



Европейское Агентство Лекарственных Средств  
Оценка лекарственных средств, предназначенных для применения человеком

Лондон, 29 ноября 2007  
Док.: ЕМЕА/КПЛР/167391/2006

КОМИТЕТ ПО ПРЕПАРАТАМ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ (КПЛР)

## ОТЧЕТ ПО ОЦЕНКЕ КОРНЯ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ *Valeriana Officinalis L.*

<b>Растительная субстанция</b>	<b>признанное использование:</b> не рассматривается  <b>традиционное использование:</b> - высушенный корень валерианы
<b>Препараты из лекарственных растений</b>	<b>признанное использование:</b> - экстракты, приготовленные на этиловом спирте/воде (этиловый спирт 40 - 70 %, (O/O))  <b>традиционное использование:</b> - водные сухие экстракты - настойка валерианы - выжатый сок из корня валерианы - эфирное масло корня валерианы
<b>Лекарственная форма</b>	Твердая или жидкая лекарственная форма для перорального использования
<b>Докладчик</b>	д-р К. Вернер
<b>Эксперты</b>	д-р С. Дречслер / д-р С. Бодеманн

## **Уважаемые коллеги!**

Нам хорошо известно, что экстракт валерианы является альтернативой бензодиазепинам и барбитуратам в случае необходимости мягкой терапии легких форм неврозов, купирования симптомов стресса, тревожности, нарушений сна. При этом экстракт валерианы достаточно безопасен и хорошо переносится.

В то же время исторически сложившееся на территории бывшего СССР использование водно-спиртовых настоек валерианы в объеме 20-30 капель, или таблеток, содержащих от 20 до 60 мг экстракта валерианы, противоречат современным представлениям об эффективности этого лекарственного растения и вряд ли работают с удовлетворяющим нас результатом. Адекватный подход к терапии препаратами валерианы, опирающийся на колоссальный международный опыт, содержится в рекомендациях ВОЗ, а также в недавнем заключении Комитета по лекарственной продукции растительного происхождения (НМРС) Европейского медицинского агентства (ЕМЕА). Согласно международной практике, терапевтическая доза экстракта валерианы составляет от 300 мг до 1 грамма на один прием. Дозы менее 100 мг оказывают эффект плацебо. Подобная ситуация должна быть исправлена путем вывода на рынок современных лекарственных препаратов, содержащих от 300 мг сухого водно-спиртового экстракта валерианы в одной таблетке.

Мы очень рады возможности представить Вашему вниманию перевод на русский язык «Отчета по оценке корней валерианы лекарственной», подготовленной НМРС ЕМЕА. Данный перевод наша компания осуществила с любезного согласия этой авторитетной организации. Мы надеемся, что он послужит для Вашей пользы и во благо Ваших пациентов.

*С уважением,  
О.В.Курченко, к.м.н.,  
директор компании  
Хелс Промоушн*

## **СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ	4
НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	5
<b>Фармакодинамика</b>	5
Выделенные вещества	5
Водные и водно-спиртовые экстракты корня валерианы	7
Выводы	10
<b>Токсикология</b>	11
Острая токсичность	11
Подострая/хроническая токсичность	12
Репродуктивная токсичность	13
Мутагенность/Канцерогенность	13
Выводы	14
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	15
<b>Фармакодинамика</b>	15
ЭЭГ исследования	15
Испытания с участием добровольцев в стрессовых ситуациях	19
<b>Исследования безопасности</b>	20
Заключение	23
<b>Фармакокинетика и биодоступность</b>	23
Фармакокинетика	23
Биодоступность	24
<b>Взаимодействия</b>	24
Фармакодинамические взаимодействия	24
Фармакокинетические взаимодействия	24
Заключение	25
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ	26
<b>Эффективность</b>	26
Исследования по определению доз лекарственных средств	26
Контролируемые клинические исследования	27
Заключение	33
Клинический опыт у детей	34
Заключение	36
ПЕРЕНОСИМОСТЬ	37
ТРАДИЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ	39
Европа	39
Азия	44
США	44
Заключение	45

## ВВЕДЕНИЕ

В этом оценочном отчете рассматриваются существующие научные данные по корню валерианы (*Valeriana officinalis* L.). В отчете принимаются во внимание «Основные данные по корню валерианы», подготовленные в 1998 г. ad hoc специальной рабочей группой ЕМЕА по препаратам из лекарственных растений. С того времени были опубликованы данные нескольких клинических и доклинических исследований, которые дополнили ценную информацию по клинической эффективности и возможным способам действия этой растительной субстанции. Эта информация отражена в монографии Европейского сообщества по препаратам из лекарственных растений.

Настоящий отчет акцентирует внимание на данных по водным и водно-спиртовым экстрактам, так как собранный клинический опыт в основном относится к этим типам экстрактов, используемых в большинстве неклинических и клинических исследованиях.

Другие препараты для длительного использования, такие как высушенная растительная субстанция<sup>1</sup>, травяной чай, водно-метанольные экстракты, выжатый сок из корня валерианы и эфирное масло корня валерианы, обсуждаются в главе «Традиционное использование».

Применение таких растворителей, как дихлорметан, и других экстрагентов с высокой липофильностью, может привести к существенному различию в составе экстракта. В настоящее время отсутствует информация по сопоставимости высоколипофильных экстрактов с обычными экстрактами корней валерианы в отношении биологического ответа и/или его составляющих, а также клинических эффектов. Поэтому в данном отчете не рационально обсуждать такие виды экстрактов.

Экстракты, используемые в исследованиях, описываются, по мере возможности, в комментариях. К сожалению, во многих публикациях отсутствует корректная спецификация для соотношений растворителя и экстракта лекарственного средства (DER). В таких случаях детальная информация не может предоставляться, потому что характеристика экстракта не определяется иным способом.

---

1. Растительная субстанция должна соответствовать монографии Европейской Фармакопеи: Корень валерианы (ref. 01/2005:0453).

## НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от техники выделения, экстракты корня валерианы содержат разные количества монотерпенов (таких как сложные эфиры борнила, скипидар и пинены), сесквитерпенов (включая валеренал и валеранон) и менее летучих сесквитерпен карбоновых кислот (валереновая кислота и ее производные), а также таких аминокислот, как гамма-аминобутировая кислота, глутамин и аргинин, алкалоиды, флавоноиды и лигнаны (Haensel et al., 1999, Hoelzl, 1998). Валепотриаты (негликозидные иридоидные сложные эфиры) могут присутствовать в корне, но они не устойчивы, и поэтому вряд ли останутся в готовом препарате. Компоненты эфирного масла очень изменчивы в связи с различиями в генетике популяций и факторами окружающей среды, такими как посевной метод и время сбора урожая.

Среди вышеперечисленных компонентов, ни один компонент или компоненты не были определены для корня валерианы в качестве основного активного ингредиента. Разные исследования с выделенными компонентами не смогли полностью объяснить наблюдаемое фармакологическое действие корня валерианы. Предполагается возможное синергетическое действие нескольких компонентов. Таким образом, весь экстракт корня валерианы должен рассматриваться как активное вещество.

*...Ни один компонент или компоненты не были определены для корня валерианы в качестве основного активного ингредиента. Разные исследования с выделенными компонентами не смогли полностью объяснить наблюдаемое фармакологическое действие корня валерианы. Предполагается возможное синергетическое действие нескольких компонентов. Таким образом, весь экстракт корня валерианы должен рассматриваться как активное вещество.*

## ■ ФАРМАКОДИНАМИКА

### Выделенные вещества

**Сесквитерпеноиды.** Гидроксивалереновая кислота и ацетоксивалереновая кислота слабо ингибировали катаболизм ГАМК в синапсах ЦНС in vitro (Riedel et al., 1982). В связи со значительными концентрациями обоих компонентов, необходимых для достижения этого эффекта, такие данные не имеют никакой клинической релевантности.

Интраперитонеальное применение таких сесквитерпиноидных соединений, как валереновая кислота, валеренал и валеранон, выделенных из эфирного масла корня валерианы, продемонстрировало седативное и миорелаксантное действие. Кроме того, было обнаружено, что валереновая кислота и валеранон удлиняют время сна, вызванного применением барбитурата (Hendriks et al., 1981, 1985, Rucker et al., 1978, Torrent et al., 1972, Naensel et al., 1994). Валереновая кислота продемонстрировала ингибиторный эффект на мусцимол-чувствительных нейронах (NTS) *in vitro*, что было опосредовано через ГАБК<sub>A</sub>-рецепторы (Yuan et al., 2004).

**Лигнаны.** Недавно обнаруженный в корне валерианы лигнан гидроксипинорезинола в концентрации 2.5  $\mu\text{моль/л}$  продемонстрировал высокое сродство с IC<sub>50</sub> для рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>, которые играют роль в инициации сна и в реакциях тревожности. Сродство для ГАБК<sub>A</sub>-, бензодиазепин- и  $\mu$ -опиат-рецепторов было заметно ниже (Hoelzl 1998, Bodesheim et al., 1997). Тип действия в рецепторе (агонистическая/антагонистическая активность) не исследовался.

Было обнаружено, что производная оливила является эффективным частичным агонистом в A<sub>1</sub> аденозин рецепторах *in vitro* (Schumacher et al., 2002). Для экстракта корня валерианы также была продемонстрирована агонистическая активность (метиловый спирт 45%, Mueller et al., 2002). Активация рецептора этого типа обладала седативным эффектом, в то время, когда такие антагонисты, как кофеин, обладали стимулирующим эффектом.

**Флавоноиды.** Marder et al. (2002) выделили 6-метилапигенин и гесперидин из валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*). 6-метилапигенин, который по Wasowski et al. (2002) является лигандом для бензодиазепин связывающего участка ГАБК<sub>A</sub> рецептора, вызвал подобные анксиолитические эффекты во время теста крестообразного лабиринта при дозе 1 мг/кг интраперитонеально, но не обладал седативными свойствами. Гесперидин в дозе 2 мг/кг интраперитонеально увеличил тиопентальное время сна у мышей; этот эффект заметно усиливался, когда принималась комбинация гесперицина и 6-метилапигенина.

Эти же авторы обнаружили, что линарин также обладает усиливающими сон свойствами (Fernandez et al., 2004). Линарин в дозах 4 и 7 мг/кг интраперитонеально продемонстрировал седативный эффект, при этом доза 7 мг/кг интраперитонеально удлиняла тиопентальное время сна у мышей. Комбинирование небольших доз линарина (5 мг/кг) и валере-

новой кислоты (5 мг/кг) привело к поразительному удлинению тиопентального сна, в то время как однократное введение каждого компонента в этой дозе не имело никакого эффекта.

**Валепотриаты.** Валепотриаты, которые в основном встречаются в свежесобранных корнях, представляют собой очень неустойчивые соединения в связи с их нестабильной эпоксидной структурой, при этом они распадаются при различных условиях (щелочные, кислотные, при хранении) на балдринал и его производные, валериановую и изовалериановую кислоты, и на неопределенные полимеры. Таким образом, высушенный корень валерианы обладает характерным неприятным запахом, частично в связи с содержанием изовалериановой кислоты (Hansel et al., 1999). Так как валепотриаты стремительно разрушаются во время хранения, а их оральная биодоступность очень низкая (Wagner et al., 1980), то при оценке экстрактов корня валерианы не надо придавать значения наблюдаемым *in vitro* и *in vivo* эффектам выделенных валепотриатов, их продуктов распада или экстрактам корня валерианы, содержащим валепотриаты *in vitro* или *in vivo* (они здесь упоминаются только для полноты данных). Подобным образом, ни балдриналы, ни продукты распада валепотриатов, не обнаруживаются, а если и обнаруживаются, то только в незначительных количествах.

## Водные и водно-спиртовые экстракты корня валерианы

### *Взаимодействие с нейротрансмиттерными рецепторами in vitro.*

Благодаря присущим подавляющим функциям ГАБК, внимание акцентируется на возможных взаимодействиях корня валерианы с ГАБК<sub>A</sub>-информационной системой.

- Как водно-спиртовой (экстракция 60% этиловым спиртом), так и полностью водный экстракты, а также водная фракция, полученная из водно-этилового экстракта, продемонстрировали низкое (IC в 50–1000 раз ниже, чем IC ГАБК) средство для ГАБК<sub>A</sub> рецептора *in vitro*. Химическая природа соединений, ответственных за такое действие, не может соотноситься с сесквитерпенами или валепотриатами (Mennini et al., 1993).
- Водно-этиловый экстракт корня валерианы вызвал подавляющий эффект на мусцимол-чувствительные нейроны NTS *in vitro*, который являлся опосредованным через ГАБК<sub>A</sub>-рецепторы (Yuan et al., 2004).
- Водный и этиловый (выделенный с чистым этиловым спиртом

сухой экстракт, разбавленный водой) экстракты корня валерианы показали *in vitro* взаимодействие с ГАБК<sub>A</sub>-рецептором путем вытеснения [<sup>3</sup>H] мусцимола из синаптических мембран коры головного мозга крыс (Cavadas et al., 1995). Для валереновой кислоты не было продемонстрировано никакого эффекта. Авторы, а также Yuan et al., пришли к выводу, что такое взаимодействие могло быть вызвано содержанием ГАБК в экстрактах.

Дальнейшее свидетельство для таких выводов следует из других исследований:

- Водный экстракт подавил поглощение и вызвал Ca<sup>2+</sup>-зависимое высвобождение [<sup>3</sup>H] ГАБК, возможно в связи с механизмом гомообмена, так как в экстракте содержалось 5 μмоль ГАБК, а этого количества достаточно для стимулирования такого эффекта (Santos et al., 1994 a, b). Было продемонстрировано, что ГАБК отсутствует в спиртовом экстракте, соответственно, этот экстракт существенно не повлиял на высвобождение ГАБК.

Высокое содержание ГАБК в определенных экстрактах корня валерианы не может объяснить фармакодинамические эффекты *in vivo*, так как эта аминокислота легко не пересекает гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации глутамината в водных экстрактах наталкивают на мысль, что ГАБК-синтез *in vivo* может усиливаться в связи с усиленным размещением глутамината в нервных окончаниях. С учетом недостаточности данных, которые бы указывали на то, что внешний глутамин влияет на центральную нервную систему, неясную биодоступность глутамината в экстракте корня валерианы и на тот факт, что глутамин является наиболее распространенной кислотой в организме, в то время как его содержание в экстракте составляет только 2 г/л, необходимо критически рассматривать клиническую релевантность такого предположения.

Существуют данные, которые указывают на взаимодействие с ГАБК-системой через другие механизмы:

- В отдельных экспериментах, проводимых группой Сантоса (Santos 1994 c, Ferreira et al., 1996), изучался эффект различных экстрактов корня валерианы на поглощение и высвобождение ГАБК в синапсоммах, выделенных из коры головного мозга крысы. В то время как водный и водно-спиртовый экстракты подавляли поглощение и стимулировали высвобождение [<sup>3</sup>H]-ГАБК, возможно путем реверсирования носителя ГАБК, такой эффект не



наблюдался для спиртового экстракта.

- Эти результаты были подтверждены Ortiz et al. (1999). Они продемонстрировали, что кроме влияния на ГАМК-высвобождение и -поглощение, экстракты корня валерианы взаимодействуют с бензодиазепин-связывающими участками. При низких концентрациях экстракты корня валерианы усиливают [<sup>3</sup>H]-флунитразепам связывание, в то время как оно подавляется при высоких концентрациях экстракта. Эти результаты могут указывать, по крайней мере, на два разных биологических действия, которые проявляются во взаимодействии с [<sup>3</sup>H]-флунитразепам связывающими участками.
- Другой *in vitro* эксперимент продемонстрировал взаимодействие водно-спиртового экстракта корня валерианы с аденозин рецепторами, но не с бензодиазепин рецепторами. Тем не менее, в этом экстракте содержалось 1,38% вальтрата, тогда как водный экстракт не содержал валепотриатов, которые могли бы давать только слабый эффект в аналогичных условиях (Balduini 1989).

#### *Модели на животных.*

- Настой валерианы сократил спонтанную подвижность у мышей после интраперитонеального введения (Torrent et al., 1972).
- Эффекты на спонтанную подвижность, тиопентальное время сна и пентетразол-вызванную токсичность тестировались на мышах путем введения серийно выпускаемого водного сухого экстракта корня валерианы (DER 5–6: 1, экстракция водой). В тестах на спонтанную подвижность дозы 20 и 200 мг/кг умеренно сократили подвижность, в то время как у контрольных животных дозы диазепама 5 мг и 25 мг привели к значительному снижению сократительной подвижности вскоре после введения. Экстракт удлинил продолжительность тиопентал-вызванного сна в 1,6 раз при дозе 2 мг/кг ( $p < 0,01$ ) и в 7,6 при дозе 200 мг/кг ( $p < 0,01$ ) по сравнению с коэффициентом в 4,7 раз для хлорпромазина при дозе 4,0 мг/кг. Таким образом, экстракт продемонстрировал дозозависимую седативную активность у мышей, однако она была менее выражена, чем наблюдаемая при использовании диазепама или хлорпромазина (Leuschner et al., 1993).
- Водно-спиртовой сухой экстракт (DER 4:1, экстракция 70% этиловым спиртом, O/O), который вводился интраперитонеально

*...При дозах до 100 мг/кг экстракт не вызывал ни седативного ни успокаивающего эффекта...*

самцам мышей, оценивался на предмет возможного нейрофармакологического действия. При дозах до 100 мг/кг экстракт не вызывал ни седативного ни успокаивающего эффекта, так как не наблюдалось ни каких изменений

в спонтанной подвижности, ноцицепции или температуре тела, а также никакого пальпебрального птоза, тогда как диазепам в дозах до 2 мг/кг несомненно снизил спонтанную подвижность, понизил температуру тела и вызвал незначительный птоз. Тем не менее, экстракт продемонстрировал существенное удлинение тиопентал-вызванной анестезии ( $p < 0,05$ ) при дозе экстракта 100 мг/кг (Hiller and Zetler, 1996).

- Кошки с имплантированными электродами не продемонстрировали никаких изменений в ЭЭГ после перорального применения 100 или 250 мг экстракта корня валерианы на 1 кг массы тела. У животных мышечный тонус сократился на 30–40% (Holm et al., 1980).
- Водно-спиртовой (экстракция 70% этиловым спиртом, О/О) экстракт корня валерианы обладал анксиолитическим эффектом в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у самцов крыс породы Спраг-Доули после перорального применения в количестве ипсапирона, агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора (Hiller and Kato, 1996). После однократного применения дозы 5, 25 и 100 мг/кг, экстракт продемонстрировал отчетливый, подобный анксиолитику эффект, тогда как наблюдаемый эффект не был существенным при приеме дозы 1 мг/кг и меньше. Что примечательно, умеренный, подобный анксиолитику эффект, поддерживался в ходе подострого применения на протяжении более 5 дней только при дозах менее 1 мг/кг. Такую особенность можно трактовать по колоколообразной кривой зависимости ответа от дозы, которая наблюдается для частичных агонистов. Результаты этого исследования заслуживают внимания, так как они достигались после перорального приема доз сравнимых с теми, что используются в клинических условиях.

## **Выводы**

Водные и водно-спиртовые экстракты корня валерианы, а также части и выделенные отдельные вещества исследовались на нескольких фармакологических животных моделях. Так как выделенные компоненты

использовались в нефизиологических высоких дозах для достижения эффектов, то можно обсуждать клиническую релевантность этих исследований. С другой стороны, Marder et al. (2003) продемонстрировали очень сильное потенцирование эффектов при комбинировании флавоноидов. Эти результаты указывают на очевидный синергизм; наблюдения для единичных компонентов могут не отображать их реальное действие *in vivo*.

В общем, полученные результаты указывают как на седативный, так и на анксиолитический эффекты, которые, возможно, опосредованы разными компонентами, и которые могут, как способствовать сну, так и улучшать нервное состояние. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями. Что касается вопросов безопасности, то необходимо особо подчеркнуть, что в зависимости от дозы у мышей пролонгируется тиопентальный сон при применении водного экстракта. В приведенном исследовании, конечно же, вызывает сомнение информация о снижении в клинических условиях взаимодействия релевантного препарата, содержащего корень валерианы, и барбитуратов. Принимая во внимание факт отсутствия данных по комбинированному применению корня валерианы и барбитуратов людьми, в целях безопасности необходимо избегать совместного применения корня валерианы и барбитуратов до тех пор, пока не будут опубликованы дальнейшие данные.

## ■ ТОКСИКОЛОГИЯ

Экспериментальные данные по токсикологическим свойствам экстракта корня валерианы и его отдельных компонентов ограничены.

Для цельных экстрактов или выделенных компонентов, исключая валепотриаты и их продукты распада, в различных экспериментах был продемонстрирован меньший порядок токсичности, как это показано ниже.

### Острая токсичность

Во время тестирования на острую оральную токсичность, LD<sub>50</sub> сесквитерпена валеранона была больше, чем 3 г/кг, как у крыс, так и мышей, что соответствует низкой токсичности (Rucker et al., 1978).

Показатель LD<sub>50</sub> эфирного масла корня валерианы в дозе 1500 мг для крыс, весивших 100 г, был наивысшим среди 27 тестируемых эфирных масел, включая например, масло перечной мяты и анисовое масло (von Skremlik, 1959).

Показатель  $LD_{50}$  спиртового экстракта корня валерианы, произведенного из обезжиренной растительной субстанции, которая вводилась мышам интраперитонеально, составил 3,3 г/кг, такое значение соответствует низкой токсичности (Rosecrans et al., 1961).

Валереновая кислота вызвала подавление спонтанной подвижности после интраперитонеального введения мышам в дозе 50 мг/кг, атаксию и временную неподвижность при дозе 100 мг/кг, мышечные спазмы при дозе 150–200 мг/кг, серьезные судороги и смерть при дозе 400 мг/кг (6 из 7 животных ad exitum через 24 часа после введения) (Hendriks et al., 1985).

### **Подострая/хроническая токсичность**

Спиртовой экстракт корня валерианы, который давали крысам ежедневно в дозах 300 мг/кг и 600 мг/кг перорально в течение 30 дней, не повлиял на кровяное давление, вес сердца, легких, печени, селезенки, почек, мочевого пузыря, желудка, кишок или яичек, гематологические параметры (эритроциты, лейкоциты, включая лейкоцитарную формулу, гематокрит, гемоглобин) или биохимические параметры (сахар крови, мочевины, АСТ, АЛАТ и щелочные фосфаты). У животных, получавших высокую дозу, наблюдалось легкое увеличение веса тела по сравнению с контрольной группой (Fehri et al., 1991).

Спиртовой экстракт корня валерианы, вводимый интраперитонеально в дозах 400–600 мг/кг в течение 45 дней, не привел ни к каким существенным изменениям в весе тела, формуле крови или в состоянии мочи (Rosecrans et al., 1961).

У крыс доза 200–225 мг эфирного масла корня валерианы на 100 г веса тела показала себя хорошо переносимой ежедневной пероральной дозой на протяжении 8 недель. При применении более высоких доз наблюдалось снижение веса тела, шерсть становилась грубой и неухоженной, появлялась апатия, а в некоторых случаях регистрировалась смерть. При ежедневной дозе 250 мг 2/5 животных умерло в течение 3 недель (von Skramlik, 1959).

Тестирование диетического продукта валерианы неопределенного качества у мышей продемонстрировало очевидные эффекты на концентрацию нуклеиновой кислоты, малонового диальдегида и глутатиона в тестикулярных клетках, а также концентрацию малонового диальдегида и глутатиона в гепатоцитах. Используемая концентрация ~ 4 г/кг была намного выше рекомендованной дозировки для людей (Al-Majed et al., 2006).

## Репродуктивная токсичность

Не существует никаких опубликованных исследований по репродуктивной токсичности препаратов из корня валерианы. Тестируемая диетическая добавка у мышей показала наличие морфологических аномалий головки спермия (аморфная и треугольная головка). Используемая концентрация ~ 4 г/кг была намного выше рекомендованной дозировки для людей. Негативное влияние на фертильность самцов было невозможно доказать в связи с непонятным качеством и дозировкой тестируемого продукта (Al-Majed et al., 2006).

Нет опубликованных свидетельств по ухудшению фертильности в связи с применением препаратов из корней валерианы или компонентов, выделенных из них. В Австралии препараты из корней валерианы классифицируются в категорию А; эта категория присваивается лекарственным средствам, которые принимаются большим числом беременных женщин и женщинами детородного возраста, без наблюдаемого увеличения в числе пороков развития или других прямых или косвенных тератогенных эффектов у плода. (Bos et al., 1998).

*В Австралии препараты из корней валерианы классифицируются в категорию А; эта категория присваивается лекарственным средствам, которые принимаются большим числом беременных женщин и женщинами детородного возраста, без наблюдаемого увеличения в числе пороков развития или других прямых или косвенных тератогенных эффектов у плода.*

Так как на сегодняшний день не существует никаких экспериментальных исследований, как это указывается в монографиях ЕОКП [ESCP] и ВОЗ [WHO], а также в инструкциях по применению корня валерианы, подготовленных ad hoc специальной рабочей группой ЕМЕА по препаратам из лекарственных растений, то рекомендуется, чтобы корень валерианы не принимался во время беременности и при кормлении грудью; эти препараты нельзя применять без рекомендаций врача.

## Мутагенность/Канцерогенность

Тест на соматические мутации и рекомбинации (SMART) у дрозофилы обыкновенной (*Drosophila melanogaster*) не показал никаких генотоксических эффектов при инфузии корня валерианы, покупаемой в местной аптеке, но при этом поднял вопрос о качестве растительной субстанции в отношении ее фармацевтических свойств. Используемая доза не

определена, а процедура тестирования не приемлема в качестве стандартного метода для изучения генотоксичности. Таким образом, данные не могут приниматься для демонстрации генотоксичности корня валерианы (Romero-Jimenez M et al., 2005).

*Оценка безопасности, в основном, базируется на многолетнем опыте, полученном в ходе обширного терапевтического применения людьми, а это указывает на то, что препараты из корня валерианы безопасны для применения.*

*...В значительном числе исследований подчеркивается, что корень валерианы является тем альтернативным препаратом, который не проявляет типичных неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при лечении нарушений сна и расстройств настроения традиционными лекарственными средствами.*

Для валепотриатов и продуктов их распада, которые не обнаруживаются в экстракте корня валерианы, а если и обнаруживаются, то в очень незначительных количествах, были описаны алкилирующие, цитотоксические и мутагенные эффекты (Bos et al., 1998, von der Hude, 1986).

Тестирование диетического продукта неопределенного качества в больших дозах у мышей показало незначительное влияние на микронуклеус костного мозга. Используемая концентрация ~ 4 г/кг была намного выше рекомендованной дозировки для людей (Al-Majed et al., 2006).

## **Выводы**

В настоящее время есть только неполные экспериментальные данные по токсикологии препаратов на основе корней валерианы, указывающие на низкую токсичность. Таким образом, оценка безопасности, в основном, базируется на многолетнем опыте, полученном в ходе обширного терапевтического применения людьми, а это указывает на то, что препараты из корня валерианы безопасны для применения. Однако, не хватает данных по генотоксичности.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Лечение неорганических нарушений сна такими синтетическими снотворными/седативными средствами как бензодиазепины и барбитураты, ассоциируется с нежелательными эффектами: нарушенная адаптация, зависимость, состояние абстиненции, усиленное апноэ во сне или антероградная амнезия. Оно также вызывает нежелательные изменения моделей сна. Антигистамины (например, прометазин) могут вызывать учащенное сердцебиение, сухость во рту и другие тревожные нежелательные эффекты. Конечно же, очевидным является необходимость нахождения альтернатив синтетическим седативным средствам, которые бы лучше переносились и предотвращали проявления хронической бессонницы. В значительном числе исследований подчеркивается, что корень валерианы является тем альтернативным препаратом, который не проявляет типичных неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при лечении нарушений сна и расстройств настроения традиционными лекарственными средствами.

### **■ ФАРМАКОДИНАМИКА**

#### **ЭЭГ исследования**

Объективным свидетельством легкого/умеренного седативного или успокаивающего эффекта экстракта корня валерианы у людей являются данные, полученные из электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований здоровых добровольцев и пациентов женского пола с расстройствами сна; с учетом того, что не все результаты последовательны, их не следует переоценивать.

#### ***Здоровые добровольцы***

- В плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании однократное применение 400 мг водного экстракта корня валерианы (DER 3:1) не вызвало значительных изменений в объективных измерениях сна (запись ЭЭГ в лаборатории сна) у 10 здоровых добровольцев (Leathwood and Chauffard, 1982/83). Тем не менее, результаты продемонстрировали тенденцию в направлении сокращения среднего значения латентного сна и увеличения среднего значения латентного сна до первого пробуждения. Недостаток значимости результатов может быть связан с небольшим числом участвующих добровольцев.

- Были проведены дальнейшие ЭЭГ исследования с тем же самым водным экстрактом. Восемь субъектов без сильных расстройств сна (4 женщины, 4 мужчин, средний возраст 22,6 лет) провели 5 ночей в лаборатории сна. В первую ночь они не получали никаких лекарственных препаратов, во 2 и 3 ночь им давали плацебо, в 4 ночь им дали 900 мг экстракта корня валерианы, а в 5 ночь они снова получили плацебо. В ЭЭГ сна не наблюдалось никакой разницы между плацебо и экстрактом корня валерианы. Тем не менее, при субъективной оценке качества сна, которое определялось по визуальной аналоговой шкале, время, необходимое для вхождения в сон, и время бодрствования ночью, сократилось при лечении препаратом на основе корня валерианы (Balderer and Borbely, 1985).
- В плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном эффект одноразовой дозы 1,200 мг экстракта корня валерианы (DER 5–7:1, экстрагирующий растворитель не обозначен), соответствующей 7,2 г растительной субстанции на количественной ЭЭГ 12 здоровых субъектов (средний возраст:  $53,7 \pm 5,6$  лет), сравнивался с эффектом, который давала доза 10 мг диазепама, 1,200 мг экстракта лаванды, 1,200 мг экстракта пассифлоры и 600 мг экстракта кава-кава. Все вещества продемонстрировали индивидуальные профили действия. По сравнению с диазепамом, наблюдалось увеличение в относительной силе частот тета-диапазона для препаратов из лекарственных растений. При использовании диазепама, сила в частоте тета-диапазона снижалась, в то время как она повышалась в бета-диапазоне. Экстракт корня валерианы увеличил силу частот в дельта- и тета-диапазонах и понизил силу частоты в бета-диапазоне (Schulz et al., 1998).

### *Пациенты с расстройствами сна*

- В двойном слепом, в параллельных группах исследовании (настоящий лекарственный препарат:  $n = 8$ , плацебо:  $n = 6$ ) женщин пожилого возраста с плохим сном (средний возраст:  $61,6 \pm 6,5$  лет) пациентки принимали 3 x 405 мг/день водно-спиртового экстракта корня валерианы (DER 5–6:1). Через 1 день лечения общее время сна и медленного сна существенно удлинилось, сократилось время на вызывание сна, а качество сна улучшилось. Время длинного сна (фаза 3 и 4) увеличилось, а продолжительность 1 фазы сократилась. Через 8 дней лечения процентное сокращение сна в 1 фазе составило от 16,4% до 11,9%, а увеличение в 3 фазе сна составило



от 6,5% до 10,2%, при этом, в условиях активного лечения наблюдалось увеличение общей продолжительности сна в 3 и 4 фазах от 7,7% до 12,5% ( $p = 0.0273$ , в каждом случае). При применении плацебо эти параметры существенно не изменились. Период быстрого сна, латентного сна и время бодрствования, а также субъективное качество сна (анкета сна SF-A по Гёртельмейеру, визуальная аналоговая шкала) не изменились под влиянием двух препаратов. Авторы пришли к выводу, что корень валерианы обладает мягким успокаивающим эффектом, а не седативным действием, которое может улучшить качество сна при определенных условиях (Schulz et al., 1994).

- Donath et al. (2000) провели плацебо-контролируемое, двойное слепое, перекрестное исследование 16 пациентов с психофизиологической бессонницей (Международная классификация расстройств сна, ICSD-Code 1.A.1), которые принимали 600 мг водно-спиртового экстракта корня валерианы (DER 3–7:1, экстракция 70% этиловым спиртом, O/O), что соответствовало 3 г растительной субстанции/день. Исследуемый лекарственный препарат принимался в течение двух недель ежедневно с периодом вымывания 14 дней между фазами лечения. Как при применении настоящего лекарственного препарата, так и плацебо, структура сна значительно улучшилась; поэтому нельзя утверждать о какой-либо разнице в действенности сна — основного объективного параметра эффективности. С другой стороны, субъективный период латентного сна существенно сократился только через 14 дней приема корня валерианы. Поэтому для экстракта корня валерианы, очевидно, могла быть продемонстрирована лучшая взаимосвязь между объективным улучшением и субъективным восприятием по сравнению с плацебо. Авторы пришли к выводу, что эффекты лекарственного препарата могли быть замаскированы эффектами общего вмешательства, вызванными дизайном исследования. Корень валерианы мог действовать путем снижения правильного восприятия сна и фаз бодрствования. Они также пришли к выводу, что корень валерианы обладает мягким, отложенным эффектом, и поэтому его можно рекомендовать пациентам с хронической бессонницей в комбинации с дополнительными нефармакологическими мероприятиями, но не пациентам с острыми реактивными нарушениями сна, нуждающимся в быстром облегчении.

- В плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании 24 пациентки, страдавшие от расстройств сна, получили по 10 мг диазепама, плацебо, 1,200 мг экстракта корня валерианы (DER 3–7:1, экстрагирующий растворитель не обозначен) или другого растительного экстракта. После приема экстракта корня валерианы на ЭЭГ было продемонстрировано увеличение в относительной силе частоты дельта- тета-диапазонов. Не наблюдалось никакого повышения в силе частоты бета-диапазона после приема экстракта корня валерианы в противоположность диазепаму. Субъективно выраженная усталость отчетливо увеличилась как после приема корня валерианы, так и диазепама. В этих выдержках не представлены ни абсолютные значения ни уровни значимости (Schulz und Jobert, 1995).
- Diaper and Hindmarch (2004) провели двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование 16 пациентов (в возрасте от 50 до 64 лет) с мягкими расстройствами сна, в котором они изучали эффект одноразовой дозы плацебо, 300 мг или 600 мг водно-спиртового экстракта корня валерианы (DER 3–6:1, экстракция 70% этиловым спиртом, O/O), что соответствовало 1,35 или 2,7 г растительной субстанции. Никакой разницы не было продемонстрировано ни для одной из групп по параметрам сна на ЭЭГ и по нескольким психометрическим тестам; наблюдалась только тенденция увеличения показателя дремоты при применении более высокой дозы корня валерианы.

*...Корень валерианы улучшает структуру сна, демонстрируя постепенное начало эффективности, нежели обладает общим седативным эффектом. После одноразового приема корень валерианы в основном изменил субъективное восприятие сна... Эти наблюдения совпадают с клиническим опытом, демонстрирующим постепенное улучшение симптомов через 2–4 недели.*

**Выводы.** Как представляется, корень валерианы улучшает структуру сна, демонстрируя постепенное начало эффективности, нежели обладает общим седативным эффектом. После одноразового приема корень валерианы в основном изменил субъективное восприятие сна, в то время как изменения ЭЭГ сна были более выраженными через несколько дней приема препарата. Эти наблюдения совпадают с клиническим опытом, демонстрирующим постепенное улучшение симптомов через 2–4 недели. Возможно, корень

валерианы скорее обладает выраженным эффектом при патологических состояниях, нежели при применении здоровыми добровольцами.

## Испытания с участием добровольцев в стрессовых ситуациях

- Storley и другие (2002) провели открытое рандомизированное исследование по сравнению группы, принимавшей корень валерианы, экстракт корневища кава-кава, и контрольной группы, не получавшей лечения в условиях стрессовой ситуации. 44 студента завершили тест цвета/интерференции с увеличением скорости презентации до и после приема в течение 1 недели 600 мг водно-спиртового экстракта корня валерианы, соответствующего 2,7 г растительного вещества, 120 мг экстракта кава-кава или без приема лекарственных средств. Уровень кровяного артериального давления и частоты сердечных сокращений регистрировались до, во время и после тестирования, субъективная оценка давления до и во время тестирования документировалась по 7 — бальной шкале. Увеличение систолического давления во время завершения теста — с применением экстракта корня валерианы и увеличением частоты сердечных сокращений — было значительно снижено при приеме экстракта корня валерианы и экстракта корневища кава-кава по сравнению с отсутствием каких-либо изменений, в случаях, когда лекарственные средства не принимались.

*... Корень валерианы и корневище кава-кава снижают субъективное переживание стресса (в то время как познавательная деятельность не снижается), что может являться подтверждением применения этих лекарственных средств при клинически установленном состоянии «легкое нервное напряжение».*

Измеряемое субъектам исследования давление сразу после и во время теста было значительно снижено в группе, принимавшей экстракт корня валерианы и экстракт корневища кава-кава; понижение давления до начала теста было даже более значительным при приеме экстракта корня валерианы, чем при приеме и экстракта корневища кава-кава. Во всех 3 группах умственная работоспособность улучшилась во втором тесте.

Эти результаты приводят к заключению, что корень валерианы и корневище кава-кава снижают субъективное переживание стрес-

са (в то время как познавательная деятельность не снижается), что может являться подтверждением применения этих лекарственных средств при клинически установленном состоянии «легкое нервное напряжение». Достоверность исследования снижается систематической ошибкой оценки из-за того, что исследование не является слепым и отсутствует группа, принимающая плацебо. Желательно подтвердить эти данные путем проведения двойного слепого исследования.

- В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования изучалось воздействие 100 мг экстракта корня валерианы (нет дальнейших данных) (кол-во = 12) или 20 мг пропранолола (кол-во=12) на стрессовую ситуацию, спровоцированную математическим заданием, через 90 минут или через 120 минут после приема лекарственных средств с участием 48 молодых субъектов (возраст 19–29 лет) без проблем со здоровьем. Между группами не было различий в области исполнения математических заданий. При применении пропранолола наблюдалось прогнозируемое снижение повышения частоты пульса в стрессовой ситуации; при применении корня валерианы наблюдалось ощущение менее заметной соматической активации. Авторы пришли к выводу, что эти результаты указывают на тимолептическое действие корня валерианы (Kohnen и другие, 1988). Хорошо известно, что тимолептические лекарственные средства могут демонстрировать анксиолитические свойства, которые могут отличаться от антидепрессивного действия. Предположение об анксиолитическом действии как основном способе действия препаратов корня валерианы подтверждается этим исследованием.

Результаты этих исследований предоставляют вспомогательную информацию в отношении симптома «легкого нервного напряжения», в отношении которого имеются ограниченные данные клинических исследований с участием пациентов.

## ■ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

В свете предполагаемого седативного действия, было проведено несколько исследований с использованием экстракта корня валерианы для изучения возможного влияния экстракта корня валерианы на бессонницу:

- В двойном слепом исследовании с участием 102 субъектов (средний возраст приблизительно 40 лет), у которых исключалось нару-

шение сна, определялись время реакции, внимание и координация в ходе Венского теста (Vienna Determination Test) утром после приема 600 мг водно-спиртового экстракта корня валерианы (DER 3–6:1, экстракция растворителем этилового спирта 70% V/V), 1 мг флунитразепам или плацебо. Субъективная оценка качества сна основывалась на визуальной аналоговой шкале. Сокращение времени реакции как признака эффекта накопленного опыта, было значительно меньше в группе, принимавшей флунитразепам, чем в двух других группах. В отношении внимания и способности координации, различий в группах не наблюдалось. Качество сна и время засыпания были оценены как улучшенные во всех трех группах. Эффект «похмелья» наблюдался у 59.4% тестируемых при приеме флунитразепам ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группами, принимавшими экстракт корня валерианы или плацебо), у 30.3% при приеме экстракта корня валерианы и у 32.4% при приеме плацебо. После 7-дневной фазы вымывания, субъекты принимали 600 мг экстракта корня валерианы/сутки или плацебо в течение 14 суток. Различий во времени реакции, внимания или способности координации при разных терапиях не наблюдалось. Небольшое улучшение качества сна наблюдалось в группе, принимавшей корень валерианы (+7.4% по сравнению с -4.5% в группе, принимавшей плацебо) (Kuhlmann и др., 1999).

- В двойном слепом исследовании авторы сравнивали познавательный и психомоторный эффект с участием девяти здоровых добровольцев, при применении однократных доз водно-спиртового экстракта (DER 4:1, экстракция растворителем этилового спирта 70%), соответствующих 1.6 г или 3.2 г корня валерианы, 0.25 мг триазолама triazolam или плацебо (Hallam и др., 2003). Несколько познавательных и компьютерных заданий на внимание показали, что деятельность была значительно хуже при применении триазолама, чем при применении корня валерианы и плацебо, с сопутствующим выраженным седативным эффектом умственной деятельности. Седативного эффекта не наблюдалось после приема корня валерианы.
- Glass и другие (2003) сравнивали непосредственный эффект плацебо, корня валерианы 400 и 800 мг (возможно порошкообразного растительного вещества), темазепам 15 и 30 мг, дифенгидрамина 50 и 75 мг с участием 14 пожилых добровольцев (средний возраст

71.6 лет, в диапазоне 65–89 лет). Темазепам и дифенгидрамин приводили к четко выраженному седативному эффекту и психоomotorным нарушениям с сонливостью и утомлением, в то время, как при применении корня валерианы не отмечалось никаких различий от применения плацебо.

- Экстракт корня валерианы (не имеется дополнительной информации) в жидкой форме тестировался на влияние на эффект «похмелья» (Фаза А), а также на непосредственный седативный эффект (Фаза В) с участием субъектов, не имеющих нарушений сна. Для тестирования эффекта «похмелья» (Фаза А), четыре группы, каждая по 20 субъектов (возраст между 20 и 30 годами), однократно принимали 10 мл = 800 мг препаратов корня валерианы (равные 4 мг корня валерианы) или 1 мг флунизепема или 600 мг комбинированных препаратов корня валерианы (покрытые сахаром таблетки) или 1 х плацебо в определенное время ночи. Через 8 часов после приема препарата проводились диагностическая процедура и контролировались субъективные ощущения в лаборатории. Легкий эффект «похмелья» на следующее утро после приема лекарственных средств наблюдался при приеме флунизепема по двум параметрам теста. В то время, как наблюдался обычный эффект от накопленного опыта при приеме фитотерапевтических средств и плацебо, этот эффект не наблюдался при приеме флунизепема. При приеме флунизепема субъекты чувствовали усталость, неустойчивость в ногах, не могли сконцентрироваться, была понижена работоспособность, наблюдался седативный эффект; они чувствовали себя менее хорошо, чем пациенты других групп. Не наблюдалось эффекта «похмелья» при приеме моно препаратов корня валерианы. Субъекты чувствовали себя более «активными» по сравнению с субъектами, принимавшими плацебо. Последующий тест на седативный эффект (Фаза В) проводился в трех группах, каждая по 12 субъектов, которые подверга-

*... Высокие дозы корня валерианы могут привести к легкому седативному эффекту в течение первых нескольких часов после приема внутрь, но в отличие от бензодиазепинов корень валерианы не оказывает эффекта «похмелья» на следующее утро, если принимается вечером.*

*... В отличие от синтетических бензодиазепинов или снотворных средств- барбитуратов, корень валерианы не имеет синергического действия с алкоголем.*

лись тесту через 1 час после приема 800 мг жидкого моно препарата корня валерианы или 600 мг комбинированного препарата или 1 плацебо утром. Моно препарат корня валерианы приводил к умеренному снижению бессонницы (более ошибочным реакциям и меньшему количеству правильных распознаваний сигналов ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо) через 1–2 часа после приема препарата; по субъективным оценкам, субъекты имели «дрожь в ногах» и чувствовали себя менее активными ( $p \leq 0,01$  по сравнению с плацебо) (Gerhard и другие, 1996).

## **Заключение**

В соответствии с результатами, описанными выше, высокие дозы корня валерианы могут привести к легкому седативному эффекту в течение первых нескольких часов после приема внутрь, но в отличие от бензодиазепинов корень валерианы не оказывает эффекта «похмелья» на следующее утро, если принимается вечером. В монографии по лекарственным средствам растительного происхождения ЕС рекомендуется соблюдать соответствующие предосторожности (см. раздел 4.7. Влияние на способность водить машину и использовать другие механические устройства), в рамках общих предостережений при применении лекарственных средств, отрицательно влияющих на активность.

Исследования корня валерианы как активного вещества не затрагивали вопросы синергического действия совместно с алкоголем. Тем не менее, данные, собранные по нескольким комбинациям корня валерианы, а именно, корень валерианы и мелиссы лекарственной (Albrech и другие, 1995), корня валерианы и хмеля обыкновенного (Herberg, 1994 а, Kammerer и др., 1996) и корня валерианы и зверобоя обыкновенного (Herberg, 1994), позволяют сделать заключение, что в отличие от синтетических бензодиазепинов или снотворных средств-барбитуратов, корень валерианы не имеет синергического действия с алкоголем.

## **■ ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОДОСТУПНОСТЬ**

### **Фармакокинетика**

Данные по фармакокинетическим свойствам экстрактов корня валерианы или отдельных компонентов при применении у человека отсутствуют. Фармакокинетические данные по валепотриатам не относятся к экстрактам корня валерианы

## **Биодоступность**

Данные по биодоступности экстрактов или отдельных компонентов корня валерианы отсутствуют.

## **■ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

### **Фармакодинамические взаимодействия**

Фармакодинамические взаимодействия экстрактов корня валерианы в целом или их отдельных компонентов с другими лекарственными средствами, пищевыми продуктами или алкоголем не наблюдались. При низких дозах экстракта корня валерианы (100 мг) и 20 мг пропранолола (Kohnen и др., 1988), никакого взаимодействия не было продемонстрировано у здоровых добровольцев. Дальнейшие исследования взаимодействия с участием людей отсутствуют. Так как неклинические данные указывают на продление времени сна при применении барбитуратов совместно с корнем валерианы, одновременное применение синтетических седативных средств должно проводиться с учетом рекомендаций монографии по лекарственным средствам растительного происхождения ЕС, раздела 4.5 Взаимодействие с лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.

### **Фармакокинетические взаимодействия**

Информация о возможном взаимодействии корня валерианы и его препаратов отсутствовала до 2004 года, недавно были опубликованы результаты двух исследований:

Lefebvre и др. (2004) исследовали взаимодействия нескольких препаратов корня валерианы, присутствующих на рынке США, с CYP3A4 *in vitro*. Эти данные указывают на вероятное подавление CYP 3 A4-опосредованного обмена веществ и активности АТФ-азы Р-гликопротеина, которое не может быть связано с содержанием определенных компонентов.

Влияние водно-спиртового экстракта корня валерианы на метаболическую деятельность CYP 3 A4 и CYP 2 D6 у людей исследовалось в ходе открытого перекрестного исследования (Donovan и др., 2004). Фармакокинетические параметры после однократного приема 2 мг алпразолама и 30 мг декстрометорфана (соотношение декстрометорфан/декстрорфана) сравнивались с участием пациентов-добровольцев до и после суточного приема 1,000 мг вводно-спиртового сухого экстракта корня вале-



рианы (дополнительная информация отсутствует) в течение 14 суток. Исследование не обнаружило влияния на путь CYP 2 D6, в то время, как для CYP 3 A4 наблюдалось небольшое подавление: Стах алпразолама увеличилось после приема экстракта корня валерианы от 25 +/- 7 нг/мл до 31 +/- 8 ( $p < 0.05$ ), AUC на исходном уровне составляло 88.9% от AUC после приема корня валерианы (незначительно). Авторы оценили величину этого умеренного увеличения как клинически незначимое и пришли к выводу, что корень валерианы маловероятно имеет клинически значимое воздействие на распределение лекарственных средств, в основном зависящее от путей CYP 2 D6 или CYP 3 A4.

Gurley и др. (2005) подтвердили эти результаты в ходе другого открытого перекрестного исследования с участием 12 молодых взрослых пациентов при приеме 375 мг/д экстракта корня валерианы (DER 4:1, экстракция растворителем, не указанная производителем). Они не обнаружили взаимодействия для CYP 1 A2, CYP 2 D6, CAP 2 E1 и CYP 3 A4/5.

### **Заключение**

Результаты хорошо спроектированных исследований Donovan и Gurley отражены в монографии по лекарственным средствам растительного происхождения ЕС, так как они предоставляют важную информацию по безопасности определенных сопутствующих лекарственных средств.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

### ■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

#### Исследования по определению доз лекарственных средств

Монография ESCOP, монография соответствующей Комиссии Германии и монография ВОЗ предусматривают однократные дозы, составляющие 2–3 г растительного сырья (ESCOP: 1–3 г), которые принимаются один или несколько раз в сутки в зависимости от показаний и необходимости. Эти рекомендации основываются на широком клиническом опыте, исследованиях ЭЭГ и клинических исследованиях, сравнивавших применение корня валерианы в указанных дозах и плацебо или активных препаратов сравнения. Полное заключение, основанное на доказательствах об эффективных минимальных дозах, безопасных начальных дозах, и оптимальных поддерживающих дозах на этом основании сделано быть не может. Данные исследований Kamm-Kohl и соавторов (см. раздел «нервное напряжение + бессонница») демонстрируют, что даже очень низкие дозы корня валерианы могут достигать клинически значимых результатов, но большая часть экспериментов подтверждает эффективность упомянутого выше режима приема.

Проводилось только одно исследование по определению доз лекарственных средств при краткосрочном применении корня валерианы, которое продемонстрировало эффект, зависимый от дозы, при тестируемых дозах 1300 мг и 2600 мг корня валерианы.

- В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 7 пациентов (в возрасте 33–59 лет) с проблемами засыпания принимали 450 мг (соответствующих 1,300 мг растительного вещества) или 900 мг (соответствующих 2600 мг растительного вещества) водного экстракта корня валерианы или плацебо перед сном (Leathwood и Chauffard, 1985). Лекарственные средства принимались рандомизированно в течение трех периодов по 4 дня каждый с трехдневным перерывом между ними. В течение всех ночей, следовавших за приемом тестируемого образца, активность оценивалась с помощью радиометра, прикрепленного к запястью. Кроме этого, субъекты заполняли утром опросник по 9-бальной шкале по следующим параметрам: время засыпания, качество сна, глубина сна. Латентный период сна был значительно снижен при

приеме обеих доз экстракта корня валерианы (средние значения: плацебо =  $15.8 \pm 5.8$  мин, 450 мг экстракт =  $9.0 \pm 3.9$  мин, 900 мг экстракт =  $11.4 \pm 5.2$  мин), в то время как общее время сна и общее количество движений остались без изменений. При более высоких дозах пациенты на следующее утро чувствовали себя более сонными, чем пациенты, принимавшие плацебо.

Эти результаты были подтверждены в ходе исследования с участием 10 здоровых добровольцев (в возрасте 24–44 года), которые принимали плацебо, 450 или 900 мг водного экстракта корня валерианы, соответствующего 1.2 или 2.4 г растительной субстанции. Латентный период сна и время бодрствования до наступления сна уменьшились более, чем на 50% при приеме более высокой дозы; более низкая доза имела более низкий эффект (Balderer и др., 1985).

### **Контролируемые клинические исследования**

Было проведено несколько контролируемых клинических исследований, в основном, с участием пациентов с бессонницей не органического происхождения, которые подтвердили преимущество корня валерианы по отношению к плацебо. Кроме этого, должны быть освещены два недавних исследования, демонстрирующих, что корень валерианы эффективен в той же степени, что и низкие дозы оксазепам, но переносимость корня валерианы значительно лучше.

#### ***Бессонница не органического происхождения***

- Ziegler и др. (2002) продемонстрировали, что экстракт корня валерианы при бессоннице не органического происхождения эффективен так же, как и оксазепам. Они провели рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование с участием 186 пациентов (в возрасте 18–73 лет, средний возраст  $52 \pm 13$  года, 125 женщин, 61 мужчина) с бессонницей не органического происхождения (ICD-10, F51.0), которые нуждались в медицинском лечении. В течение 6 недель пациенты получали один раз в сутки по вечерам 600 мг водно-спиртового экстракта корня валерианы (DER 3–6:1, экстракция растворителем спирта 70% V/V), соответствующего 2.7 г растительного вещества или 10 мг оксазепам. По дизайну исследование было исследованием по доказательству отсутствия превосходства компаратора над исследуемым препаратом. Основным параметром эффективности был опросник по па-

раметрам сна Гоертельмейра В (SF-B), параметры качества сна. Другие параметры SF-B, Шкала общего клинического впечатления (CGI) и общая оценка эффективности и переносимости по мнению исследователя и пациента были выбраны как вторичные параметры эффективности. Качество сна увеличилось в обеих группах за весь период лечения; односторонний доверительный интервал находился в рамках пределов не меньшей эффективности ( $< 0.2$ ) для ИТТ- групп после 2, 4 и 6 недель лечения. Другие SF-B параметры (психическое истощение вечером, ощущение восстановления сил после сна, психосоматические симптомы в фазе сна, продолжительность сна) продемонстрировали сравнительное улучшение с доверительными интервалами  $< 0.2$ , 30.4% пациентов в группе, принимавшей экстракт корня валерианы, и 23.6% пациентов в группе, принимавшей оксазепам, оценивали свое состояние как «значительное улучшение». Тем не менее, в группе, принимавшей экстракт корня валерианы большее количество пациентов не отмечали никаких изменений (экстракт корня валерианы: 13.0% по сравнению с оксазепамом: 6.7%), большее количество пациентов, принимавших оксазепам, отмечали, по крайней мере, минимальное улучшение (оксазепам: 31.5% по сравнению с экстрактом корня валерианы 19.6%). Побочные явления имели место у 28.4% пациентов, принимавших экстракт корня валерианы и у 36% пациентов, принимавших оксазепам. Симптомы, указывающие на возможный эффект «похмелья», имели место у 6 пациентов в группе, принимавшей оксазепам, по сравнению с 2 пациентами, принимавшими экстракт корня валерианы.

- Результаты исследования Ziegler подтверждаются другим рандомизированным двойным слепым исследованием с такими же компараторами при применении идентичных доз, которое не продемонстрировало различий между экстрактом корня валерианы и оксазепамом (Dorn, 2000). В ходе этого исследования 75 пациентов в возрасте  $52 \pm 12$  лет, с бессонницей не органической природы (ICD-10, F51.0) принимали оксазепам в дозе 10 мг/сутки или 600 мг водно-спиртового экстракта (DER 3–6:1, экстракция растворителем спирта 70% V/V), соответствующего 2,7 г растительного вещества в течение 4 недель. Опросники включали SF-B Гоертельмейра, шкалу оценки благополучия по фон Зерссену (Bf-S), шкалу Гамильтона для оценки выраженности тревоги (НАМА)

и оценку сна самим психиатром. Обе группы значительно улучшили все свои параметры, включая шкалу НАМА. Исследование не обнаружило никаких различий между лечебными группами. В группе, принимавшей оксазепам, пациенты чаще сообщали о симптомах «похмелья».

- Плацебо контролируемое, двойное-слепое исследование с параллельными группами проводилось с участием 121 пациента (71 женщина, 50 мужчин, средний возраст 47 лет), страдающих неорганической бессонницей по ICD-10 (Vorbach и др., 1996). Пациенты получали 600 мг экстракта корня валерианы в сутки (DER 3–7:1, экстракция спиртом 70% V/V), соответствующего 3 г растительного вещества, или плацебо в течение 28 дней в виде однократной дозы вечером. Документация исследования включала 3 утвержденных опросника (опросник по сну по Гертельмейеру, Форму В3 (SF-B), Шкалу настроения “Befindlichkeits” фон Зерссена (Bf-S), Шкалу общего клинического впечатления (CGI) и общую оценку эффективности и переносимости по мнению исследователя и пациента. Основным параметром эффективности не был определен, а результаты были четко оценены авторами как исследовательские. Параметры опросника CGI значительно улучшились через 2 недели; в отличие от группы, принимавшей плацебо, различия увеличилось еще сильнее к концу лечения через 4 недели. «Шкала самостоятельной оценки по фон Зерссену», «опросник по сну по Гертельмейеру», другие оценки подтвердили положительную тенденцию с более выраженным различием между лечебными группами через 4 недели по сравнению с результатами, полученными через 2 недели. Изменение состояния после 28-дневного лечения экстрактом корня валерианы считалось «значительно лучшим» или «лучшим» в 55.9% случаев (плацебо 25.9%). Хотя статистические оценки по подтверждению результатов не проводились, результаты четко свидетельствуют о терапевтической эффективности принимавшихся доз корня валерианы при бессоннице.
- Перекрестное исследование по сравнению водного экстракта корня валерианы (400 мг соответствующих 1200 мг растительного вещества), плацебо и комбинации сухого экстракта корня валерианы (120 мг) + сухой экстракт шишек хмеля (60 мг), проводилось Leathwood и др. (1982) с участием 166 добровольцев, которые имели некоторые нарушения сна. DER для последнего препарата

не предоставлялся. Добровольцы принимали одну дозу из общего количества 9 доз в разные, не следующие один за другим вечера, и документировали качество своего сна в опроснике (не утвержденном). Результаты анализировались только по тем добровольцам, которые завершили исследование (кол-во =128). На следующее утро после приема препарата время засыпания, качество сна, естественное пробуждение, сны и усталость утром регистрировались с помощью опросника. Время засыпания уменьшилось у 37% пациентов, принимавших моно препарат корня валерианы, у 23% пациентов, принимавших плацебо, и у 31% пациентов, принимавших комбинированный препарат. Различия между пациентами, принимавшими моно препарат корня валерианы и плацебо, были статистически значимыми ( $p < 0.01$ ). Качество сна оставалось неизменным у пациентов, которые обычно хорошо спят, при применении всех препаратов, у пациентов, которые обычно плохо или нерегулярно спят, качество сна улучшилось, а период латентного сна значительно снизился, чаще при приеме препаратов корня валерианы по сравнению с плацебо. Комбинация препаратов не продемонстрировала значительного преимущества. Качество сна улучшилось у 43% пациентов, принимавших моно препарат корня валерианы и у 25% пациентов, принимавших плацебо ( $p < 0.05$ ). Различий в пробуждении ночью, снах и усталости по утрам не было обнаружено между корнем валерианы и плацебо. При применении комбинированного препарата более сильное влияние было обнаружено в виде усталости по утрам, которое было статистически значимым по сравнению с применением плацебо или моно препарата корня валерианы. По другим параметрам значительных изменений выявлено не было.

Толкование этих данных ограничено отсутствием подтверждающего анализа. Не было предоставлено полных демографических данных, в ходе этого исследования не использовались утвержденные вопросники. Из публикации непонятно, принимались ли лекарственные средства в рандомизированном порядке. Тем не менее, результаты соответствовали результатам исследований с более хорошим дизайном.

- Исследование, проводимое в рамках общей врачебной практики, использовало серии рандомизированных “n-of-1” исследований (Coxeter и др., 2003), которые обнаружили положительную тен-

денцию, но не выявили значительного превосходства корня валерианы по сравнению с плацебо через три недели после лечения (только  $42/86 = 40\%$  рандомизированно выбранных пациентов были включены в анализ). Суточная доза составляла 450 мг экстракта корня валерианы, соответствующего 2 г растительного вещества (экстракция растворителем не описывалась). Дневник сна состоял из 6 выходных переменных (латентный период сна, количество ночных пробуждений, общее время сна, качество сна, уровень ощущаемого восстановления после сна, уровень энергии в предыдущий день).

### ***Нервное напряжение + бессонница***

- В ходе плацебо контролируемого, двойного слепого исследования, изучались водный экстракт корня валерианы (DER 5–6:1, экстракция водным растворителем) и плацебо с участием 78 госпитализированных пациентов (59 женщин, 19 мужчин, в возрасте 61–79 лет), страдающих нервными состояниями и поведенческими нарушениями. Пациенты получали 3 x 90 мг/сутки ((= 270 мг/сутки) экстракта корня валерианы или плацебо в течение 14 дней. Оценка терапевтического эффекта проводилась до и после лечения по Шкале настроения фон Зерссена (Bf-S) и по шкале наблюдений, проводимых медсестрами, а также по оценке стационарных пациентов (NOSIE). Кроме этого, такие симптомы, как трудности при засыпании, проблемы сна в течение ночи и быстрое истощение оценивались по 4-балльной шкале. Общий балл по Bf-S упал на 10.5 баллов при активном лечении и на 4.5 баллов при лечении плацебо ( $p < 0.01$ , t-тест). Общий балл по шкале NOSIE увеличился на 22.6 и на 6.8 баллов при применении плацебо ( $p < 0.01$ , t-тест). Симптомы «трудности при засыпании» и «проблемы сна в течение ночи», которые имелись у всех 78 пациентов (хотя не были критериями включения), значительно улучшились при активном лечении ( $p < 0.001$  по сравнению с плацебо в каждом случае); симптом быстрого истощения, на который жаловались 63 пациента, также продемонстрировал значительные улучшения при активном лечении ( $p < 0.02$ , Камм-Kohl и др., 1984).
- Jacobs и др. (2005) полностью на основе Интернета провели плацебо контролируемое, рандомизированное исследование с участием 391 пациента по сравнению кава-кава (суточная доза 300 мг кавалактонов), корня валерианы (суточная доза 6.4 мг валериано-

вых кислот; спецификация экстракта отсутствовала) и плацебо при длительности лечения 4 недели. Тревожность оценивалась по опроснику “состояния и свойства тревожности” (STAI-State), утвержденной 20-балльной оценке симптомов тревожности; бессонница оценивалась по утвержденному Индексу тяжести бессонницы (ISI). Все группы пациентов продемонстрировали четкое улучшение в отношении обоих комплексов симптомов, но различий между группами через 2 и 4 недели лечения не наблюдалось. Так как полной информации по фактическому количеству корня валерианы, которое принимали пациенты, отсутствует, никаких заключений из этих результатов сделать нельзя в отношении общей дозы для стимуляции сна в пределах 2 –6 г.

### ***Обзор по бессоннице***

Издание Стевинсона и Эрнста (2000) предоставило обзор девяти опубликованных рандомизированных клинических исследований, обобщающих сведения о валериане, являющихся недоказательными и требующими проведения более полных исследований по определению эффективности. Следующие исследования, которые не были включены в обзор, включены в отчет по оценке лекарственного средства: Coxeter PD и др. (2003); Cropley M и др. (2002); Diaper A и др. (2004); Donath F и др. (2000); Dorn M (2000) Hallam KT и др. (2003); Ziegler G (2002).

Упомянутый выше обзор оценивает только рандомизированные клинические исследования. Корень валерианы и его препараты принадлежат к растительным субстанциям и препаратам с признанным медицинским применением, поэтому должно быть оценено большое количество сведений. В соответствии с Частью II.1 Приложения I к Директиве 2001/83/ЕС с поправкой по признанному медицинскому применению, «... «библиографические ссылки» с другими источникам сведений (постмаркетинговые исследования, эпидемиологические исследования и др.) и данные, относящиеся не только к тестам и исследованиям, могут служить убедительными доказательствами безопасности и эффективности...».

Еще одной проблемой упомянутого выше обзора является то, что рандомизированные клинические исследования (RCTs) не оценивались отдельно в отношении различных использованных растительных препаратов. Большинство оцененных RCTs проводились с водными экстрактами корня валерианы с содержанием, указанным как мг экстракта без данных по DER, поэтому повторный подсчет количества использован-



ного растительного вещества частично невозможен без дополнительной информации.

Многие из старых фармакодинамических и клинических исследований, включенных в обзор, были проведены с водным экстрактом корня валерианы. Так как эти данные не были достаточно убедительными для включения в НМРС, растительные чаи были включены в часть монографии «Традиционное применение». В отношении этих экстрактов, эта оценка соответствовала обзору Стевинсона и Эрнста, 2000. Некоторые фармакодинамические исследования (например, Schulz и др. (1994); Vorbach и др. (1996); Donath и др. (2000); Diaper и др. (2004); Dorn (2000); Ziegler (2002) были проведены с использованием спиртовых экстрактов корня валерианы, они поддерживали включение этих растительных препаратов в часть монографии «Признанное применение». Особенно исследования, опубликованные после 2000 года, имеют более высокое качество, включая соответствие Надеждающей клинической практике.

## Заключение

В справочниках, экспертных заключениях и других источниках имеется достаточное количество общих сведений по клиническому использованию корня валерианы. Корень валерианы использовался в разных странах на протяжении веков. Дополнительные сведения получены из нескольких рандомизированных, контролируемых, двойных слепых клинических исследований, частично с записями ЭЭГ. Принимая во внимание эти клинические исследования, показание «облегчение нарушений сна» основывается на сведениях уровня Ib\*, а показание «облегчение легкого нервного напряжения» на сведениях уровня III.

*... Экстракты корня валерианы имеют клинический эффект при нарушениях сна. Легкий непосредственный седативный эффект наблюдался в ходе... исследований сна... Существуют убедительные свидетельства, полученные из клинического опыта и исследований сна с помощью ЭЭГ, того, что лечебный эффект увеличивается, если лечение длится в течение нескольких недель.*

\* Как указано в НМРС «Руководство по оценке клинической безопасности и эффективности при подготовке монографий по лекарственным средствам растительного происхождения для признанных лекарственных средств и для монографий по лекарственным средствам растительного происхождения/статей для списка традиционных растительных средств/субстанций/препаратов ЕС» (ЕМЕА/НМРС/104613/2005).

Вместе данные, полученные из литературы и из клинических исследований по применению экстрактов корня валерианы у взрослых, подтверждают, что водно-спиртовые экстракты корня валерианы имеют клинический эффект при нарушениях сна, что подтверждается субъективными оценками, а также с помощью утвержденных психометрических шкал и записей ЭЭГ. Корень валерианы может быть более эффективным у пожилых пациентов, которые считают, что у них плохой и нерегулярный сон. Легкий непосредственный седативный эффект наблюдался в ходе исследований безопасности и лабораторных исследований сна. Существуют убедительные свидетельства, полученные их клинического опыта и исследований сна с помощью ЭЭГ, того, что лечебный эффект увеличивается, если лечение длится в течение нескольких недель.

Остаются открытыми важные вопросы в отношении, например, оптимальных дозировок и необходимой продолжительности лечения. Долгосрочные исследования не проводились.

Необходимо отметить, что основным несоответствием является разница между типичной продолжительностью применения снотворных средств, которая рекомендуется эпидемиологическими исследованиями, и типичным периодом лечения, который рекомендуется клиническими исследованиями. Не существует консенсуса по вопросу необходимости проведения долгосрочных исследований снотворных лекарственных средств, так как эти средства могут наносить вред пациенту, из-за риска появления зависимости от большинства этих препаратов (Angst и др., 1995).

### **Клинический опыт у детей**

Контролируемых клинических исследований применения корня валерианы у детей не проводилось, и был опубликован только ограниченный опыт исследований по мониторингу лекарственных средств.

- Исследование по мониторингу лекарственного средства с водно-спиртовым экстрактом корня валерианы (DER 3–6:1, экстракция растворителем спирта 70% V/V) проводилось с участием 130 детей, у которых наблюдалось возбужденное состояние и/или трудности засыпания из-за повышенной возбудимости (Hintelmann, 2002). Продолжительность лечения составляла, как минимум, 2 недели, для 97 пациентов лечение было продолжено до 4 недель и больше. 103 ребенка находились в возрастной группе от 6 до 12 лет, в этой

группе средняя суточная доза составляла 600 мг, соответствующих 2.7 г растительной субстанции.

Начальная доза (мг растительной субстанции)	300 мг (1,350 мг)	600 мг (2,700 мг)	900 мг (4,050 мг)	1,200 мг (5,400 мг)
Количество (возраст 6–12 лет)	40 (38.9%)	42 (40.1%)	12 (11.6%)	9 (9.4%)

Дозировка была увеличена в 8.8% всех случаев и уменьшена в 6.9%. Эффективность оценивалась через 2 и 4 недели. Наблюдалась четкая тенденция улучшения оценок через 4 недели, а не через 2 недели. Через 4 недели родители оценивали эффективность применения лекарственного средства у детей только с возбужденным состоянием, как «хорошую» или «очень хорошую» в 89% всех случаев, у детей только с трудностями засыпания в 100% случаев, и у детей с обоими симптомами в 87% случаев. Сопутствующие симптомы, такие как жалобы на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, утомляемость в течение дня, усталость также улучшились или исчезли у большей части пациентов.

Хотя результаты лечения могут быть связаны с эффектом плацебо у существенной части пациентов, но с учетом отзывов родителей и врачей, лечение может считаться эффективной альтернативой синтетическим препаратам при обоих показаниях: «облегчение нарушений сна», и «облегчение легкого нервного напряжения».

- Muller SF и др. (2006), «Фитомедицина» (статья в средствах массовой информации): в ходе открытого многоцентрового обсервационного исследования, кол-во = 918 детей  $\leq 12$  лет (кол-во = 719  $\geq 6$  лет) принимали комбинированное лекарственное средство (покрытые оболочкой таблетки, содержащие 160 мг сухого экстракта корня валерианы (DER 4–5:1, экстракция растворителем спирта 70% (V/V) + 80 мг сухого экстракта Melissa лекарственной (DER 4–6:1, экстракция растворителем 30% спирта e (V/V)) в течение 4 недель  $\pm 1$  неделя. 80% детей  $\geq 6$  лет получали полную взрослую дозу без проблем с переносимостью. Может считаться, что это исследование подтверждает переносимость использования экстракта корня валерианы как активного вещества у детей  $\leq 12$  лет, с учетом уменьшенных доз до 2/3 от взрослых доз. Воз-

бужденное состояние и проблемы сна могут быть особенностями развития у детей, поэтому необходимы данные по эффективности у детей разных возрастных групп  $\leq 12$  лет.

## Заключение

Несмотря на то, что опубликованы многообещающие результаты исследований по применению экстрактов корня валерианы у детей, этих данных все еще недостаточно для того, чтобы утвердить такое применение в виде основных рекомендаций. Рекомендации по применению лекарственных препаратов, содержащих корень валерианы, у детей в возрасте до 12 лет, должны быть подтверждены доказательствами, полученными из специального клинического опыта. Отсутствие опыта считается относительным противопоказанием в монографии по лекарственным средствам растительного происхождения ЕС. Возбужденное состояние и нарушение сна у детей разных возрастных групп могут быть

*... Не существует специальных предостережений по применению корня валерианы у подростков в возрасте 12-18 лет, учитывая хорошую переносимость корня валерианы и его препаратов*

общими симптомами возрастных заболеваний/состояний (синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD); проблемы сна, связанные с развитием детей ясельного возраста, школьные проблемы). Они должны различаться и диагностироваться. Таким образом, нельзя дать общие рекомендации, и лечение должно проводиться исключительно по рекомендациям врача.

Нет необходимости проводить клинические исследования, и не существует специальных предостережений по применению корня валерианы у подростков в возрасте 12 –18 лет, учитывая хорошую переносимость корня валерианы и его препаратов.

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Приблизительно 620 пациентов или субъектов получали препараты экстракта корня валерианы в ходе контролируемых клинических исследований (включая фармакологические исследования на людях), перечисленных выше.

Корень валерианы, в основном, хорошо переносился, в то время, как в этих же исследованиях синтетические препараты, такие, как оксазепам, флунитразепам, темазепам и дифенгидрамин, продемонстрировали типичные нежелательные эффекты, например сонливость, утомляемость и эффект «похмелья». Для корня валерианы не было определено ни одного нежелательного эффекта к тому времени, когда этот доклад был утвержден НМРС.

Препараты корня валерианы широко используются в странах-членах ЕС: по данным, предоставленным IMS Health, продажи в ЕС в 2002 году превысили 50 млн. единиц. Около 50% было продано в Германии. Отмечались следующие побочные явления, возможно, связанные с потреблением корня валерианы: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как: тошнота, колики в животе (частота неизвестна).

Не отмечалось явной зависимости от препаратов корня валерианы. Случай абстинентного синдрома отмечался у 58-летнего мужчины с гиперсистолической сердечной недостаточностью и делириозным синдромом, который в день употреблял 2.5 –10 г экстракта корня валерианы на протяжении нескольких лет. Симптомы улучшились после применения мидазолама (Garges 1998). Другой случай отмечался у 41-летней женщины, которая принимала валериану и ацетаминофен/гидрокодон «регулярно» (Wiener и др., 2003). Дополнительной информации о препарате и суточной дозе не было указано. Ввиду очень

*...Корень валерианы, в основном, хорошо переносился, в то время, как... синтетические препараты, такие, как оксазепам, флунитразепам, темазепам и дифенгидрамин, продемонстрировали типичные нежелательные эффекты, например сонливость, утомляемость и эффект «похмелья». Для корня валерианы не было определено ни одного нежелательного эффекта.*

*...Корень валерианы является практически не токсичным, и передозировка в размере приблизительно 20 г корня валерианы не приводит ни к каким тяжелым клиническим симптомам*

высокого потребления препаратов корня валерианы во всем мире, эти описания случаев не могут считаться, как такие, что свидетельствуют о возможном риске возникновения зависимости.

В связи с приемом корня валерианы не наблюдалось никаких проявлений органической токсичности.

Отмечался один случай выраженной передозировки. 18-летняя студентка, которая приняла приблизительно 18.8 –23.5 г порошкообразного корня валерианы (40–50 капсул, содержащих 470 мг каждая измельченного в порошок растительного сырья) при попытке самоубийства, жаловалась на усталость, колики в животе, чувство стеснения в груди, дрожь в руках и ногах и помрачение сознания через 30 минут после применения. Через три часа после приема корня валерианы она поступила в неотложное отделение поликлиники. Обследование показало нормальные физические показатели, кроме расширения зрачка и мелкой дрожи в руках. ЭКГ, анализ крови и лабораторные параметры, включая печеночные показатели, находились в норме.

В моче был обнаружен тетрагидроканнабинол (ТНС). Пациентка получила лечение активированным углем; симптомы полностью исчезли через 24 часа. Авторы приписывают симптомы передозировки приему корня валерианы, хотя присутствие ТНС в моче может указывать на то, что на появление этих симптомов повлияла зависимость от употребления марихуаны. Тем не менее, ТНС может часто обнаруживаться в моче через несколько недель после последнего употребления каннабиса; пациентка отрицала употребление каннабиса в предшествующие 2 недели. Этот описанный случай показывает, что корень валерианы является практически не токсичным, и передозировка в размере приблизительно 20 г корня валерианы не приводит ни к каким тяжелым клиническим симптомам (Willey и др., 1995).

## ТРАДИЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Терапевтическое использование корня валерианы и его препаратов, возможно, берет начало от древних греков и римлян, которые использовали траву, похожую на валериану, («фу») для лечения состояний, для которых сейчас врачи используют горькие и ароматические корни. Например, Диоскурид (фармакология 50–70 х годов нашей эры) применял сухой корень или отвар растения, которое называлось «фу» или «фисташка дикая» (которое, возможно, является *Valeriana officinalis*), для согревания, как лекарство для мочевыводящих путей, против менструальных болей и заболеваний печени.

Следующая выборка ограничивается применением *Valeriana officinalis* L., (корня), в качестве монотерапии и согласно современного фитотерапевтического подхода, который берет начало в 1800 году.

### Европа

#### *Ссылки:*

- Chamisso (1781–1831) описывает корень валерианы, как спазмолитическое средство, эффективное против заболеваний, вызванных глистами, и как укрепляющее средство. Информация о препаратах и рекомендации по дозировкам отсутствуют (в соответствии с *Benedum* и др.).
- Vietz (1800) рекомендует корень валерианы при всех спастических заболеваниях и заболеваниях, вызывающих судороги, при эпилепсии, истерических приступах, заболеваниях, вызванных глистами, и против нервной дрожи. Информация о препаратах и рекомендации по дозировкам отсутствуют (в соответствии с *Benedum* и др.).
- Nager (1873/74) ссылается на применение корня валерианы при коликах, эпилепсии, заболеваниях, вызванных глистами и истерических состояниях. Информация о препаратах и рекомендации по дозировкам отсутствуют (в соответствии с *Benedum* и др.).
- Dragendorff (1898) описывает использование корня, как спазмолитического средства, как средства против нервных расстройств и против истерического средства. Информация о препаратах и рекомендации по дозировкам отсутствуют.
- Madaus (1938) рекомендует применять сухой корень, порошкообразное растительное вещество, настойку или свежий корень: растирание в порошок.

***Дозировка в соответствии с рекомендациями различных врачей, указанных автором:***

- Порошкообразное растительное вещество: 0.5–4 г несколько раз/сут;
- Порошкообразное растительное вещество: 0.5–5 г;
- 4.8 г растительного вещества для холодного экстракта;
- 1–3 таблетки (каждая соответствует 0.125 г свежего корня валерианы) тритурации ‚Теер‘, при бессоннице, по 2 таблетки вечером.

***Рекомендации по применению корня валерианы как монотерапии:***

- При бессоннице и неврастении: холодный экстракт (1 чайная ложка, соответствующая приблизительно 5 г растительного вещества, на 24 часа в 1 стакане воды, прием мелкими глотками в течение суток, при бессоннице выпить весь экстракт вечером);
- В виде клизмы против глистов и колик в нижней части живота: 10–12 г растительного вещества в виде отвара в 250 мл воды.

***Традиционные показания в соответствии с авторами, указанными Madaus:***

- Внутреннее употребление: афродизиак, мочегонное средство, болеутоляющее средство, средство, стимулирующее менструацию, аналептическое средство, средство, повышающее функциональную активность желудка, средство, вызывающее отхождение газов. Против кашля, астмы, метеоризма, хронической диареи, обстипации, глистовых инфекций, карбункулов, истерии, болей в мышцах шеи и пареза, вызванными острыми инфекционными заболеваниями. При внутренних повреждениях. После тифа или дифтерии. Перед инъекцией сальварсано в виде профилактики вызываемого сальварсано шока.
- Наружное применение: головная боль, покраснение и боль в глазах, заживление ран. Ванны против острого ревматизма.

При этих показаниях корень валерианы использовался во многих случаях, только иногда использовались листья. Более полная информация о растительных препаратах и дозировках отсутствует.

- Ward (1936) рекомендует применять корень валерианы при истерии, невралгии, нервном истощении. Препарат/дозировка: настойка 1 унции на 1 пинту кипящей воды, четыре столовых ложки три или четыре раза в сутки.



- Weiss (1944) отмечает следующие показания для употребления корня валерианы: нервное возбуждение, нервная бессонница, нервное сердцебиение.

### **Препараты и рекомендации по дозировке:**

- сухой корень: чайный настой, по две чайной ложки/чашка;  
настой 10.0/15.0, принимать мелкими глотками;  
мацерация на холоде по две чайной ложке/стакан холодной воды.
- *tinctura valerianae*, однократная доза 1/2–2 чайных ложек
- *tinctura valeriana aetherea*: дозировка по каплям.
- *extractum valerianae fluidum* (не имеется рекомендаций по дозировкам для применения в виде монотерапии).
- Венгерская Фармакопея (Издание VI. Том III. 1967) перечисляет следующие препараты корня валерианы:
  - *tinctura valerianae aethera* (1:5, этиловый спирт 70% и эфир 7.5:2.5 м/м), однократная доза 200–500 мг;
  - *tinctura valerianae spirituosa* (1:5, этиловый спирт 70% V/V), однократная доза 200–500 мг;
  - *valerianae rhizoma et radix*, однократная доза 0.5 –1 г.
- Двадцать пятое издание Экстра Фармакопеи Мартиндейла (1967) рекомендует следующее применение растительных препаратов. Изготовленных из сухих корневищ и корней:
  - Экстракт валерианы (В.Р.С. 1954). Однократная доза 60–300 мг.
  - Жидкий экстракт валерианы (В.Р.С.), DER 1:1, экстракция растворителем-спиртом 60%. Однократная доза 0.3 –1 мл.
  - Концентрированный настой валерианы (В.Р.С.), DER 1:5, приготовленный путем перколяции с этиловым спиртом (25%). Однократная доза 15 –30 мл.
  - Настой валерианы: Разбавленный раствор 1 часть концентрированного настоя к 8 частям воды;
  - *tinct. valerian. simp.* (В.Р.С. 1949), DER, приготовленный путем мацерации с этиловым спиртом (60%). Однократная доза 4–8 мл.

Показания: истерия и другие нервные состояния, как средство, вызывающее отхождение газов.

- Британская растительная Фармакопея (1976) дает следующие рекомендации:

Показания: Истерические состояния, раздражимость, бессонница, ипохондрический синдром, мигрень, колики, кишечные колики, ревматические боли, дисменорея.

Препараты/рекомендации по дозировкам (три раза в сутки):

- сухое корневище или корень: 0.3–1 г в виде настоя или отвара;
  - жидкий экстракт 1:1 (60% этиловый спирт): 0.3–1 мл;
  - простая настойка 1:8 (60% этиловый спирт): 4–8 мл;
  - концентрированный настой 1:5 (25% этиловый спирт): 2–4 мл
- В Справочнике Хагера (1979) перечисляются следующие показания для применения корня валерианы: как легкое седативное средство при нервном истощении, бессоннице, умственном перенапряжении, при нервных сердечных недомоганиях, головной боли, неврастении, истерии. Как спазмолитическое средство при болях в животе, коликах и др.

Рекомендуемые препараты: сухое порошкообразное растительное вещество, настойка (экстракция растворителем-спиртом 60%), свежесушенное растительное вещество.

Диапазон доз для однократной дозы в соответствии с несколькими фармакопеями, составляет 0.3–1 г при общей суточной дозе 2–15 г.

- Haffner и др. (1991) рекомендуют следующие однократные дозы применения препаратов корня валерианы:
  - растительное вещество: 2.5 г;
  - extr. fld. 2.0 г;
  - extr. (sicc.) 0.5 г;
  - tinct. 5.0 г;
  - aetheroleum 0.1 г.

## *Традиционное применение в ЕС*

Лекарственные средства, содержащие водные и водно-спиртовые экстракты, которые считаются признанными, комбинированные лекарственные средства и препараты для наружного применения исключены из следующего списка.

### ГЕРМАНИЯ

- Некоторые препараты, содержащие выдавленный сок свежего корня валерианы, находились в продаже в 1975 году и были полностью зарегистрированы.

Показания: как седативное средство при нервных расстройствах и нарушениях сна, как спазмолитик при общей спазмофилии, при нервных нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, нервных нарушениях со стороны сердца.

Рекомендации по дозировке: 3 x 1 столовая ложка/сутки.

- Препарат с маслом корня валерианы для перорального использования, зарегистрированный как «традиционное лекарственное средство», был зарегистрирован в 1978 году.

Показания: Традиционно используется для улучшения состояния в стрессовых ситуациях.

Рекомендации по дозировке: однократная доза 15 мг

- Порошкообразное растительное вещество для приготовления чая (подход, утверждённый в указанной литературе) зарегистрировано, как средство, применяемое при «возбужденном состоянии» и при «нарушениях сна, вызванные нервными состояниями».

Рекомендации по дозировке: однократная доза 2.5 г, один или несколько раз в сутки.

- Некоторые лекарственные средства, содержащие сухой экстракт метанол/вода (метанол 45% V/V) были зарегистрированы в прошлом году. Традиционное использование на протяжении последних 30 лет не доказано.

### ФРАНЦИЯ

Компетентный Орган Франции рекомендует следующее традиционное использование препаратов корня валерианы: «Традиционно используется в симптоматическом лечении для улучшения тонуса нервной системы взрослых и детей, особенно в случаях легких нарушений сна».

## Азия

В соответствии с исследованиями Usmanghani (1997, Пакистан), корень валерианы и его корневище используются в традиционных соединениях для облегчения симптомов нарушений функций спинного мозга, невращения, ослабленных рефлексов, как снотворное средство — при нервных расстройствах во время менопаузы, при бессоннице, вызванной нервным истощением и умственным переутомлением, против неврозов, истерических неврозов и эпилепсии.

Растительные препараты: Даны названия только традиционных препаратов.

Дозировка: примерно 3–5 г (не указано, является ли это однократной или суточной дозой).

Авторы указывают, что корень валерианы вреден для функционирования почек, если принимается в больших дозах или на протяжении долгого периода времени.

В результате отсутствия информации, достоверность результатов использования этого препарата в Пакистане не может быть оценено. Поскольку растительные препараты не очень распространены в Европе, традиционное использование не может быть подтверждено этим докладом по сравнению с регистрацией лекарственных средств в странах-членах ЕС.

## США

● В Фармакологии Сайра корень валерианы значителен, как легкий нервный стимулятор и противоспазматическое средство, применяемое при истерических состояниях.

Препараты:

- Растительное вещество (однократная доза 1–4 г)
  - *Tincturae Valerianae* (20%), однократная доза 4–8 мл
  - *Tinctura Valerianae Ammoniata* (20%), однократная доза 2–4 мл
- Culbreth (1927) предлагает использовать корень валерианы при следующих показаниях:

Истерический невроз, ипохондрия, мигрень, нервный кашель, судорожный кашель, диабет, острый алкогольный бред, тифоидное состояние, дисменорея, головокружение, эпилепсия, червеобразные судороги, метеоризм, рефлекторная невралгия.

Растительные препараты:

- Tinctura Valerianae, однократная доза: 2–8 мл.
- Fluidextractum Valerianae (80% этиловый спирт), однократная доза: 1–4 мл.

Culbreth так же упоминает неофициальные препараты (вытяжка, экстракт, настой, сироп и водные экстракты).

## Заключение

Метод применения корня валерианы и некоторых его препаратов на территории ЕС:

Растительное вещество:

- сушеный корень валерианы

Растительные препараты:

- Сухие экстракты, приготовленные на воде
- Настойка валерианы
- Выдавленный сок из свежего корня
- Масло корня валерианы

Традиционные показания к применению включают в себя большое количество состояний, которые только отчасти могут быть объяснены с современной точки зрения. Седативный и анксиолитический эффекты, которые были подробно описаны выше, хорошо выражены в общих показаниях для препаратов корня валерианы. Кроме этого, спазмолитические и противосудорожные свойства были наглядно показаны в нескольких неклинических исследованиях (Ruesker и др., 1978, Hazelhoff и др., 1982, Leuschner и др., 1993, Hiller и др., 1996). Эти эффекты находятся в соответствии с результатами клинического использования

*Традиционные показания к применению включают в себя большое количество состояний... Седативный и анксиолитический эффекты... хорошо выражены в общих показаниях для препаратов корня валерианы.*

*Однократная доза для подростков старше 12 лет, взрослых и пожилых людей:*

*– Сухие экстракты, приготовленные на воде, соответствующие 1 – 3 г растительного вещества.*

*Для облегчения легких симптомов ментального стресса принимать до 3 раз в сутки.*

*Для улучшения сна принимать однократную дозу за полчаса или час до сна, а также при необходимости еще одну дозу в течение вечера.*

*Максимальная суточная доза: 4 однократные дозы.*

препаратов при дисменорее и желудочно-кишечных коликах, вызванных нервными состояниями, которые описаны в большинстве ссылок, приведенных выше.

Для всех показаний к применению отсутствует оценочная база; они также не применяются ввиду того, что сейчас доступны эффективные альтернативы их применению, а достаточная информация о растительных препаратах и рекомендации по дозировке отсутствуют.

Рекомендованный диапазон дозировки для традиционного корня валерианы и его традиционных препаратов (однократная доза):

Для подростков старше 12 лет, взрослых и пожилых людей:

Однократная доза:

- 0.3–1 г сушеного корня валерианы (например, порошкообразное растительное вещество);
- 1–3 г сушеного корня валерианы для приготовления чая;
- Сухие экстракты, приготовленные на воде, соответствующие 1–3 г растительного вещества;
- Настойка валерианы, соответствующая 0.3–1 г растительного вещества
- 15 мл выдавленного сока;
- 15 мл масла корня валерианы.

Для облегчения легких симптомов ментального стресса принимать до 3 раз в сутки.

Для улучшения сна принимать однократную дозу за полчаса или час до сна, а также при необходимости еще одну дозу в течение вечера.

Максимальная суточная доза: 4 однократные дозы.

## LIST OF REFERENCES SUPPORTING THE ASSESSMENT REPORT ON:

*Valeriana officinalis* L., radix (EMA/HMPC/167391/2006)

The EMA acknowledges that copies of the underlying works used to produce this monograph were provided for research only with exclusion of any commercial purpose.

- Ad hoc working group on herbal medicinal products of the EMA Final Proposal for a coredata for Valerianae radix (EMA/HMPWG/14/99) September 1998.
- Albrecht M, Berger W, Laux P, Schmidt U, et al.: Psychopharmaka und Verkehrssicherheit. Der Einfluss von Evuegal® - Dragees forte auf die Fahrtüchtigkeit und Kombinationswirkungen mit Alkohol. Z. Allg. Med. 1995; 71: 1215-25.
- Angst J, Borebely A, Engel RR, et al.: Report on the sixth consensus conference on the methodology of clinical trials with hypnotic drugs. Pharmacopsychiat 1995; 28: 2-7.
- Balderer G, Borebely AA: Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacol 1985; 87: 406-9.
- Balduni W, Cattabeni F: Displacement of [3H] N6-cyclohexyladenosine binding to rat cortical membranes by an hydroalcoholic extract of Valeriana officinalis. Med. Sci Res. 1989; 17: 639-40.
- Bodesheim U, Hölzl J: Isolierung, Strukturklärung und Radiorezeptorassay von Alkaloiden und Lignanen aus Valeriana officinalis L. Pharmazie 1997; 52: 386-91.
- Bos R, Woerdenbag HJ, De Smet PAGM, et al.: Valeriana Species. In: DeSmet PGMA, Keller K, Haensel R, Chandler RD (eds): Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol 3, Springer-Verlag Berlin, 1998; 165-80.
- Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T, Fontes Ribeiro C: In vitro study on the Interaction of Valeriana officinalis L. Extracts and Their Amino Acids on GABA<sub>A</sub> Receptor in Rat Brain. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1995; 45(II) No 7: 753-5.
- Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, et al.: Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. Complementary Therapies in Medicine 2003; 11: 215-22.
- Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW: Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. Phytotherapy Research 2002; 16: 23-7.
- Diaper A, Hindmarch I: A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleepdisturbed older adults. Phytotherapy Res 2004; 18: 831-6.
- Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al.: Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsych 2000; 33: 47-53 ©EMA 2007 2/6.
- Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, et al.: Multiple night time doses of valerian (Valeriana officinalis) had minimal effects on CYP 3A4 activity and no effect on CYP 2D6 activity in healthy volunteers. Drug Metab Dispos 2004.
- Dorn M: Efficacy and tolerability of valerian versus oxazepam in non-organic and nonpsychiatric insomnias: a randomized, double-blind, clinical, comparative study. Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde 2000; 7: 79-84.
- ESCOP Monograph: Valerianae radix. European Scientific Cooperative on Phyto-medicine, July 1997.
- Fehri B, Aiache JM, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B: Valeriana officinalis et Crataegus oxyacantha: Toxicité par administrations répétées et investigations pharmacologiques. J. Pharm. Belg. 1991; 46/3: 165-76.
- Feldmeier Ch, Kapp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. Br J Clin Pharmacol 1983; 16, 151S-155S.
- Fernandez S, Wasowski C, Paladini AC, marder M: Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. Pharm Biochem Behav 2004; 77: 399-404.
- Ferreira F, Santos MS, Faro C, et al.: Effect of extracts of Valeriana officinalis on [<sup>3</sup>H] GABA. Rev Port Farm 1996; 46: 74-7.
- Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM: Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. JAMA 1998; 280: 1566-7.
- Gerhard U, Linnenbrink N, Georghiadou C, Hobi V: Vigilanzmindernde Effekte zweier pflanzlicher Schlafmittel. Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis) 85 1996; 15: 473-81.
- Goldstein SE, et al.: Comparison of oxazepam, flurazepam and chloral hydrate as hypnotic sedatives in geriatric patients. J Am Geriatr Soc 1978, 26: 366-71.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al.: In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1a<sub>2</sub>, D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Therapeutics 2005; 415-26.
- Gutierrez S, Ang-lee MK, Walker D, Zaczyn JP: Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. Pharmacol Biochem Behav 2004; 78: 57-64.
- Hallam KT, Olver JS, McGrath C, Norman TR: Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of Valeriana officinalis and triazolam in healthy volunteers. Human Psychopharmacology 2003; 18: 619-25.
- Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Monograph: Valeriana. Vol. 6: Drogen P-Z, 5th ed. Springer publishers, Berlin Heidelberg New York. 1994: 1067-95.
- Hänsel R, Sticher O, Steinegger G (eds.). Pharmakognosie - Phytopharmazie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1999.
- Hazelhoff B, Malingré TH M, Meijer DKF: Antispasmodic Effects of Valeriana Compounds. An in-Vivo and in-Vitro Study on the Guinea-Pig Ileum. Arch. Int. Pharmacodyn. 1982; 257: 274-87.
- Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré Th M, Koster AS: Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of Valeriana officinalis. Planta Medica 1981; 42: 62-8.
- Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS: Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. Planta Med. 1985; 51: 28-31 ©EMA 2007 3/6.
- Herberg KW: Doppelblinde Crossoverstudie zum Einfluß einer Hopfen-Baldrian-Kombination (Ive!®) und von Placebo allein und in Kombination mit Alkohol auf Verkehrssicherheit und allgemeine Leistungsfähigkeit von Probanden (Study No. MI 9218). TÜV Rheinland, Köln, April 1994 (a).
- Herberg KW: Psychotrope Phytopharmaka im Test: Alternative zu synthetischen Psychopharmaka? Therapiewoche 1994; 44 (12): 704-13.
- Hiller K-O, Kato G: Anxiolytic Activity of Psychotropic Plant Extracts. I. Test of Ethanolic Valeriana Extract STEI Val. 44th Annual Congress of the Society for Medical Plant Research, Prague 1996, Poster P 65.
- Hiller K-O, Zetler G: Neuropharmacological Studies on Ethanol Extracts of Valeriana officinalis L.: Behavioral and Anticonvulsant Properties. Phytotherapy Research. 1996; 10: 145-51.
- Hintelmann C: Sleep disorders in children: observational study with a high dosage valerian extract. Schweiz Z Ganzheits mediz 2002; 14: 404-7.
- Holm E, Kowolik H, Reinecke A, Henning v. GE, Behne F, Scherer H-D: Vergleichende neurophysiologische Untersuchungen mit Valratrum/Isovaltratrum und Extractum Valerianae an Katzen. Med. Welt. 1980; 31 (26): 982-90.
- Houghton PJ: The scientific basis for the reputed activity of Valerian. J Pharm Pharmacol 1999 May; 51(5): 505-12.
- Jacobs BP, Bent S, Tice JA, et al.: An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. Medicine 2005; 84: 197-207.
- Kammerer E, Brattström A, Herberg KW: Einfluß einer Hopfen-Baldrian-Kombination auf Leistungsfähigkeit und Verkehrssicherheit. Der Bayerische Internist 1996; 16: 32-6.
- Kamm-Kohl AV, Jansen W, Brockmann P: Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium. Med. Welt 1984; 35: 1450-4.
- Kohnen R, Oswald W-D: The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance and mood on healthy volunteers under social stress conditions. Pharmacopsychiat. 1988; 21: 447-8.
- Kuhlmann J, Berger W, Prodzweith H, et al.: The influence of valerian treatment on „reaction time, alertness and concentration“ in volunteers. Pharmacopsychiat 1999; 32: 235-41.
- Leathwood PD, Chaffard F, Heck E, Munoz-Box R: Aqueous extract of Valeriana Root (Valeriana officinalis L.) improves sleep quality in man. Pharmacol. Biochem. Behav. 1982; 17: 65-71.
- Leathwood PD, Chaffard F: Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. Planta Medica 1985; 51: 144-8.

45. Leathwood PD, Chauffard F: Quantifying the effects of mild sedatives. *J Psychiatr. Res.* 1982;83; 17 (2): 115-22.
46. Lefebvre T, Foster BC: In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharmacol* 2004; 7: 265-73.
47. Leuschner J, Müller J, Rudmann M: Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1993; 43(1) Nr. 6: 638-41.
48. Marder M, Viola H, Wasowski C, et al.: 5-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharm Biochem Behav* 2003; 75: 537-45.
49. Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E, Morazzoni P: In vitro study on the interactions of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. *Fitoterapia.* 1993; 64/4: 291-300 ©EMA 2007 4/6.
50. Mueller CE, Schumacher B, Brattstroem A, et al.: Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sciences* 2002; 71: 1939-49.
51. Ortiz JG; Nieves-Natal J; Chavez P: Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [<sup>3</sup>H] flunitrazepam binding, Synaptosomal [<sup>3</sup>H]GABA Uptake, and Hippocampal [<sup>3</sup>H] GABA Release. *Neurochem Res* 1999; 24: 1373-8.
52. Riedel E, Hängel R, Ehrke G: Inhibition of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid by Valerianic Acid Derivatives. *Planta Med.* 1982; 46: 219-20.
53. Rosecrans JA, Defeo JJ, Youngken HWJ: Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* L. extracts. *J Pharm Sci.* 1961; 50: 240-4.
54. Rücker G, Tautges J, Sieck A, Wenzl H, Graf E: Untersuchungen zur Isolierung und pharmakodynamischen Aktivität des Sesquiterpens Valeranon aus *Nardostachys jatamansi* DC. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1978; 28 (I) No. 1: 7-13.
55. Santos a Maria S et al: An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Med.* 1994; 60: 278-9.
56. Santos b Maria S et al: The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [<sup>3</sup>H]-GABA release in synaptosomes. *Planta Med.* 1994; 60: 475-476.
57. Santos c MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T: Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994 Mar-Apr; 327(2): 220-31.
58. Schulz H, Jobert M: Die Darstellung sedierender/tranquillisierender Wirkungen von Phytopharmaka im quantifizierten EEG. 3. Phytotherapie, 6. Phytotherapiekongress, Berlin 1995; Abstractband: 10.
59. Schulz H, Stolz C, Mueller J: The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: A pilot study. *Pharmacopsychiat.* 1994; 27: 147-51.
60. Schulz H, Jobert M; Huebner WD: The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine* 1998; 5: 449-58.
61. Schumacher B, Scholle S, Hoelzl J, et al.: Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479-85.
62. Torrent MT, Iglesias J, Adzet T: Valoración experimental de la actividad sedante de la tintura de *Valeriana officinalis* L. *Circular Farmacéutica.* 1972; 30: 107-12.
63. von der Hude W; Scheutwinkel-Reich M; Braun R: Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of *Valerianaceae* roots. *Mutat.Res.* 1986; 169: 23-7.
64. Von Skramlik E: Über die Giftigkeit und Verträglichkeit von ätherischen Ölen. *Pharmazie* 1959; 14: 435-45.
65. Vorbach EU, Goertelmeyer R, Brüning J: Therapie von Insomnien. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Baldrianpräparates. *Psychopharmakotherapie* 1996; 3: 109-15.
66. Wagner H, Juric K: In vitro- and in vivo-Metabolism of 14C-Dirolvatrate. *Planta Med.* 1980; 38: 366-76.
67. Wasowski C, Marder M, Viola H, et al.: Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABAA receptors, from *Valeriana wallichii*. *Planta Med.* 2002; 68: 934-6.
68. WHO monographs on selected medicinal plants: *Radix Valeriana*. Volume 1 World Health Organization, Geneva 1999.
69. Wiener SW, Hoffmann RS, Nelson LS: Withdrawal symptoms after valerian cessation. *Clin Tox* 2003; 41: 721 ©EMA 2007 5/6.
70. Willey LB, Mady SP, Cobough DJ, et al.: Valerian overdose: a case report. *Vet Human Toxicol* 1995; 37: 364-5.
71. Yuan CH, Mehendale S, Yiao Y, et al.: The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 2004; 98: 353-8.
72. Ziegler G, Ploch, Miettinen-Baumann A, Collet W: Efficacy and tolerability of valerian extract L 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480-6.
73. Benedum J, Loew D, Schilcher H: *Arzneipflanzen in der traditionellen Medizin. Kooperation Phytopharmaka.*
74. Berendes J: *Des Pedanios Dioskurides aus Anazarbos Arzneimittellehre in fuer Buchern, Stuttgart* 1902.
75. *British Herbal Pharmacopoeia*, 1976.
76. Chamisso A, von: *Illustriertes Heil-, Gifft- und Nutzpflanzenbuch.* Ed. Schneebeli-Graf R, Berlin 1987.
77. Culbreth DMR: *A manual of materia medica and pharmacology comprising the organic drugs which are or have been recognized by the United States Pharmacopoeia and national formulary.* Philadelphia 1927. Ed. Michael Moore, Southwest School of Botanical Medicine.
78. *Deutsches Arzneibuch 6.* Ausgabe 1926, Berlin 1926.
79. Dragendorff G: *Die Heilpflanzen der verschiedenen Voelker und Zeiten.* Stuttgart 1898.
80. Haffner Schultz Schmid Braun: *Normdosen gebrauchlicher Arzneistoffe und Drogen.* 8. Auflage ed. R Braun, Stuttgart 1991.
81. Hager H: *Commentar zur Pharmacopoeia Germanica.*, Baende, Berlin 1874/74.
82. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis.* Eds List PH, Hoerhammer L, Berlin 1979.
83. Madaus G: *Lehrbuch der biologischen Heilmittel.* 1938, Georg Thieme Verlag Leipzig.
84. French Competent Authority: Notice to manufacturers concerning marketing authorization applications for plant-based medicinal products. 1990 (non official translation).
85. Usmanghani Kh, et al.: *Indusynic medicine. Traditional medicine of herbal, animal and mineral origin in Pakistan.* Karachi, 1997.
86. Martindale W: *Extra Pharmacopoeia*, 25th edition, 1967.
87. Sayre LE: *A manual of organic materia medica and pharmacognosy.* 4th edition, Philadelphia 1917.
88. Vietz FB: *Icones plantarum medico-oeconomico-technologicarum*, Vol I/II. Wien 1800.
89. Ward H: *Herbal manual.* London 1936.
90. Weiss RF: *Lehrbuch der Phytotherapie.* Stuttgart, 1944.
91. Hölzl J: *Baldrianwurzel.* *J. Phytotherapie* 1998; 19: 47-54.
92. Müller SF, Klement S: A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006; DOI:10.1016/j.phymed.2006.01.013 (article in press).
93. Glass JR et al. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine and valerian in healthy elderly subjects *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:260-8 #.
94. Romero-Jiménez M. et al. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional herbs. *Mutat. Res.* 2005; 585: 147-55.
95. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med.* 2000; 1(2): 91-9 ©EMA 2007 6/6.
96. Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Bekairi AM et al. Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice. *Food and Chemical Toxicology* 2006; 44: 1830-7.