

## Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений

\*С. Л. Морохина, Р. Н. Аляутдин, Д. А. Каперко, Е. В. Шубникова,  
И. И. Снегирева, Ю. А. Смирнова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Валерианы лекарственной корневища с корнями, монопрепараты и комплексные лекарственные растительные средства на их основе, а также многокомпонентный препарат Корвалол, содержащий химически синтезированный этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты (этилбромизовалерианат), являются препаратами безрецептурного отпуска и широко используются населением для самолечения. В то же время в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 2009 по 2018 г. было зарегистрировано 147 спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме корневища с корнями валерианы и препарата Корвалол. Цель работы — анализ спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора и оценка соответствия этих данных информации в инструкциях по медицинскому применению. В спонтанных сообщениях были отмечены реакции со стороны нервной системы (заторможенность, сонливость, вялость, слабость, апатия, головная боль, головокружение, угнетение сознания, ступор, нейротоксичность, токсическая энцефалопатия), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, чувство горечи во рту, жжение слизистой оболочки, отрыжка, изжога, расстройства аппетита), со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия) и аллергические реакции (зуд кожи, гиперемия кожи, сыпь, макулопапулезная сыпь, крапивница, дерматит, хейлит, афтозный стоматит, ангионевротический отек). Седативное и анксиолитическое действие валериановой кислоты, ведущего биологически активного компонента валерианы корневищ с корнями, опосредуется через модуляцию функции рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа А. Экспериментально подтверждено, что механизм действия валериановой кислоты подобен механизму действия препаратов бензодиазепинового ряда, что может быть причиной развития ряда отмеченных в сообщениях нежелательных реакций неврологического характера. Однако спектр нежелательных реакций пациентов, приведенных в сообщениях, существенно шире, чем возможные нежелательные реакции, указанные в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов. Возникает необходимость дальнейшего мониторинга сообщений, углубленного анализа уже поступивших данных и внесения дополнительной информации в инструкции по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол для обеспечения безопасности их применения.

**Ключевые слова:** *Valeriana officinalis*; валериана лекарственная; Корвалол; модуляторы ГАМК<sub>A</sub> рецепторов; побочное действие; нежелательная реакция; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств

**Для цитирования:** Морохина СЛ, Аляутдин РН, Каперко ДА, Шубникова ЕВ, Снегирева ИИ, Смирнова ЮА. Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):162–173. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-162-173>

\***Контактное лицо:** Морохина Светлана Львовна; MorokhinaSL@expmed.ru

## Adverse Reactions of Drugs Containing Valeriana and Corvalol: Analysis of Spontaneous Reporting

\*S. L. Morokhina, R. N. Alyautdin, D. A. Kaperko, E. V. Shubnikova,  
I. I. Snegireva, Yu. A. Smirnova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** Valeriana officinalis rhizomes whis roots, monocomponent and complex herbal drugs based on *Valeriana officinalis*, and the drug Corvalol containing chemically synthesized  $\alpha$ -bromizovalerianic acid ethyl ester (ethyl bromovalerianate) are OTC drugs and are widely used. At the same time, in the database of drug adverse effects «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor from 2009 to 2018, 147 spontaneous reports of adverse reactions were

registered when taking Valeriana rhizomes whis roots and Corvalol. The aim of the study was the analisis of spontaneous reporting about adverse reactions when taking Valeriana rhizomes and roots and the multi-component drug Corvalol in the database «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor and assessment of their compliance with the information in the instructions for medical use. It was reactions from the nervous system (lethargy, drowsiness, weakness, apathy, headache, dizziness, depression of consciousness, stupor, neurotoxicity, toxic encephalopathy), from the gastrointestinal tract (nausea, bitterness in the mouth, burning of the mucous membrane, belching, heartburn, appetite disorders), cardiovascular system (tachycardia) and allergic reactions (skin itching, skin flushing, rash, maculo-papular rash, urticaria, dermatitis, cheilitis, aphthous stomatitis, angioedema) in the reports. The sedative and anxiolytic effects of the leading biologically active component of rhizomes with valerian roots, valerenic acid, are mediated through modulation of the function of type- $\gamma$ -aminobutyric acid receptors A. Experimentally confirmed that the mechanism of action of valerenic acid is similar to benzodiazepine drugs, which cause of a number of reported adverse neurological reactions. However, the range of complaints from patients cited in the reports is significantly wider than in the instructions for the medical use of these drugs. There is a need for further monitoring of reports and analysis of already received data and the addition of prescribing information of Valeriana rhizomes whis roots and Corvalol for ensuring safety requirements.

**Keywords:** *Valeriana officinalis*; Corvalol; GABAA-receptor modulators; adverse effect; adverse reaction; pharmacovigilance; drug safety

**For citation:** Morokhina SL, Alyautdin RN, Kaperko DA, Shubnikova EV, Snegireva II, Smirnova YuA. Adverse reactions of drugs containing valeriana and Corvalol: analysis of spontaneous reporting. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):162–173. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-162-173>

\*Corresponding author: Svetlana L. Morokhina; MorokhinaSL@expmed.ru

Растительные препараты безрецептурного отпуска в России традиционно пользуются высоким спросом у населения. Среди седативных препаратов природного происхождения, широко применяемых в повседневной жизни и в стрессовых ситуациях, в категорию отпускаемых без рецепта попадает более 80 % средств аптечного ассортимента. Потребители высоко оценивают безопасность их применения по сравнению с синтетическими средствами [1].

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), представитель семейства валериановых (*Valerianaceae*), — хорошо известное лекарственное растение, биологически активные вещества которого обладают доказанным седативным, анксиолитическим и кардиотропным действием [2, 3]. В соответствии с Государственным реестром лекарственных средств<sup>1</sup> (далее — ГРЛС), валерианы корневища с корнями используют для изготовления настоя, настойки, экстракта густого; сырье входит в состав успокоительных сборов № 2 и № 3, седативного сбора № 2, желудочного сбора № 3. Настойку валерианы применяют как монопрепарат и как компонент ландышево-валериановых капель, Зеленина капель, зубных капель, препаратов Беллавамен, Бромвал, Валокармид, Валемидин®, Гастрогуттал®, Кардиовален. Экстракт выпускается в виде таблеток, а также является компонентом препаратов Санасон Лек, Персен®, Персен®

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

форте, Персен® Ночь, Ново-Пассит® и др. Сырье валерианы лекарственной и препараты на его основе включены в Европейскую фармакопею и многие национальные фармакопеи: Австрии, Австралии, Бельгии, Великобритании, Германии, Италии, Франции, Канады, России, США, Швейцарии [4].

Не менее популярен у населения отпускаемый без рецепта врача многокомпонентный препарат Корвалол седативного и спазмолитического действия, в состав которого входят фенобарбитал, химически синтезированный этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты (этилбромизовалерианат) и масло листьев мяты перечной.

В базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора с 2009 по 2018 г. было зарегистрировано 147 спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций (НР) при приеме валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол. Пациенты использовали данные препараты для самолечения или при амбулаторной терапии.

В разделе сообщений «Описание нежелательных реакций» чаще всего отмечались реакции со стороны нервной системы. В случае препарата Корвалол это заторможенность, сонливость, вялость, слабость, апатия, головная боль, головокружение, угнетение сознания, ступор, нейротоксичность, энцефалопатия токсическая; для валерианы корневищ с корнями — сонливость, вялость, слабость. Среди НР со стороны желудочно-кишечно-

го тракта (ЖКТ) на фоне приема препарата Корвалол присутствовали тошнота, чувство горечи во рту, жжение слизистой оболочки, отрыжка, изжога; валерианы корневищ с корнями — тошнота, расстройства аппетита. Сообщалось также о НР аллергического характера: прием препарата Корвалол сопровождался зудом кожи, гиперемией кожи, сыпью, в том числе макулопапулезной, дерматитом, хейлитом, ангионевротическим отеком; прием валерианы корневищ с корнями — крапивницей, эритемой экссудативной, афтозным стоматитом. Кроме того, в нескольких случаях использование препарата Корвалол ассоциировалось с возникновением сердцебиения (тахикардии).

По клиническим исходам указанные в спонтанных сообщениях НР при приеме валерианы корневищ с корнями и основная часть НР при приеме препарата Корвалол (за исключением 3 случаев) относились к категории несерьезных; в 144 случаях состояние пациентов при их отмене улучшалось, наступало выздоровление без последствий.

В одном случае (15 декабря 2017 г.) поступило сообщение о выздоровлении с последствиями после употребления препарата Корвалол, при этом потребитель связывает развитие НР с сомнениями в подлинности препарата. Пациентка — женщина 60 лет, наличие аллергических реакций отрицает. Сопутствующая терапия: Гептрал®, лиофилизат для приготовления раствора (дата начала терапии: 18.11.2017, дата прекращения: 28.11.2017), Гептрал®, табл. (дата начала терапии: 28.11.2017, терапия продолжается по настоящее время), Феназепам®, табл. (принимает по мере необходимости). Терапия препаратом Корвалол начата 14 декабря 2017 г. из ранее не использовавшегося флакона. Спустя 30 минут после приема препарата женщина почувствовала слабость в ногах, жар в груди и области живота. Затем она выпила одну таблетку препарата Феназепам®, и к вышеуказанным симптомам добавились тахикардия и диарея. Через несколько часов все симптомы разрешились самостоятельно. Пациентка отмечает, что это не первый случай возникновения подобной НР. В ноябре 2017 г. была приобретена упаковка препарата Корвалол; при его применении наблюдалась сходная симптоматика. На тот момент женщина не обратила на это внимания и заменила другим флаконом. Сомнения в подлинности препара-

та Корвалол пациентка связывает с отмеченными ею специфическими запахом и вкусом, которые отличались от обычных запаха и вкуса этого препарата.

В двух случаях за указанный период при приеме препарата Корвалол на фоне бесконтрольного употребления алкоголя наступила смерть пациентов в результате отравления фенобарбиталом, входящим в его состав.

Помимо этого, в 16 случаях отмечены различные НР при совместном приеме препаратов: валерианы корневища с корнями + Дротаверин (головокружение), валерианы корневища с корнями + Цетрин® (слабость), Корвалол + Валосердин® (сонливость), Корвалол + трава пустырника + валерианы корневища с корнями (головокружение и головная боль), Но-шпа® + валерианы корневища с корнями + Папаверина гидрохлорид (гиперемия кожи, зуд кожи), Феназепам® + Валосердин® (энцефалопатия токсическая), Корвалол + Феназепам® (сонливость, слабость, заторможенность), Спазмалгон® + Феназепам® + Корвалол + МИГ® 400 (слабость), Корвалол + Валокардин® (кома), Корвалол + Ацетилсалициловая кислота (отек ангионевротический), Корвалол + Карбамазепин (сонливость, атаксия), Корвалол + Имован® (неэффективность лекарства, расстройство сна, передозировка, применение ЛС в дозе, превышающей допустимую инструкцией), Корвалол + Жанин® (выделения из влагалища).

Цель работы — анализ спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций при приеме валерианы корневищ с корнями и многокомпонентного препарата Корвалол в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора и оценка их соответствия информации в инструкциях по медицинскому применению.

Валериану лекарственную можно отнести к хорошо изученным лекарственным растениям. Корневища с корнями валерианы включают более 150 химических компонентов, и многие из них физиологически активны [2]. Действие сырья валерианы на организм связывают с наличием в нем эфирного масла. Корневища с корнями валерианы содержат до 2 % эфирного масла, основными компонентами которого являются борнеол, изовалериановая кислота, борнилизовалерианат [5, 6]. При получении липофильной фракции экстракта валерианы с помощью исчерпывающей жидкость-жидкостной

экстракции хлороформом с последующей очисткой сжиженным оксидом углерода (IV) было обнаружено более 70 соединений, из которых 47 идентифицированы [4]. В составе фракции доминируют 3 класса соединений: органические кислоты и их производные (29,89 %, при этом содержание изовалериановой кислоты — более 22 %), сесквитерпены (18,11 %) и монотерпены (9,91 %). Именно эти вещества преимущественно влияют на фармакологические свойства валерианы.

Среди сопутствующих веществ в липофильной фракции присутствуют производные высших жирных кислот (13,06 %) и предельные углеводороды, в минорных количествах — азотсодержащие вещества (актинидин, изовалерамид, 2-пирролидон, этиловый эфир 5-оксопирролидиновой кислоты), их доля — 2,10 %, а также спирты (4,13 %) и альдегид изованилин (0,57 %) [4].

Всего в эфирном масле из высушенного сырья было определено 128 компонентов, тогда как состав эфирного масла из свежих корневищ менее разнообразен — всего 96 компонентов. Из них 58 компонентов являются общими для обоих видов масла: борнеол, изовалериановая кислота, борнилизовалерианат, пинен, терпинеол, сесквитерпеноиды (валереналь, валеренон), свободные валериановая и валереновая кислоты, валепотриаты (валтрат, изовалтрат, ацевалтрат, дигидровалтрат, изовалероксидигидровалтрат, валеридин, валехлорин, 7-эпидезацетилизвалтрат), тритерпеновые гликозиды и др. [7].

При углубленном изучении элементного состава валерианы лекарственной методом хроматомасс-спектрометрии был обнаружен 61 компонент: 7 макро-, 54 микро- и ультрамикроразмера, причем большинство из них содержится в подземной части растения. Около трети элементов относятся к эссенциальным, участвующим в регуляции многих функций организма (As, Br, Co, Cu, Fe, I, Li, Mn, Mo, Ni, Se, Si, V, Zn), и условно эссенциальным (Ag, Al, B, Bi, Sr) [8]. Растение концентрирует соли K, Fe, Mg, Na, P [3].

В настоящее время в соответствии с ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания (далее — ГФ XIV издания) сырье стандартизуют по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 70 %, которых должно быть не менее 25 % (определяют

для сырья, предназначенного для получения экстрактов), и суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту — не менее 0,12 % (определяют для сырья, предназначенного для получения настоев).

Показатели качества валерианы настойки (*Valerianae tinctura simplex*) регламентируются ОФС.1.4.1.0019.15 «Настойки» ГФ XIV издания, валерианы экстракта густого (*Valerianae extractum spissum*) — ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты». Анализ содержания биологически активных веществ или суммы экстрактивных веществ этих препаратов, а также препарата Корвалол проводят с использованием валидированных методик, описанных в частных фармакопейных статьях [5].

Корневища с корнями валерианы лекарственной, настойку и экстракт из них применяют для лечения и профилактики острых и хронических невротических расстройств (неврозов, неврозоподобных и тревожных состояний), при бессоннице, в том числе с нарушением засыпания, беспокойстве, раздражительности, как успокаивающее и улучшающее кровообращение средство при кардионеврозах, повышенном артериальном давлении и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы [5, 9]. Как и валериана, комбинированный седативный препарат Корвалол, согласно инструкции, приведенной в ГРЛС, показан при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, неврозоподобных состояниях, нарушении засыпания, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями, а также используется как спазмолитическое средство при спазмах кишечника. Содержащие валериану средства могут быть препаратами выбора взамен бензодиазепинов и барбитуратов для мягкой терапии легких форм неврозов, нарушений сна [10], снятия симптомов стресса [3, 10]. Невысокая стоимость и безрецептурный отпуск делают их привлекательными для потребителей.

Установлено, что валериана обладает седативным, спазмолитическим, анксиолитическим и улучшающим сон действием [2, 3, 10]. Препараты валерианы положительно влияют на основные механизмы автоматизма и проводящую систему сердца, а за счет коронарорасширяющего и некоторого гипотензивного действия способствуют улучшению коронарного кровообращения и трофики сердечной мышцы [10].

Основой для объяснения особенностей терапевтического действия и прогнозирования фармакологических эффектов является химический состав биологически активных соединений растения. Действие валерианы связывают с присутствием таких ведущих групп биологически активных соединений, как сесквитерпеновые компоненты эфирного масла (валереновая кислота, валериналь, валеренон), свободные органические кислоты (изовалериановая, валериановая кислоты и др.), иридоиды семейства *Valerianaceae* — валепотриаты (валтрат, изовалтрат, их производные и др.) и пиридиновые алкалоиды (актинидин, хатинин и др.) [2].

Биоактивные компоненты, входящие в состав седативных препаратов растительного происхождения, воздействуют на механизмы важнейших регуляторных нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем мозга. Так, экспериментально и клинически было установлено, что препараты валерианы снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы и усиливают тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга [11, 12]. Аналогичным образом действует входящий в состав препарата Корвалол синтетический этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты<sup>2</sup>.

Седативное и анксиолитическое действие валереновой кислоты и ее альдегида валеренала опосредуется через модуляцию функции рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А (ГАМК<sub>A</sub>) [2].

Глутамат- и ГАМК-ергическая системы являются в организме основными возбуждающими и тормозящими нейросистемами соответственно. Около 40 % нейронов центральной нервной системы (ЦНС) являются ГАМК-ергическими. ГАМК синтезируется в мозге путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты и выполняет функцию основного медиатора, обеспечивающего тормозные процессы. Быстрый синаптический ответ реализуется через постсинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы расположены в ЦНС и в периферических органах, относятся к семейству Cys-петлевых, молекула которых представляет сложную макромолекулярную структуру — гетеропентамерный комплекс из 7 типов субъединиц (альфа, бета, гамма, дель-

та, эпсилон, пи, тета) в различных комбинациях. Фармакологические эффекты веществ, влияющих на ГАМК-ергическую систему, связывают с модуляцией специфических субъединиц. Седативные и гипнотические свойства опосредуются через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, содержащие  $\alpha 1$ -субъединицы, а анксиолитические и миорелаксирующие — посредством ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов с  $\alpha 2$ - и/или  $\alpha 3$ -субъединицами. Субъединицы  $\alpha 5$  играют роль в процессе обучения и запоминания [13, 14].

Валереновая кислота также избирательно модулирует ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, содержащие  $\beta 2$ - или  $\beta 3$ -субъединицы, проявляя лишь незначительное влияние на рецепторы ГАМК<sub>A</sub>, включающие  $\beta 1$ -субъединицы. В исследованиях *in vivo* валереновая кислота индуцирует анксиолитический [15, 16] и противосудорожный эффекты. При этом прием даже высоких доз этого соединения практически не снижает локомоторную активность [16].

Проведенные исследования показали, что механизм действия валереновой кислоты подобен механизму действия препаратов бензодиазепинового ряда. При введении крысам экстракта корней валерианы (3 мл/кг), валереновой кислоты (3 мг/кг), раствора валереновой кислоты и экзогенной ГАМК (75 и 3,6 мкг/кг соответственно), диазепам (1 мг/кг) у животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» наблюдалось значительное снижение тревожного поведения по сравнению с контрольной группой, получавшей этанол (1 мл/кг). Результаты были сравнимы с действием диазепам. Валериана, таким образом, может рассматриваться как потенциальная альтернатива традиционным анксиолитикам [9].

Экспериментально подтверждено, что валериана потенцирует седативное действие анестетиков, барбитуратов и других групп препаратов, активность которых связана с влиянием на ГАМК-ергическую систему. Валереновая кислота является также частичным антагонистом серотониновых рецепторов (5-НТ) подтипа 5A, но обладает лишь слабым сродством к рецепторам 5-НТ подтипа 2B [2] (увеличение уровня нейромедиатора серотонина подавляет проявления агрессии [11]).

Седативное и спазмолитическое действие валерианы корневищ с корнями обусловлено также присутствием в них валепотриатов [5, 10] и сесквитерпеновых компонентов эфирного масла (валериановая кислота, валереналь, валеранон) [10]. Валепотриаты

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

по химической природе представляют собой эпоксиды бициклических монотерпеновых иридоидов, довольно нестойкие соединения. В сырье валерианы под действием внешних (температура) и внутренних (энзимы) факторов происходит их дегидрирование с образованием балдриналя, гомобалдриналя и свободной изовалериановой кислоты. Как валепотриаты, так и балдринали обладают папавериноподобным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру [2]. В то же время валепотриаты считаются не столько веществами с седативными свойствами, сколько мягкими транквилизаторами, обладающими некоторыми стимулирующими и тимолептическими свойствами [10].

Изовалериановая кислота и ее производные, вероятно, участвуют в синтезе нейромедиатора ГАМК [4] и также отвечают за транквилизирующее (аминозиноподобное) действие валерианы [10]. Изовалериановая кислота снижает активность фермента АТФ-азы в синаптических мембранах коры головного мозга. Предположительно, она задействована в патофизиологических механизмах неврологической дисфункции у пациентов с изовалериановой ацидемией [2].

Среди других групп соединений валерианы исследователи выделяют алкалоиды. Так, алкалоид актинидин является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов и демонстрирует свойства аллостерического модулятора белков ГАМК-рецепторов [2].

Седативная активность настоев валерианы корневищ с корнями и успокоительных сборов № 2 и 3, в составе которых имеется валериана, была подтверждена в экспериментах *in vivo*. Максимальный седативный эффект при внутрижелудочном введении мышам приготовленных по фармакопейной методике настоев в концентрации 1:20 (в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней) отмечался на 3-й день и сохранялся до конца эксперимента. В то же время у животных, получавших амитриптилин, седативный эффект был менее выражен и развивался постепенно к концу 2-й недели. Для изучения механизма действия настоев использовали антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. При его введении мышам в дозе 0,05 мг/кг внутрибрюшинно на фоне максимального эффекта успокоительных сборов № 2 и 3 и настоя валерианы корневищ с корнями наблюдалось восстановление параметров ис-

следовательской и двигательной активности у животных до исходных показателей в тестах «открытое поле» и «норковый рефлекс». Такой эффект позволил авторам сделать вывод о том, что действие исследуемых растительных препаратов частично опосредуется через бензодиазепиновые рецепторы [17, 18].

Эффективность и хорошая переносимость седативных растительных препаратов, содержащих валериану, подтверждены клиническими наблюдениями и результатами рандомизированных контролируемых исследований, проводимых у пациентов разных возрастных групп.

Усиление тормозных процессов в нейронах корковых структур головного мозга при однократном приеме валериановой кислоты в дозе 900 мг зафиксировано при проведении двойного слепого рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования, включающего 15 здоровых добровольцев [12].

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 44 пациентов подтвердили эффективность однократного употребления комбинации экстрактов валерианы и хмеля для облегчения засыпания и улучшения качества сна. Были отмечены удлинение времени сна и продолжительности фазы глубокого сна [19].

Улучшающее сон и устраняющее дневную сонливость действие валерианы у онкологических пациентов, проходящих лечение по поводу основного заболевания, подтверждено в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования фазы III [20]. В исследование были вовлечены 227 человек. На фоне приема 450 мг экстракта валерианы за 1 час до сна в течение 8 недель у пациентов основной группы улучшилось засыпание, уменьшились дневная сонливость и утомляемость по сравнению с контрольной группой.

В пилотное рандомизированное клиническое исследование с плацебо-контролем был включен 51 ВИЧ-положительный пациент с нарушениями сна, тревожностью, депрессией и склонностью к суициду на фоне терапии противовирусным препаратом Эфавиренз. В результате лечения у пациентов, получавших экстракт валерианы, достоверно улучшился сон и снизилась тревожность по сравнению с группой плацебо. Однако при этом пациен-

ты в обеих группах предъявляли жалобы на головокружение (92 и 84,6 % соответственно) и тошноту (84 и 76,9 % соответственно) [21].

Экстракт валерианы оказался эффективным при обсессивно-компульсивном расстройстве. В двойном слепом рандомизированном исследовании участники (31 человек) были распределены в две группы: в первой пациенты получали ежедневно в течение 8 недель экстракт валерианы в капсулах (765 мг/сут), во второй — плацебо (30 мг/сут). У пациентов основной группы симптомы уменьшались к четвертой неделе терапии, положительная динамика сохранялась до конца курса. При этом в 53,3 % случаев у пациентов, принимавших экстракт валерианы, наблюдалась сонливость, против 18,75 % при приеме плацебо. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для уточнения возможности применения препаратов валерианы в психиатрической практике [22].

В открытом сравнительном исследовании эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь, содержащих в составе экстракт валерианы, приняли участие 60 пациентов в возрасте 18–65 лет с кратковременной инсомнией на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств. Установлено, что оба препарата хорошо переносились пациентами. При этом Персен® Ночь в основном корректировал проявления инсомнии, а Персен® способствовал уменьшению тревожности, дневной сонливости и улучшению настроения пациентов [23].

При проведении клинического анализа группы из 48 подростков в возрасте от 14 до 16 лет с тревожными расстройствами, получавшими препарат Персен® в качестве монотерапии, были отмечены как улучшение параметров психической сферы, так и позитивная динамика в отношении соматизированных вегетативных расстройств и болевых проявлений. При этом препарат хорошо переносился пациентами и практически не имел значимых побочных действий. Персен®, таким образом, может использоваться при терапии случаев субпороговых тревожных расстройств, в том числе при лечении детей и подростков [24].

В открытом наблюдательном исследовании стресспротективной эффективности препарата Персен® Форте 50 амбулаторно обследованных больных с синдромом вегетативной

дистонии у 87 % пациентов с синдромом хронического стресса и 63 % с синдромом острого стресса отмечалось улучшение состояния. Более 80 % пациентов отмечали хорошую и отличную переносимость препарата [26].

В ходе пилотного исследования было подтверждено, что экстракт валерианы в дозе 600 мг в сутки на протяжении 6 недель облегчал тяжесть стресса, а также стресс-индуцированную бессонницу: уменьшалось время до засыпания, удлинялся сон, пациенты отмечали улучшение настроения при пробуждении. 58 % испытуемых не отметили никаких побочных проявлений. Однако 16 % обратили внимание на появление «ярких сновидений» в период терапии [25].

При анализе инструкций по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями установлено, что в разделе «Побочное действие» приведены сведения о возможном возникновении следующих НР: сонливость, слабость, снижение работоспособности, при длительном применении — запор, возможно развитие аллергических реакций. В разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» отмечено, что препарат усиливает действие снотворных, седативных и спазмолитических ЛС.

В разделе «Побочное действие» для препарата Корвалол указаны следующие виды НР: сонливость, головокружение, замедление сердечного ритма, снижение способности к концентрации внимания, аллергические реакции. При длительном применении: лекарственная зависимость, привыкание, синдром «отмены», развитие явлений бромизма — хронического отравления бромом (депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушения координации движений).

Однако в разделах «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению этих препаратов охвачены не все НР, отмеченные в спонтанных сообщениях, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора (табл. 1, 2).

Спектр отмеченных пациентами НР со стороны нервной системы при приеме валерианы корневищ с корнями (табл. 1) практически совпадает с НР, приведенными в инструкции по медицинскому применению препарата. Небольшое отличие связано, вероятно, с различием в формулировках: в инструкции присутствует «снижение работоспособности»,

**Таблица 1.** Нежелательные реакции при приеме валерианы корневищ с корнями

**Table 1.** Adverse reactions of Valeriana officinalis rhizomes with roots

НР, зафиксированные в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению	НР, отмеченные в спонтанных сообщениях
<b>НР со стороны нервной системы</b>	
сонливость	сонливость
слабость	слабость
снижение работоспособности	–
–	вялость
<b>НР со стороны ЖКТ</b>	
запор (при длительном применении)	–
–	тошнота
–	расстройства аппетита
<b>НР аллергического характера</b>	
аллергические реакции (в отдельных случаях)	крапивница эритема экссудативная афтозный стоматит

*Примечание:* «–» означает отсутствие зафиксированной НР.

а в сообщениях — «вялость», что, в принципе, сопоставимо. Среди НР со стороны ЖКТ в инструкции по медицинскому применению указано только возможное появление запора при длительном применении, тогда как в сообщениях отмечались тошнота и расстройства аппетита. В инструкциях зафиксирована лишь возможность возникновения НР аллергического характера, а в сообщениях фигурируют такие их проявления, как крапивница, эритема экссудативная, афтозный стоматит. В разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями некоторых производителей имеется примечание: «При появлении побочных эффектов, не описанных в данной инструкции, следует прекратить прием препарата и сообщить об этом лечащему врачу». Однако отметим, что это препарат безрецептурного отпуска, часто используемый пациентами для самолечения (без консультации с врачом).

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что для препарата Корвалол перечень НР со стороны нервной системы, присутствующих в сообщениях, шире, чем в инструкции по медицинскому применению препарата. Помимо сонливости, головокружений и снижения способности к концентрации внимания (последнее можно соотнести с вялостью и заторможенностью в формулировках отпавителей) были отмечены слабость, головная боль, угнетение сознания, ступор, нейроток-

сичность / энцефалопатия токсическая. В инструкции есть указание на возможное появление нарушений деятельности ЖКТ, однако их конкретные проявления не перечислены. При этом в сообщениях встречаются тошнота, чувство горечи во рту, отрыжка, изжога, жжение слизистой оболочки, расстройства аппетита. Аналогичная ситуация наблюдается с группой НР аллергического характера: в инструкции отмечена только возможность их возникновения, тогда как в сообщениях присутствует довольно широкий спектр аллергических реакций. Из НР со стороны сердечно-сосудистой системы в инструкции зафиксировано возможное замедление сердечного ритма при том, что в спонтанных сообщениях, напротив, отмечена тахикардия. Пациенты также отмечали появление апатии, шаткой походки, что может быть признаком бромизма, возникающего при длительном применении препарата Корвалол.

Препараты бензодиазепинового ряда, широко используемые для лечения тревоги, бессонницы и судорог, действуют на субъединицы  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  и  $\alpha_5$  ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Это является причиной ряда их побочных эффектов, таких как релаксация мышц, антероградная амнезия [14]. Экспериментально установлено, что механизм анксиолитического и седативного действия валереновой кислоты, одного из ключевых действующих веществ валерианы, подобен механизму дей-



**Таблица 2.** Нежелательные реакции при применении многокомпонентного препарата Корвалол

**Table 2.** Adverse reactions of the multi-component drug Corvalol

НР, зафиксированные в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению	НР, отмеченные в спонтанных сообщениях
<b>НР со стороны нервной системы</b>	
сонливость	сонливость
головокружения	головокружения
снижение способности к концентрации внимания	заторможенность вялость
–	слабость
–	головная боль
–	угнетение сознания
–	ступор
–	нейротоксичность / энцефалопатия токсическая
<b>НР со стороны ЖКТ</b>	
нарушения со стороны ЖКТ	тошнота чувство горечи во рту отрыжка изжога жжение слизистой оболочки расстройства аппетита
<b>НР аллергического характера</b>	
аллергические реакции	зуд кожи гиперемия кожи кожная сыпь макулопапулезная сыпь дерматит хейлит отек ангионевротический
<b>НР со стороны сердечно-сосудистой системы</b>	
замедление сердечного ритма	–
–	сердцебиение/тахикардия
<b>НР при длительном применении</b>	
лекарственная зависимость	–
синдром отмены	–
бромизм (депрессивное настроение, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации движения)	апатия, шаткость походки

*Примечание:* «–» означает отсутствие зафиксированной НР.

ствия препаратов бензодиазепинового ряда и опосредуется через ГАМК-ергическую систему [9, 14]. Соответственно, такие виды побочного действия при приеме препаратов валерианы, как вялость, заторможенность, нетвердая походка, могут развиваться по тем же механизмам. В то же время фитопрепараты, обладающие меньшим седативным, но большим анксиолитическим потенциалом, не имеют таких свойственных бензодиазепинам побочных проявлений, как угнетение об-

щего состояния, формирование лекарственной зависимости [14, 24].

Причины наблюдавшихся у пациентов НР со стороны ЖКТ в изученной литературе описаны не были. Одной из возможных причин может быть раздражающее действие терпеновых компонентов эфирного масла растения [27]. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Препарат Корвалол в высоких дозах значительно снижает интенсивность обмена

веществ и температуру тела вследствие уменьшения активности и угнетения центральных механизмов терморегуляции. Не оказывает прямого повреждающего действия на почки, но при остром отравлении на фоне имеющегося гипотензивного действия возможно развитие олигурии или анурии [28]. Компонент препарата фенобарбитал выраженно тормозит психомоторные реакции, ухудшает координацию движений, а при длительном применении — и когнитивные функции. Его передозировка может вызвать сопор и кому, что часто требует реанимационных мероприятий и может стать причиной смерти, особенно при одновременном употреблении алкоголя. Длительное применение препарата приводит к проявлению психоневрологических симптомов (усталость, ухудшение памяти и концентрации, депрессия, головная боль, тремор) [28, 29]. В инструкции по медицинскому применению препарата Корвалол отсутствует указание на недопустимость применения препарата одновременно с употреблением алкоголя. Тем не менее зафиксированные в базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора НР с серьезным клиническим исходом при приеме препарата Корвалол, приведшие в двух случаях к смерти пациентов, связаны с его бесконтрольным употреблением в сочетании с алкоголем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация базы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора свидетельствует о периодической регистрации случаев НР при приеме валерианы лекарственной и препарата Корвалол. Эти препараты отпускаются из аптечных учреждений без рецепта и часто используются населением для самолечения. В клинической картине преобладали НР со стороны нервной системы, ЖКТ и аллергические проявления. При этом спектр НР, приведенных в сообщениях, существенно шире, чем в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов. В ряде случаев отмечены НР при совместном приеме препаратов валерианы или Корвалола с ЛС других групп, а также при приеме препарата Корвалол в сочетании с алкоголем. В связи с этим представляется целесообразным дальнейший мониторинг сообщений и углубленный анализ уже поступивших данных, проведение дополнительных пострегистрационных исследований, в том числе взаимодействия с ЛС других групп, а также дополнения ин-

формации разделов «Побочное действие» и «С осторожностью» инструкций по медицинскому применению валерианы корневищ с корнями и препарата Корвалол для обеспечения безопасности их применения.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кабакова ТИ, Андреева НА, Попова ЕА. Результаты социологического опроса потребителей седативных препаратов безрецептурного отпуска. *Фундаментальные исследования*. 2011;(11-1):202-7. [Kabakova TI, Andreeva NA, Popova EA. The Results of Sociological Survey of Consumers of Otc Sedative Medicines. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2011;(11-1):202-7 (In Russ.)]
2. Patočka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *J Appl Biomed*. 2010;8(1):11-8. <https://doi.org/10.2478/v10136-009-0002-z>
3. Кароматов ИД, Рахматова ДИ. Валериана лекарственная и перспективы применения в неврологической и общей врачебной практике (литературный обзор). *Биология и интегративная медицина*. 2016;(1):91-108. [Karomatov ID, Rahmatova DI. Valerian medicinal — a prospects of the using in neurological and GP (literary review). *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine*. 2016;(1):91-108 (In Russ.)]
4. Гусейнов МД, Зилфикаров ИН, Романов БК, Аляутдин РН. Состав липофильной фракции экстракта валерианы. *Фармация*. 2012;(3):24-6. [Guseinov MD, Zilfikarov IN, Romanov BK, Alyautdin RN. Composition of the lipophilic fraction of setwell (*Valeriana officinalis* L.) extract. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2012;(3):24-6 (In Russ.)]
5. Станишевская ИЕ, Марахова АИ, Грязнов МЮ, Хазиева ФМ. Контроль качества лекарственных сырья и фитопрепаратов валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;1(10):122-8. [Stanishevskaya IE, Marakhova AI, Gryaznov MYu, Khazieva FM. Quality control of herba and medications *Valeriana officinalis*. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2015;1(10):122-8 (In Russ.)]

6. Антонова НП, Шефер ЕП, Прохвятилова СС, Семенова НЕ, Легонькова УС. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(2):55–9. [Antonova NP, Shefer EP, Prokhvatilova SS, Semenova NE, Legonkova US. Standardization of Valeriana officinalis active ingredient in herbal raw material and in valerian tablets. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(2):55–9 (In Russ.)]
7. Фурса НС, Шкроботко ПЮ, Караванова ЕН, Забелина СК, Колосова ОА, Макарова ДЛ, Домрачев ДВ. Изучение состава эфирного масла свежих и высушенных корневищ с корнями валерианы лекарственной. *Фармация*. 2013;(8):7–9. [Fursa NS, Shkrobotko PYu, Karavanova EN, Zabelina SK, Kolosova OA, Makarova DL, Domracheev DV. Investigation of the composition of essential oil in the fresh and dried setwell (*Valeriana officinalis*) rhizomes and roots. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2013;8:7–9 (In Russ.)]
8. Фурса НС, Круглов ДС, Шкроботко ПЮ, Соленикова СН, Караванова ЕН, Мальцева ЯА, Чикина ИВ. Изучение элементного состава валерианы лекарственной. *Фармация*. 2012;(5):18–21. [Fursa NS, Kruglov DS, Shkrobotko PYu, Solenikova SN, Karavanova EN, Maltseva YaA, Chikina IV. Investigation of the elemental composition of setwell (*Valeriana officinalis*). *Farmatsiya = Pharmacy*. 2012;(5):18–21 (In Russ.)]
9. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*. 2010;17(8–9):674–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.020>
10. Чепис МВ, Смагина ТА. Применение валерианы лекарственной в детской практике. *Университетская медицина Урала*. 2016;2(3):43–7. [Chepis MV, Smagina TA. Use of valerian drug in pediatric practice. *Universitetskaya meditsina Urala = Ural University Medicine*. 2016;2(3):43–7 (In Russ.)]
11. Конарева ИН. Влияние седативных препаратов растительного происхождения на эмоциональную сферу человека. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2009;22(2):67–71. [Konareva IN. Influence of sedative vegetable preparations on emotional sphere of the person. *Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V.I. Vernadskogo. Series «Biologiya, khimiya» = Scientific notes of V.I. Vernadsky Taurida National University. Series «Biology, chemistry»*. 2009;22(2):67–71 (In Russ.)]
12. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E, et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology*. 2017;75(1):46–51. <https://doi.org/10.1159/000480053>
13. Тюренков ИН, Перфилова ВН. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы: структура и функции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(10):43–8. [Tyurenkov IN, Perfilova VN. GABA receptors: structure and functions. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):43–8 (In Russ.)]
14. Çiçek SS. Structure-Dependent Activity of Natural GABA(A) Receptor Modulators. *Molecules*. 2018;23(7):1512. <https://doi.org/10.3390/molecules23071512>
15. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA<sub>A</sub> receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):174–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.013>
16. Khom S, Hintersteiner J, Luger D, Haider M, Pototschnig G, Mihovilovic MD, et al. Analysis of  $\beta$ -Subunit-dependent GABA<sub>A</sub> Receptor Modulation and Behavioral Effects of Valerenic Acid Derivatives. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(3):580–90. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232983>
17. Морохина СЛ, Аляутдин РН, Сорокина АА. Изучение седативного эффекта успокоительных сборов. *Фармация*. 2010;(6):39–41. [Morokhina SL, Alyautdin RN, Sorokina AA. Investigation of the sedative effect of calming species. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;(6):39–41 (In Russ.)]
18. Морохина СЛ, Петров ВЕ, Аляутдин РН, Сорокина АА. Седативные растительные средства: сравнительный анализ механизма действия. *Фармация*. 2011;(8):36–9. [Morokhina SL, Petrov VE, Alyautdin RN, Sorokina AA. Sedative plant drugs: comparative analysis of action. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2011;(8):36–9 (In Russ.)]
19. Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract — a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res*. 2008;13(5):200–4. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1047853>
20. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF Jr, Mattar BI, Lavoisier BI, et al. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *J Support Oncol*. 2011;9(1):24–31. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2010.12.008>
21. Ahmadi M, Khalili H, Abbasian L, Ghaeli P. Effect of Valerian in Preventing Neuropsychiatric Adverse Effects of Efavirenz in HIV-Positive Patients: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):457–64. <https://doi.org/10.1177/1060028017696105>
22. Pakseresht S, Boostani H, Sayyah M. Extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) vs. placebo in treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind study. *J Complement Integr Med*. 2011;8(1). <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1465>
23. Рачин АП. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(2):41–6.

- [Rachin AP. Comparative randomized open-label trial on efficacy and safety of Persen® and Persen® Night herbal extracts in patients with short-term insomnia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(2):41–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-2-41-46>
24. Мальмберг СА, Огурцова ЕА. Опыт применения препарата Персен при субпороговых расстройствах тревожного спектра у подростков. *РМЖ*. 2008;16(12):1728–32. [Malmberg SA, Ogurtsova EA. Experience with Persen in subthreshold anxiety spectrum disorders in adolescents. *RMZh = RMJ*. 2008;16(12):1728–32 (In Russ.)]
25. Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother Res*. 2001;15(6):549–51.
26. Рябоконт ИВ, Воробьева ОВ. Открытое наблюдательное исследование стресспротективной эффективности препарата Персен Форте. *РМЖ*. 2011;19(15):979–93. [Ryabokon IV, Vorobjeva OV. An open observational study of the stress-protective efficacy of Persen Forte. *RMZh = RMJ*. 2011;19(15):979–93 (In Russ.)]
27. Тихомиров АА. Принципы использования эфирных масел для медицинских целей. Обзор литературы. *Сборник научных трудов ГНБС*. 2014;139:116–26. [Tikhomirov AA. Principles of essential oils use with the medical purposes. A Literature review. *Sbornik nauchnykh trudov GNBS = Works of State Nikit. Botan. Gard*. 2014;139:116–26 (In Russ.)]
28. Комарь ПА, Булычева ОС. Проблема бесконтрольного применения препарата «Корвалол». *Международный студенческий научный вестник*. 2016;(4):189–90. [Komar PA, Bulycheva OS. The problem of uncontrolled use of the drug «Corvalol». *Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchnyj vestnik = International Student Science Journal*. 2016;(4):189–90 (In Russ.)]
29. Евсегнеев РА. Валокордин для лечения тревоги: стоит ли доверяться классике? *Медицинские новости*. 2008;(1):14–6. [Evsegneev RA. Valocordin for treatment of anxiety: should we trust the classics? *Meditinskie novosti = Medical news*. 2008;(1):14–6 (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

**Морохина Светлана Львовна**, канд. фарм. наук, старший аналитик отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1065-9610>

**Аляутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук, проф., начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

**Каперко Дмитрий Алексеевич**, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

**Шубникова Елена Владимировна**, канд. мед. наук, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

**Снегирева Ирина Илларионовна**, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Смирнова Юлия Анатольевна**, канд. фарм. наук, научный редактор отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

Статья поступила 24.10.2018  
После доработки 22.11.2018  
Принята к печати 26.11.2018

## AUTHORS

**Svetlana L. Morokhina**, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Analyst of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1065-9610>

**Renad N. Alyautdin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

**Dmitriy A. Kapenko**, Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

**Elena V. Shubnikova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

**Irina I. Snegireva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Yulia A. Smirnova**, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Editor of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

Article was received 24 October 2018  
Revised 22 November 2018  
Accepted for publication 26 November 2018