

Кстати, этиловому эфиру α -бромизовалериановой кислоты присуща антисептическая активность, которая повышается с увеличением концентрации этанола.

К сожалению, результаты клинических испытаний этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты не были обнаружены в доступной литературе, вероятно, что такие исследования не проводились вовсе.

Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты всасывается в системный кровоток ещё из слизистой оболочки ротовой полости и метаболизируется путём деэстерификации с образованием изовалериановой кислоты, на клинической эффективности и фармакологической характеристике которой следует детально остановиться.

Изовалериановая кислота – главная составная часть природной валериановой кислоты, применяется в производстве не только корвалола, но и валидола, валокордина, фруктовых эссенций и др. Оказывает спазмолитическое действие, уменьшает возбудимость ЦНС, усиливает продолжительность действия снотворных средств, что, возможно, имеет положительное значение при комбинировании этого ингредиента с фенобарбиталом при использовании наименьших доз. Интересен факт защитного действия изовалериановой кислоты (как и фенобарбитала) в условиях отравления ФОС при стимуляции сердечной деятельности [72]. Косвенным свидетельством клинической эффективности этого ингредиента Корвалола, который является компонентом валерианы, могут быть результаты её клинических испытаний, подтверждающие наличие противотревожного, вегетотропного эффекта, способности улучшать качество

сна, удлинять его продолжительность и сокращать период засыпания у взрослых и детей [46, 47, 49, 73–78], оказывать положительное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях [79].

Введённый в состав изовалериановой кислоты ион брома усиливает успокаивающее влияние на нервную систему [80]. Кроме того, бром усиливает действие снотворных препаратов, анальгетиков, анестетиков и средств для наркоза. Он селективно восстанавливает и усиливает биохимические процессы торможения в нейронах, содействуя таким образом восстановлению правильного соотношения процессов возбуждения и торможения в головном мозге. Очевидно, введение иона брома также вносит определённый вклад в общие фармакодинамические свойства Корвалола и потенцирует действие входящего в его состав барбитурата.

Противопоказанием к применению этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты является гиперчувствительность, а его побочным действием в результате резорбции может быть угнетение ЦНС. По взаимодействию с другими лекарственными средствами и передозировке тилового эфира α -бромизовалериановой кислоты сведений нет. Трудно предположить, что изовалериановая кислота будет вызывать значимые (опасные) побочные реакции, хотя бы в силу того, что это вещество входит в состав выделений специфических кожных желёз, потовых желёз не только человека, но и млекопитающих, то есть является природным секретом [81].

Принимая во внимание публикуемые в некоторых источниках литературы и в основном в сети Internet далеко не всегда обоснованные, на наш взгляд, данные о вреде Корвалола, опасности его применения, связанной, в частности, с эффектами брома, следует более детально остановиться на вопросах возможного развития бромизма у лиц, которые длительно могут употреблять Корвалол.

Бромизм (греч. bromos – зловоние) – хроническая интоксикация бромсодержащими лекарственными препаратами [82]. В Оксфордском толковом словаре общей медицины (2002 г.) бромизм охарактеризован как симптомы, возникающие у человека при слишком большом потреблении бромидов, обычно применяющихся в качестве успокаивающих лекарственных средств. Бромизм может развиваться и в результате нарушения его метаболизма в организме или у лиц, проживающих в прибрежных и вулканических районах Земли, где отмечается избыток брома в окружающей среде. Длительное применение лекарств, содержащих бром, в больших дозах вызывает притупление сознания, слабость, сонливость, нарушение восприятия, речь человека становится неразборчивой, а в некоторых случаях может развиваться кома. При бромизме могут наблюдаться расстройства пищеварительной системы, бронхит, нарушения сна, аппетита, сексуальной активности, апатия, адинамия, снижение памяти, могут возникать психозы в виде делирия, галлюциноза. При острой интоксикации бромом возникают депрессия, дереализация, нарушения самовосприятия, расстройства ориентировки. Особенностью кожных проявлений бромизма есть бромодерма (кожные высыпания в виде синюшных угрей или фиолетовых бляшек на лице, голенях, ягодицах, иногда по всему телу). Очевидно, не следует утверждать, что при рекомендуемом применении Корвалола по соответствующим показаниям может развиваться бромизм. В то же время при назначении препарата необходимо учитывать возможную гиперчувствительность к его компонентам.

Все освещённые нами эффекты ингредиентов Корвалола, очевидно, обеспечивают эффективность и безопасность препарата Корвалол, анализу которых будет посвящено следующее сообщение.

Список литературы

1. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются, значит – жизнь препарата продолжается. Сообщение I: Перспективность создания новых лекарственных форм и целесообразность их использования (результаты доклинических исследований) / Н.Н. Серединская, М.И. Борщевская, Н.А. Мохорт, Л.М. Киричок // Эксперим. і кліні. медицина. – 2012. – № 4 (57). – С. 22–30.

2. Яицкий Н.А. Доказательная медицина и клинические наблюдения / Н.А. Яицкий, Э.Э. Зваргау, П.В. Мирошенков // Мир Медицины. – 2001. – № 9–10. – С. 1–3.
3. Монотерапия эпилепсии фенобарбиталом и дифенином: сравнительный анализ / А.А. Дутов, Г.А. Гольтваница, Р.Р. Биктимеров [и др.] // Неврол. вестник. – 2004. – Т. XXXVI, Вып. 1–2. – С. 40–42.
4. Могоряну П.Д. Применение фенобарбитала в педиатрической практике // П.Д. Могоряну, Л.А. Кашкавал // Здоровоохранение, Кишинев. – 1991. – № 1. – С. 52–55.
5. Могоряну П.Д. Терапия фенобарбиталом в периоде новорожденности и предупреждение ее осложнений // Вопр. охраны материнства. – 1987. – № 12. – С. 56.
6. Керимова А.М. Применение фенобарбитала в комплексной терапии новорожденных, угрожаемых по гнойно-септическим заболеваниям / А.М. Керимова, В.П. Лебедева // Педиатрия. – 1983. – № 5. – С. 60–61.
7. Могоряну П.Д. Фенобарбитал – терапия у новорожденных детей и предупреждение ее осложнений / П.Д. Могоряну // Здоровоохранение, Кишинев. – 1988. – № 3. – С. 16–19.
8. Могоряну П.Д. Комбинированный препарат эргокальциферола и фенобарбитала, его использование в детском возрасте / П.Д. Могоряну, Л.А. Кашкавал // Педиатрия. – 1983. – № 4. – С. 62–64.
9. Филиппов Е.С. Влияние фенобарбитала на процессы желчеотделения у новорожденных детей / Е.С. Филиппов // Расстройство питания и хронические заболевания ЖКТ у детей. – Л., 1980. – С. 89–91.
10. Применение фенобарбитала у беременных для профилактики гемолитической болезни новорожденных / В.И. Калиничева, Е.С. Филиппов, Н.В. Пансенко [и др.] // Вопр. охраны матер. и детства. – 1981. – № 8. – С. 40–43.
11. 25-оксивитамин D в крови детей при терапии фенобарбиталом в условиях Молдавской ССР / П.Д. Могоряну, В.Б. Спиричев, О.Г. Переверзнева [и др.] // Здоровоохранение. – 1983. – № 6. – С. 20–21.
12. Возрастные особенности минерального состава костной ткани в условиях применения фенобарбитона / С.А. Кутя, В.П. Белоцерковский, А.Т. Чернов [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 5. – С. 85–86.
13. Кутя С.А. Морфогенез костей скелета половозрелых крыс в условиях применения фенобарбитона / С.А. Кутя // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 1. – С. 92–94.
14. Богачук Л.И. Эффективность применения фенобарбитала в комплексной терапии больных вирусным гепатитом / Л.И. Богачук, М.А. Андрейчин, Н.А. Васильева // Врачебное дело. – 1983. – № 11. – С. 108–110.
15. Еселев М.М. Применение оптимальных доз фенобарбитала при лечении синдрома Жильбера / М.М. Еселев, П.Г. Сцепуро // Врачебное дело. – 1987. – № 6. – С. 65–66.
16. Фенобарбитал в комплексной терапии вирусного гепатита / Л.И. Богачик, М.А. Андрейчин, Н.А. Васильева, А.Н. Олейник // Патогенетическая терапия вирусных гепатитов и их исходов: Тез. конф. – Гродно, 1982. – С. 73–75.
17. Рахимова А.Т. Сравнительное исследование иммуносупрессивной активности имурана и фенобарбитала // А.Т. Рахимова, А.М. Нажмитдинов, З.З. Хакимов // Мед. журн. Узбекистана. – 1985. – № 11. – С. 80–83.
18. Махкамов К.Э. Ультраструктура гематоэнцефалического барьера при субарахноидальном кровоизлиянии и действии фенобарбитала / К.Э. Махкамов, И.М. Байбеков // Вопр. нейрохирургии. – 2001. – № 1. – С. 19–22.
19. Негуссу Меконнен. Скорость всасывания фенобарбитала из различных отделов желудочно-кишечного канала / Меконнен Негусу // Сб. науч. трудов. – М., 1983. – С. 87–90.
20. Окуджава В.М. О концентрации фенобарбитала в биологических жидкостях при лечении больных эпилепсией / В.М. Окуджава, З.И. Антадзе, Ф.Г. Ветрогон // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1984. – № 6. – С. 879–882.
21. Герасимюк Д.Л. Концентрация фенобарбитала в крови при эпилептическом синдроме у больных детским церебральным параличом / Д.Л. Герасимюк, А.М. Коровин // 8-й Всесоюзн. съезд невропатол. и наркол. – Тез. докл., 25–28 окт. 1988 г. – М., Т. 2. – С. 188–190.

22. *Сульдин А.В.* Изучение фармакокинетики фенобарбитала у собак при совместном применении с некоторыми транквилизаторами / А.В. Сульдин, Е.А. Хволис, В.В. Горбунова // *Изыскания, изучения действия и анализ синтетических и природных веществ.* – Пермь, 1985. – С. 18–23.
23. *Мартиросян В.В.* Изучение фармакокинетики и фармакодинамики фенобарбитала в эксперименте и у больных эпилепсией / В.В. Мартиросян, В.С. Бойченко, Л.И. Дятчина // *Фармакол. и токсикол.* – 1982. – № 3. – С. 92–93.
24. *Кавтарадзе Н.П.* Распределение фенобарбитала в центральной нервной системе и его корреляция с концентрацией препарата в крови и спинномозговой жидкости / Н.П. Кавтарадзе, Н.М. Геладзе // *Пробл. невропатол., психиатр. и наркол. / Матер. съезда невропатологов.* – Тбилиси, 1987. – С. 212–216.
25. *Фисун А.М.* Случай успешного лечения больной с тяжелым отравлением фенобарбиталом / А.М. Фисун, Т.Н. Куликова // *Анестезиол. и реаним.* – 2005. – № 4. – С. 72–73.
26. *Наумов В.Н.* Комбинированное отравление фенобарбиталом и анальгином на фоне поражения надпочечников метастазами рака легкого / В.Н. Наумов, Р.Р. Краснова, В.С. Галкина // *Суд.-мед. экспертиза.* – 1985. – № 3. – С. 54–55.
27. *Утка В.Г.* Случай тяжелого отравления фенобарбиталом / В.Г. Утка // *Военно-мед. журн.* – 1981. – № 9. – С. 68–69.
28. *Hart W.* Нарушения умственных способностей, вызванные внутриутробным воздействием фенобарбитала / W. Hart // *РМЖ.* – 1996. – Т. 3, № 3.
29. *Кокшарьова Н.В.* Вплив фенобарбіталу на функціональний стан нервово-м'язового з'єднання та периферійного нерва білих щурів за дії ДДВФ та афугану / Н.В. Кокшарьова, С.Д. Ковтун // *Доп. АН УРСР. Серія Б.* – 1981. – № 2. – С. 76–78.
30. *Лукьянчук В.Д.* Защитный эффект фенобарбитала при отравлении динитрофенолами / В.Д. Лукьянчук // *Фармакол. и токсикол.* – 1984. – № 5. – С. 100–103.
31. Влияние димефосфона, ксифона и ионола на содержание и показатели активности цитохромов Р-450 печени крыс на фоне длительного введения фенобарбитала / Л.Е. Зиганшина, А.Н. Фаттахова, О.О. Ведерникова, А.У. Зиганшин // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2004. – Т. 138, № 10. – С. 442 - 445.
32. *Мосиенко В.С.* Влияние фенобарбитала на токсический и проивоопухолевый эффекты химиотерапевтических препаратов / В.С. Мосиенко, Л.И. Загоруйко // *Акт. пробл. эксперим. химиотерапии опухолей / Матер. 11-й Всесоюзн. совещания.* – Свердловск, 1982. – С. 226–227.
33. Влияние фенобарбитала на цитогенетическую активность циклофосамида / В.С. Журков, Р.В. Меркурьева, Н.П. Бурмантова [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1983. – № 4. – С. 77–79.
34. *Хазанов В.А.* Влияние фенобарбитала и бензонала на окисление сукцината и альфа-кетоглутарата митохондриями мозга крыс / В.А. Хазанов, А.С. Саратиков // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1985. – № 12. – С. 692–694.
35. *Петренко В.В.* Влияние фенобарбитала на активность НАДФН-генерирующих ферментов печени крыс разного возраста / В.В. Петренко // *Нейрогуморальные механизмы старения / Матер. Симпозиума, 14–16 окт. 1986 г.* – К., 1986. – С. 201–202.
36. Состояние энергетического метаболизма и распределение липидов в печени крыс при введении фенобарбитала и масла / В.Н. Соловьев, В.А. Вавилин, А.В. Панов, В.В. Ляхович // *Биохимия.* – 1983. – Т. 48, Вып. 7. – С. 1149–1156.
37. *Гаппаров М.М.* Метаболизм липидпереносящих белков печени крыс в норме и при введении фенобарбитала / М.М. Гаппаров, Б.Г. Ляпков // *Биохимия.* – 1980. – Т. 45, Вып. 10. – С. 1744–1748.
38. *Гаппаров М.М.* Механизмы увеличения продолжительности жизни крыс при ферментативном импринтинге микросомальных монооксигеназ печени фенобарбиталом / М.М. Гаппаров, Б.Г. Ляпков // *Буковинський медичний вісник.* – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 185–187.

39. Гуляева Л.Ф. Исследование активности монооксигеназной системы печени крыс при индукции фенобарбиталом в раннем неонатальном периоде / Л.Ф. Гуляева, В.М. Мишин // *Вопр. мед. химии.* – 1985. – № 5. – С. 49–53.
40. Влияние фенобарбитала на активность микросомальных монооксигеназ, перекисное окисление липидов и факторы антиперекисной защиты в печени крыс / А.В. Семенюк, Л.И. Колесникова, Л.Н. Деряпа [и др.] // *Ин-т клин. и эксперим. медицины СО АМН СССР.* – Новосибирск, 1985. – С. 119–120.
41. Матюшин А.И. О возможной роли нуклеаз в механизме индуцирующего эффекта фенобарбитала / А.И. Матюшин, Ю.И. Наумов // *Фармакол. и токсикол.* – 1981. – № 2. – С. 208–210.
42. Осадчая Л.М. Влияние фенобарбитала на интенсивность обмена липидов в микросомной фракции мозга и печени / Л.М. Осадчая, Ф.Е. Путилина, С.Г. Кузнецова // *Фундаментальные достижения нейробиологии и медицины / Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы.* – Горький, 1987. – С. 111–112.
43. Использование метода ферментативного гидролиза для изолирования производных барбитуровой кислоты из крови (на примере фенобарбитала и барбитала) / Н.А. Чувина, А.С. Колупаева, О.Ю. Стрелова [и др.] // *Суд.-мед. экспертиза.* – 2010. – № 4. – С. 19–21.
44. Иванов Ю.И. К механизму задержки экскреции электролитов под влиянием фенобарбитала / Ю.И. Иванов, Т.Л. Невская, А.В. Щербинина // *Фармакол. и токсикол.* – 1981. – № 4. – С. 436–439.
45. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное изд.: в 2 т. – М.: Медицинский совет, 2009. – Т. 2, Ч. 1. – 568 с.; Ч. 2. – 560 с.
46. 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.
47. Фурса Н.С. Особенности применения валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*) при заболеваниях нервной системы / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармация.* – 1992. – № 4. – С. 89–92.
48. Корекція психовегетативного синдрому у дітей з первинною артеріальною гіпертензією / В.Г. Майданек, М.В. Хайтович, Є.А. Бурлака [та ін.] // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2008. – № 1. – С. 10–18.
49. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children / A. Hrstinger, B. Dietz, R. Bauer [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – № 146. – P. 311–317.
50. Effect of valerian (valerian-extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study / R. Andreatini, V.A. Sartori, V.A. Seabra [et al.] // *Phytother. Res.* – 2002. – № 16. – P. 650–654.
51. Eccles R. Menthol and related cooling compounds / R. Eccles // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994. – № 46. – P. 618–630.
52. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects / A.H. Morice, A.E. Marshall, K.S. Higgins, T.J. Grattan // *Thorax.* – 1994. – № 49. – P. 1024–1026.
53. Николаевский В.В. Биологическая активность эфирных масел / В.В. Николаевский, А.Е. Еременко, И.К. Иванов. – М.: Медицина, 1987. – 140 с.
54. Miyasaka L.S. Valerian for anxiety disorders / L.S. Miyasaka, N.A. Atallah, B.G. Soares // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD004515. Режим доступа: <http://cochrane.org/CD004515/valerian-for-anxiety-disorders>
55. Фурса Н.С. Валериана лекарственная в фитотерапии гельминтозов, болезней печени, почек, поджелудочной и эндокринных желез / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармация.* – 1993. – № 2. – С. 75–76.
56. Taylor B.A. Inhibitory effect of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle / B.A. Taylor // *Gut.* – 1983. – № 24. – P. 992.
57. Triggle D.J. Peppermint oil as a calcium channel antagonist in intestinal smooth muscle and neuronal preparations / D.J. Triggle // *Gastroenterology.* – 1988. – № 94. – P. 465.

58. *Hills J.M.* The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. Analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and quinea-pigs / M.J. Hills, P.J. Aaronson // *Gastroenterology*. – 1991. – № 101. – P. 55–65.
59. *Насыбуллина Н.М.* Эфиромасличная фитотерапия / Н.М. Насыбуллина // *Consilium provisorum: Consilium medicum*. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 46–48.
60. 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.] // *Клін. фармація*. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 4–8.
61. *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 // *BMJ*. – 2008. – № 337. – P. 2313.
62. *Grigaleit H.G.* Peppermint oil in irritable bowel syndrome / H.G. Grigaleit // *Phytomedicine*. – 2005. – № 12. – P. 601–606.
63. *Somerville K.W.* Stones in the common bile duct: experience with medical dissolution therapy / K.W. Somerville // *Postgrad. Med. J.* – 1985. – № 61. – P. 313–316.
64. *Gobel H.* Effectiveness of oleum menthae piperitae and paracetamol in therapy of headache of the tension type / H. Gobel // *Nervenarzt*. – 1996. – № 67. – P. 672–681.
65. *Sparks M.J.* Does peppermint oil relieve spasm during enema? / M.J. Sparks // *Br. J. Radiol.* – 1995. – № 68. – P. 841–843.
66. *Liu J.H.* Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial / J.H. Liu // *Gastroenterol.* – 1997. – № 32. – P. 765–768.
67. *Hiki N.* Peppermint oil reduces spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial / N. Hiki // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – № 57. – P. 475–482.
68. *May B.* Efficacy of a fixed peppermint oil/combination in non-ulcer dyspepsia / B. May // *Arzneimittelforschung*. – 1996. – № 46. – P. 1149–1153.
69. *Madisch A.* Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study / A. Madisch // *Arzneimittelforschung*. – 1999. – № 49. – P. 925–932.
70. *Вознесенская Т.Г.* Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом / Т.Г. Вознесенская // *Лечение нервных болезней*. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 38–41.
71. *Simonsen J. L.* The Terpenes / J.L. Simonsen / Cambridge University Press, 1947. – Vol. I (2nd edition). – P. 230–249.
72. *Зверев М.И.* Влияние изовалерианата магния на течение тяжелого отравления антихолинэстеразным ядом / М.И. Зверев, К.Л. Матковский // *Здравоохранение, Кишинев*. – 1976. – № 6. – С. 47–48.
73. *Andreatini R.* Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study / R. Andreatini // *Phytother. Res.* – 2002. – № 16. – P. 650–654.
74. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality / F. Donath, S. Quispe, K. Dieferebach [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2000. – № 33. – P. 47–53.
75. *Schulz H.* The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers a pilot study / H. Schulz // *Pharmacopsychiatry*. – 1994. – № 27. – P. 147–151.
76. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers / R.T. Hallam, J.S. Olver, C. McGrath [et al.] // *Hum Psychopharmacol.* – 2003. – № 18. – P. 619–625.
77. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers / S. Gutierrez, M.K. Ang-Lee, D. Walker, J.P. Zacny // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2004. – Vol. 78, № 1. – P. 57–64.
78. *Bent S.* Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005–1012.
79. *Фурса Н.С.* Возможности применения валерианы лекарственной при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Н.С. Фурса, С.Н. Фурса // *Фармація*. – 1993. – № 1. – С. 77–78.

80. Чекман І.С. Чому й досі такий популярний корвалол? / І.С. Чекман // Будьмо здорові. – 2007. – № 6. – С. 9–10.
81. Троицкая В.Т. Специфическая аносмия к изовалериановой кислоте в периферическом отделе обонятельного анализатора лабораторной мыши / В.Т. Троицкая, О.С. Гладышева, С.Н. Новиков // Нейрофизиология. – 1987. – Т. 19, № 1. – С. 133–135.
82. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. Изд. 2-е / В.А. Жмуров. – 2012. – 616 с. Режим доступа: <http://vocabulary.ru/dictionary/978>.

Н.М. Серединська, М.І. Борщевська, М.А. Мохорт, Л.М. Киричок, Г.І. Борщевський
КОРВАЛОЛ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПІДТВЕРДЖУЮТЬСЯ – ЗНАЧИТЬ ЖИТТЯ
ПРЕПАРАТУ ПРОДОВЖУЄТЬСЯ.
ПОВІДОМЛЕННЯ II. ФАРМАКОДИНАМІКА, КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПОБІЧНА ДІЯ
ІНГРЕДІЄНТІВ КОРВАЛОЛУ

У статті описані фармакодинамічні, фармакокінетичні, токсичні властивості інгредієнтів Корвалолу. Наведені результати клінічних випробувань діючих компонентів препарату, показана їх терапевтична ефективність і безпека.

Ключові слова: Корвалол, етиловий ефір, α -бромізовалеріанова кислота, м'ята перцева, фенобарбітал, клінічна ефективність, безпека, клінічні іспити.

N.N. Seredynskaya, M.I. Borschevskaya, N.A. Mokhort, L.M. Kirychok, G.I. Borschevskiy
CORVALOL: EFFICACY AND SAFETY ARE CONFIRMED, THEREFORE THE DRUG WILL GO ON.
REPORT II. PHARMACODYNAMIC, THERAPEUTIC EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF THE
INGREDIENTS KORVALOL

The article presents a description of the pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxic properties of the ingredients Korvalol. The results of clinical trials of the components showing their therapeutic activity and safety have been presented there.

Key words: Corvalol, ethyl spirit, α -bromisovalerian acid, Mentha piperita, phenobarbital, clinical effect, safety, clinical test.

Поступила 04.02.13