

УДК 615.012:615.451.2:615.453.62

І. О. Омельченко¹, Т. Г. Ярних², М. І. Борщевська¹, Г. І. Борщевський¹¹ ПАТ «Фармак», м. Київ² Національний фармацевтичний університет

АСПЕКТИ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ «КОРВАЛОЛУ» В ФОРМІ КРАПЕЛЬ І ТАБЛЕТОК

Величезна популярність препарату «Корвалол», його ефективність і безпечність зумовлюють доцільність створення нових, більш зручних у застосуванні лікарських форм. У роботі представлені дані про фармакологічну активність компонентів препарату, результати доклінічного дослідження препарату «Корвалол» у лікарській формі таблеток для сублінгвального або перорального застосування та порівняння з препаратом у формі крапель. Показано, що незважаючи на більш ніж півстолітню історію, препарат не втрачає позиції і у нього добре майбутнє.

Ключові слова: застосування; корвалол; краплі; таблетки

ВСТУП

Захворювання серцево-судинної системи посідають лідируючу позицію в структурі захворюваності та смертності серед дорослого населення економічно розвинутих країн світу. Кожна людина у своєму житті обов'язково зіштовхується із серцево-судинними порушеннями. Вікові зміни органів і тканин, обмінні порушення призводять до гіпертонії, гіпертрофії міокарда, інфарктам, інсультам, серцевої недостатності, атеросклерозу судин та іншого, що скорочує життя і викликає цілий ряд обмежень.

Ці явища настільки стрімко наростають і молодіють, що навіть Всесвітня організація охорони здоров'я не висловила тривоги. Занадто рано в сучасної людини через погіршення кровотоку знижується працездатність, пам'ять, інтелект, зір, слух, переносимість навантажень. Через раптові судинні катастрофи – інфаркти та інсульти ідуть з життя чи стають інвалідами порівняно молоді люди на вершині кар'єри чи в той період, коли вони досягли бажаного соціального статусу. Незважаючи на велику увагу сучасної медицини до цієї проблеми, на жаль, досягнення тут більш ніж скромні.

До хвороб серцево-судинної системи відносяться: дистрофія міокарда, міокардит, ендокардит, пороки серця, перикардит, атеросклероз, ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда), гіпертонічна і гіпотонічна хвороби, облітеруючий ендартеріт, тромбофлебіт, варикозне розширення вен та ін. На особливу увагу заслуговує ішемічна хвороба серця – хвороба, пов'язана з гострою або хронічною

дисфункцією серцевого м'яза внаслідок зменшення постачання міокарда артеріальною кров'ю. Різновидами ішемічної хвороби є стенокардія та інфаркт міокарда. Ішемічна хвороба перебігає підступно, часто (в 35-40 % випадків) без клінічних симптомів, дає мільйони випадків втрати працездатності.

Поширення хвороби спричиняє ряд факторів зовнішнього та внутрішнього середовища («чинники ризику»). З групи соціально-культурних факторів найбільше значення мають: споживання висококалорійної їжі, багатой насиченими жирами і холестерином (надмірна вага, ожиріння), паління; «сидячий» (малоактивний) спосіб життя; стресові умови сучасного життя у великих містах. З порушень біохімічних і фізіологічних регуляторних механізмів важливе значення мають: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеродемія, ряд форм гіперліпопротеїнемії, порушена толерантність до вуглеводів, артеріальна гіпертонія та ін.

На жаль, основною передумовою для розвитку серцево-судинних хвороб є невроз. Щоденні розмови та фізичні навантаження, стреси, стомлення і психосоціальні проблеми – всі ці фактори супроводжують таке явище, як невроз. Вдаватися до лікування неврозу потрібно вчасно, інакше можна дочекатися серйозних ускладнень і появи супутніх захворювань. Сучасний темп життя не дає можливості досить відпочивати, тому люди змушені вдаватися до лікування та профілактики неврозів.

Мета роботи – висвітлити аспекти медичного застосування «Корвалолу» у формі крапель і таблеток.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним з найпопулярніших ліків від неврозу вже понад 50 років є препарат «Корвалол», перевагою яко-

КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ «КОРВАЛОЛУ»

Найменування інгредієнта	Клінічні ефекти
Етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	Заспокійлива, спазмолітична дія, зумовлена зниженням рефлекторної збудливості в центральних відділах нервової системи і підсиленням процесів гальмування в нейронах кори та підкірних структурах головного мозку, а також зниженням активності центральних судиннорухливих центрів і місцевою прямою спазмолітичною дією на гладку мускулатуру. Може застосовуватись як антисептичний засіб: при зовнішньому застосуванні чинить антимікробну дію, при системному застосуванні має здатність викликати аналгезію та загальну анестезію.
М'ята перцева (масло м'яти)	Спазмолітичний, седативний, жовчогінний, слабо знеболюючий, гіпотензивний, протидіарейний та антисептичний ефекти. Послаблює головний біль, проявляє антиангінальну та антигіпоксичну дію, рефлекторно розширює судини головного мозку, зменшує збудливість центральної нервової системи, підвищує гальмівні процеси в нейронах кори та підкірних структурах головного мозку. В складі моно- і комбінованих лікарських засобів застосовується для лікування підвищеної збудливості нервової системи, неврозів, легких розладів сну, кардіалгії, стенокардії, нейроциркуляторної дисфункції з тахікардією та артеріальною гіпертензією.
Фенобарбітал	Снодійний, протисудомний і наркотичний ефекти, зумовлені пригнічуючим впливом на центральну нервову систему. Викликає звикання. Може викликати слабку ейфорію. Спазмолітична, міорелаксуюча, протиепілептична дія. В малих дозах (0,01-0,03 г на прийом) має седативну дію, тобто діє як транквілізатор, у великих дозах – як снодійне. Чинить пряму пригнічувальну дію на дихальний центр (знижує чутливість до вуглекислого газу), знижує тону гладкої мускулатури травного тракту. В снодійних дозах дещо знижує ефективність основного обміну, що проявляється незначною гіподинамією. Суттєво не впливає на серцево-судинну систему. Спричиняє «індукцію» ферментів і підсилює активність молочнокислого ферментної системи печінки. Зменшує гіпербілірубінемію.

го окрім використання натуральних компонентів у складі є те, що препарат при неврозі надає крім заспокійливої та спазмолітичної дії ще й снодійний ефект, що особливо важливо при неврозах, адже часто в стресових ситуаціях люди стикаються з труднощами настання сну. Збуджена при неврозі центральна нервова система заспокоюється при прийомі даного засобу. У стресових ситуаціях «Корвалол» чинить відмінну заспокійливу дію, проте варто пам'ятати, що даний лікарський препарат не є засобом для постійного лікування захворювань серця. Саме цей препарат вже впродовж не одного десятиліття застосовується в Україні та країнах ближнього зарубіжжя [10, 17].

Фактично «Корвалол» є повним радянським аналогом валокордину, розробленого в 1963 р. в Німеччині. Однак, не дивлячись на популярність та великі обсяги споживання препарату, відсутня достатня кількість публікацій з його клінічних досліджень. Очевидно, що дефіцит препаратів заспокійливої дії в кінці 50-х та на початку 60-х років минулого століття в СРСР не сприяв проведенню добре спланованих клінічних випробувань препарату. Проте багаторічна історія ефективного застосування свідчить підтвердженням його ефективності і відносної безпеки [7].

«Корвалол» часто вживають як засіб від стресу, проте спектр його дії досить широкий. Лікарі рекомендують застосовувати «Корвалол» у таких випадках:

- при розладах нервової системи функціонального характеру. Такі розлади в основному з'являються під впливом стресів і проявляються невротами з підвищеною дратівливістю, і він виступає в якості заспокійливого засобу;

- при порушеннях діяльності вегетативної нервової системи, яка іннервує внутрішні органи і кровоносні судини. При застосуванні з цією метою Корвалол також виступає в якості заспокійливого і судинорозширювального препарату, який успішно знімає спазм гладких м'язів внутрішніх органів, що виникає при вегетосудинній дистонії;
- при порушеннях засинання, а також тривожному або короткому сні, найчастіше спровокованого стресовими ситуаціями, перевтомою і проблемами нервової системи, в якості легкого снодійного, яке стимулює природне настання сну;
- при захворюваннях в області серцево-судинної системи, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та атеросклероз у складі комплексної терапії;
- при спастичних болях, що виникають внаслідок спазмів при захворюваннях органів травлення, для заспокоєння і зняття спазмів гладкої мускулатури органів.

Клінічна ефективність «Корвалолу» зумовлена активністю його інгредієнтів [4, 14-16, 18], наведеної у табл. 1.

Фармакодинамічні властивості «Корвалолу» дозволяють застосовувати його разом з фітопрепаратами (в тому числі і комбінованими) – персеном, ново-паситом, фітоседом, седасеном, седафлосом та іншими для усунення або послаблення проявів психоемоційного стресу, звільняючи не тільки від загальних тривожних симптомів (психофізичних та вегетативних), а й від специфічних симптомів тривоги [1-3, 5, 12].

Таблиця 2

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ КОРВАЛОЛУ

Найменування інгредієнту	Побічні ефекти
Етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	Індивідуальна чутливість до препарату, може чинити пригнічення центральної нервової системи внаслідок резорбції, може викликати алергічні реакції.
М'ята перцева (масло м'яти)	Індивідуальна чутливість до препарату, може викликати алергічні реакції.
Фенобарбітал	З боку нервової системи: сонливість, летаргія, запаморочення, головний біль, нервозність, тривога, пригнічення дихального центру, галюцинації, атаксія, гіпертензія (у дітей), порушення процесу мислення, парадоксальна реакція (збудження, безсоння), особливо у дітей, людей похилого віку та ослаблених хворих. З боку серцево-судинної системи: агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гіпотензія та мегалобластна анемія (при тривалому застосуванні), брадикардія, судинний колапс. Може викликати алергічні реакції. При тривалому застосуванні можливі ураження печінки, дефіцит фолатів, гіпокальціємія, остеомаляція, порушення лібідо, імпотенція.

До складу «Корвалолу» як седативного препарату входить сполука, що містить бром, що й зумовлює доцільність його застосування при нервовій збудливості з кардіофобією та серцебиттям [11, 19, 20, 23, 24].

Компоненти «Корвалолу» як і будь-які інші активні фармацевтичні інгредієнти чинять очікувані побічні ефекти. В табл. 2 наведено перелік основних побічних ефектів, що чинить препарат [8, 13, 21, 22].

При тривалому застосуванні «Корвалолу» в великих дозах можливий розвиток хронічного отруєння бромом у вигляді депресії, апатії, ринореї, висипань на шкірі, порушень координації руху.

Як видно з табл. 1, основним «відповідальним» за побічну дію компонентом є фенобарбітал, здатний викликати звикання, залежність (психічну та фізичну), синдроми відміни та «віддачі». Проте ризик виникнення залежності зростає при споживанні великих доз і зі збільшенням тривалості прийому, а також у пацієнтів з лікарською або алкогольною залежністю в анамнезі [8].

В основному «Корвалол» добре переноситься. Вказані симптоми зникають при зниженні дозування або відміні препарату.

«Корвалол» протипоказаний при індивідуальній непереносимості його інгредієнтів, важких уражень печінки та нирок, вагітності та при годуванні груддю. Не рекомендується прийом препарату при керуванні транспортом або при виконанні робіт, що потребують значної концентрації уваги, також не рекомендується споживання алкогольних напоїв при прийомі препарату [7].

Традиційною і найпопулярнішою лікарською формою «Корвалолу» є краплі, які виробляють у флаконах-крапельницях з темно-оранжевого або коричневого скла в розливі по 15, 25 і 50 мл. Завдяки етиловому ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти краплі мають сильний, стійкий, неприємний запах. Цей недолік викликав доцільність створення «Корвалолу» в формі таблеток для перорального і сублінгвально-

го застосування. Склад «Корвалолу» таблетки для сублінгвального або перорального прийому розроблявся нами так, щоб доза кожного з інгредієнтів препарату, що міститься в одній таблетці, була ідентична 20 краплям розчину препарату [9].

У формі таблеток запах майже не відчутний, крім того покращені фармакокінетичні властивості препарату, які зумовили збільшення специфічного фармакологічного ефекту [6]. Також дуже важливою є зручність прийому препарату у формі таблеток.

У 1996 р. в Інституті фармакології та токсикології НАМН України були проведені доклінічні дослідження препарату «Корвалол» (краплі виробництва ПАТ «Фармак»). За результатами цих досліджень LD_{50} для мишей при пероральному введенні складає 6,5 мл/кг маси тілі тварини. При тривалому (15 діб) пероральному введенні «Корвалолу» щурам у терапевтичній (0,015 мл/кг) і субтоксичній (0,13 мл/кг) дозах не було виявлено негативного впливу на морфологічну структуру міокарда, печінки, нирок, селезінки, легень, стравоходу, шлунка, кишечника та показники крові. «Корвалол» не проявляв алергізуючої дії. Було встановлено протиаритмічний ефект у дослідях на кролях. Седативна дія була доведена в дослідях по дослідженню пригнічення активності щурів методом «відкритого поля».

«Корвалол» у формі таблеток (виробництва ПАТ «Фармак» для перорального та сублінгвального застосування) також пройшов доклінічні випробування в Інституті фармакології та токсикології НАМН України, де було досліджено його дію та проведено порівняння з препаратом того самого виробника у формі крапель. Порівнювались гостра токсичність, специфічна фармакологічна активність, місцевоподразнююча та алергічна здатність препарату у формі таблеток. Отримані результати переконливо свідчать про те, що препарат «Корвалол» у формі таблеток для перорального або сублінгвального застосування повністю відповідає аналогу в краплях за фар-

макологічною дією, чинить меншу подразливу дію. Крім того, після досліджень можна з впевненістю заявити про не тільки низьку токсичність препарату в цілому, а й відносну безпечність кожного з інгредієнтів, особливо фенобарбіталу, в тих дозах, що використовуються в даному препараті і рекомендовані інструкцію для застосування. Також доведено, що не відбувається взаємодії між компонентами препарату, що могла б призвести до підвищення токсичності або виникнення його непрогнозованої побічної дії [6, 7].

ВИСНОВКИ

1. На підставі літературних джерел проаналізовані фармакологічні властивості і побічні ефекти компонентів препарату «Корвалол». Протягом багатьох років він є надійним помічником при розладах нервової системи функціонального характеру, порушеннях діяльності вегетативної нервової системи, захворюваннях в області серцево-судинної системи, спастичних болях.
2. Доклінічні дослідження свідчать, що «Корвалол» у формі таблеток за ефективністю і безпечністю нічим не поступається препарату в формі крапель та має багато споживацьких переваг.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. 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.
2. Воробьева В. О. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) / В. О. Воробьева // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1693-1699.
3. Зупанець І. А. 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.
4. Марсов Н. Г. 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.] // Запорожский мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 53-57.
5. Мартынюк В. Ю. 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.
6. Омельченко И. О. Получение комплекса с бета-циклодекстрином эфира альфа-бромизовалериановой кислоты / И. О. Омельченко, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский // Матер. I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.: [Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії] (м. Харків, 7-8 листопада 2014 р.). – Х.: НФаУ, 2014. – С. 218.
7. Серединская Н. Н. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются, значит жизнь препарата продолжается. Сообщение III. Действенность и доказательства терапевтической эффективности / [Н. Н. Серединская, М. И. Борщевская, Н. А. Мохорт и др.] // Эксперим. і кліні. медицина. – 2013. – 2 (59). – С. 34-41.
8. Серединская Н. Н. Корвалол: эффективность и безопасность подтверждаются, значит жизнь препарата продолжается. Сообщение II. Фармакодинамика, клиническая эффективность и побочное действие ингредиентов Корвалола / [Н. Н. Серединская, М. И. Борщевская, Н. А. Мохорт та ін.] // Эксперим. і кліні. медицина. – 2013. – № 1 (58). – С. 22-30.
9. Серединская Н. Н. 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.
10. Смирнова А. С. Корвалол // Фармація. – 1968. – № 4. – С. 92.
11. 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.
12. Ушкалова А. В. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения / А. В. Ушкалова, Т. С. Илларионова // Фармація. – 2007. – № 20. – С. 10-14.
13. 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.
14. 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.
15. Фурса Н. С. Валерианотерапия психоневрологических расстройств / [Н. С. Фурса, Е. А. Григорьева, С. Н. Соленикова и др.]. – Томск: Печатная лит-ра, 2005. – 200 с.
16. Фурса Н. С. Изучение нейротропной и адаптивной активности экстрактов валерианы, черники и их смеси / [Н. С. Фурса, П. Ю. Шкроботь-

- ко, Н. Г. Марсов и др.] // Запорожский мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 102-106.
17. Чекман И. С. Клинико-фармакологические свойства корвалола / И. С. Чекман // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 5-6. – С. 108-112.
 18. 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.
 19. Bent S. Valerian for sleep: a systematic review and metaanalysis / [S. Bent, A. Padula, D. Moore et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1005-1012.
 20. 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.
 21. Gutierrez S. 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.
 22. 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.
 23. Kennedy D. O. 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.
 24. Kligler B. Peppermint oil / B. Kligler, S. Chaudhary // Am. Fam. Physician. – 2007. – № 75. – P. 1027-1030.

УДК 615.012:615.451.2:615.453.62

И. А. Омельченко, Т. Г. Ярних, М. И. Борщевская, Г. И. Борщевский

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ «КОРВАЛОЛА» В ФОРМЕ КАПЕЛЬ И ТАБЛЕТОК

Огромная популярность препарата «Корвалол», его эффективность и безопасность обуславливают целесообразность создания новых, более удобных в применении лекарственных форм. В работе представлены данные о фармакологической активности компонентов препарата, результаты доклинического исследования препарата «Корвалол» в лекарственной форме таблеток для сублингвального или перорального применения и сравнение с препаратом в форме капель. Показано, что, несмотря на более чем полувековую историю, препарат не теряет позиции и у него хорошее будущее.

Ключевые слова: применение; корвалол; капли; таблетки

UDC 615.012:615.451.2:615.453.62

I. A. Omelchenko, T. G. Yarnykh, M. I. Borshchevskaya, G.I.Borshchevskiy

ASPECTS OF "CORVALOL" MEDICAL USE IN THE FORM OF DROPS AND TABLETS

The huge popularity of the drug "Corvalol", its efficacy and safety cause the feasibility of establishing a new, more convenient to use dosage forms. The paper presents the data of pharmacological activity of active compounds of the drug, the results of the preclinical study of the drug "Corvalol" in tablet dosage form for sublingual or oral administration and comparison with the drug in the form of drops. It is shown that, despite more than a half-century history, the drug does not lose position and is confident in the future.

Key words: application; corvalol; drops, tablets

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
24.03.2015 р.