

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФИТОТЕРАПИИ

А.В. Шулькин, кандидат медицинских наук, **И.В. Черных**, кандидат биологических наук,
Н.М. Попова, кандидат медицинских наук, **Е.Н. Якушева**, доктор медицинских наук

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

Российская Федерация, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Рассмотрены законодательные аспекты доклинических исследований специфической активности и токсикологических исследований лекарственных средств природного происхождения в Российской Федерации и рекомендации Food and Drug Administration (США) по регистрации растительных препаратов. Охарактеризованы правила регистрации биологически активных добавок в Российской Федерации. Представлены проблемы межлекарственных взаимодействий с участием растительных препаратов и стандартизации лекарственных средств природного происхождения на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Ключевые слова: фитотерапия, лекарственный растительный препарат, регистрация растительных препаратов, исследование специфической активности растительных препаратов, токсикологические исследования растительных препаратов, биологически активные добавки.

E-mail: p34-66@yandex.ru

Фитотерапия (с греч. — лечение травами, траволечение) — лечение и профилактика заболеваний с помощью лекарственных растений и препаратов природного происхождения. Впервые в научную литературу термин «фитотерапия» и «фитопрепараты» ввел французский врач Анри Леклерк (Henri Leclerc, 1870–1955). Согласно его определению, фитопрепараты — это лекарственные средства (ЛС), получаемые исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или экстракта из него и применяемые для лечения заболеваний [1].

Несмотря на бурно развивающуюся фармацевтическую промышленность и разработку новых синтетических и биологических ЛС, фитотерапия представляет значительный интерес, как для исследователей, так и для практикующих медиков. Например, в Германии из 17450 мальчиков и девочек в возрасте 0–17 лет в течение 7 дней, предшествующих опросу, 5,8% пользовались растительными ЛС. 2/3 ЛС растительного происхождения применялись для лечения кашля и простуды; почти половина из них назначалась врачами [2].

В Российской Федерации (РФ), согласно Федеральному закону №429-ФЗ от 22.12.2014 (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [3], выделяют следующие понятия:

- ст. 4, п. 13. «*Лекарственное растительное сырье* — свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»;

- ст. 4, п. 14. «*Лекарственный растительный препарат* — лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке».

С лекарственными растительными препаратами (ЛРП) часто путают биологически активные добавки (БАД). Согласно ст. 1 Федерального закона № 29-ФЗ от 02.01.2000 «О качестве и безопасности пищевых продуктов», «БАД — это природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов» [4]. То есть, БАД являются продуктами питания и не предназначены для лечения заболеваний.

Принято считать, что ЛРП менее токсичны чем синтетические препараты. Данное утверждение обусловлено отсутствием экспериментальных токсикологических и крупных клинических исследований, в ходе которых и выявляются основные побочные эффекты препаратов. В реальной клинической практике обнаружить побочные эффекты фитопрепаратов очень сложно. Например, если ЛРП вызывает нежелательную лекарственную реакцию с частотой 1 на 1000 пациентов, врач должен пролечить 4800 пациентов этим препаратом (например, 1 новый пациент каждый рабочий день в течение более чем 18 лет), чтобы иметь 95% шанс наблюдать эту реакцию более чем у 1 пациента [5]. Следовательно, ЛРП, как и синтетические препараты, должны подвергаться комплексу доклинических и клинических исследований.

Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA, США), под растительными продуктами понимают: растительные материалы (т.е. собственно растения), морские водоросли, микроскопические грибы и их комбинации. При этом растительные

продукты могут быть разделены на: продукты питания, пищевые добавки, лекарственные препараты, медицинские устройства или косметику [6]. ЛРП могут быть зарегистрированы в США либо как безрецептурные препараты, соответствующие фармакопейной статье или монографии (drug monograph), либо как новые лекарственные препараты. Монографии (drug monograph), согласно определению FDA, — это разработанные и изданные стандарты, по которым автоматически разрешено использование одного или более биологически активных веществ (БАВ). Растительный препарат, который находился на рынке в течение длительного времени и в значительной степени соответствует безрецептурным лекарственным препаратам, может быть включен в систему фармакопейных статей (монографий) на безрецептурные лекарственные препараты (OTC, drug monograph system). Так, несколько субстанций растительных препаратов (например, подорожник и сенна) включены в систему безрецептурных лекарственных препаратов и допускаются к продаже согласно требованиям фармакопейных статей (монографий).

Чтобы быть включенным в систему фармакопейных статей (монографий) безрецептурных лекарственных препаратов, ЛРП должны признать безопасным и эффективным, а его субстанция должна быть описана в Фармакопее США и Национальном Формуляре (USP-NF) фармакопейных статей (монографий веществ). При отсутствии такой статьи она разрабатывается согласно существующим требованиям [6]. Новый ЛРП в США подвергается всему комплексу доклинических и клинических исследований.

Российские рекомендации по доклиническому исследованию ЛРП разработаны с учетом международных стандартов — Европейской директивы 2004/24/ЕС. Изучение общей фармакологической и специфической активности в РФ в полном объеме проводят для новых субстанций и ЛС природного происхождения (ЛСПП), представляющих собой оригинальные монокомпонентные препараты на основе новых, ранее не применявшихся соединений природного происхождения; новых субстанций и ЛСПП на основе ранее не регистрировавшихся в РФ видов природного сырья; новых комплексных ЛСПП на основе ранее не регистрировавшихся в РФ субстанций и видов природного сырья [7]. Изучение фармакологической активности в ограниченном объеме с использованием основных методик, подтверждающих заявляемое фармакологическое действие препарата, проводят для: новых композиций, имеющих в своем составе зарегистрированные субстанции или официальные виды природного сырья; субстанций и ЛСПП на основе неофициального природного сырья, но широко используемого в народной медицине или пищевой промышленности; моно- и комплексных ЛСПП, заявляемых по новым показаниям, в новой лекарственной форме, для применения в новых дозировках и при новом пути введения [7].

Токсикологическая оценка оригинальных ЛСПП, являющихся новыми биологически активными химическими соединениями (одно- или многокомпонентными), полученными из природного сырья, а также препаратов, полученных из неофициального вида природного сырья или их комбинации, предусматривает проведение исследований в полном объеме: острой, подострой, хронической токсичности, мутагенного, аллергизирующего, иммунотоксического действий, канцерогенности и репродуктивной токсичности [7].

Для регистрации новых ЛСПП на основе разрешенных к медицинскому применению в РФ субстанций природного происхождения и официальных видов природного сырья допустим ограниченный объем токсикологических исследований при условии, что дозы основных действующих веществ, входящих в состав таких препаратов, не превышают доз, ранее разрешенных к медицинскому применению, а также в научной литературе есть сведения об изучении специфических видов токсичности ЛСПП [7]. Такие препараты необходимо исследовать на предмет острой и хронической токсичности, а также оценить аллергизирующие и местнораздражающие свойства. Для ЛСПП, содержащих новую, ранее не применявшуюся комбинацию субстанций или видов сырья, помимо изучения острой и хронической токсичности, аллергизирующего и местнораздражающего действия, оценивается репродуктивная токсичность [7]. В то же время при выполнении токсикологических исследований *in vivo* необходимо учитывать следующие ошибки: несоответствие применяемых доз терапевтическим для человека; неправильно подобранный режим введения; применение БАВ растений в чистом виде (*per se*), в то время как в реальной ситуации они поступают в организм в сложных смесях [8].

Клинические исследования ЛРП осуществляются так же, как и исследования обычных синтетических лекарственных препаратов, согласно правилам «Надлежащей клинической практики (GCP)».

БАД отечественного производства, а также поступающие из-за рубежа подлежат государственной регистрации [9]. При регистрации БАД необходимо предоставить следующий пакет документов:

- документ о полном ингредиентном составе БАД (для БАД, содержащих части растений, указывается их ботаническое название на латинском языке, форма и способ приготовления);
- материалы по токсиколого-гигиенической и биологической оценке БАД и ее эффективности, протоколы клинических испытаний (при необходимости);
- декларацию об отсутствии в составе БАД компонентов и веществ, обладающих наркотическим и психотропным действием, сильнодействующих веществ;

- протоколы испытаний аккредитованных испытательных лабораторий/центров (органолептические, физико-химические, микробиологические, радиологические исследования/испытания, исследования допустимого содержания химических, радиологических, биологических объектов, запрещенных компонентов и их соединений, микроорганизмов и других биологических агентов, представляющих опасность для здоровья человека в соответствии с государственными санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами), заключения аккредитованных организаций (при их наличии);
- пояснительную записку, содержащую научное обоснование композиционного состава БАД, научно обоснованные рекомендации по применению с указанием продолжительности приема и принимаемых количеств БАД, противопоказания, ограничения по применению БАД (при их наличии).

Особо необходимо отметить, что для регистрации БАД не требуется проведение клинических испытаний по схеме, принятой для ЛС. При этом БАД содержат БАВ в количествах, соответствующих физиологическим потребностям человека, обычно 20–100% суточной потребности, используются только перорально, а воздействие на организм происходит в пределах физиологических границ отдельных органов и систем [10]. Поэтому основные показания для использования БАД – сбалансированное питание, повышение неспецифической резистентности организма и профилактика развития заболеваний, но не их лечение.

Недобросовестные производители нередко представляют БАД как ЛРП. Так, на рынке БАД и лекарственных препаратов в последнее время появились сходные названия. Например, лекарственный препарат «Глицин» и БАД «Глицин форте», в обоих случаях действующим веществом является одна и та же аминокислота, но в БАД ее доза в 3 раза больше, чем в лекарственном препарате и составляет 300 мг, а дозы витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в инструкции БАД не указаны [11].

Пациенты часто принимают фитопрепараты без назначения лечащего врача, а нередко и без его ведома, что повышает вероятность непредсказуемых взаимодействий между ними и средствами сопутствующей фармакотерапии [12].

При доклинических и клинических исследованиях ЛРП, со-

стоящих из нескольких компонентов, не требуется исследование их фармакокинетики, метаболизма, а также влияния на систему цитохромов Р450 и белков-транспортёров ЛС (например, гликопротеина-Р) [3], что значительно затрудняет прогнозирование межлекарственных взаимодействий [13, 14]. В настоящее время идет процесс накопления данных о возможном влиянии лекарственных растений на эффективность и безопасность сопутствующей терапии (см. таблицу).

Существенный недостаток ЛРП, затрудняющий проведение их доклинических и клинических исследований, – трудность стандартизации. Из-за отличий в условиях выращивания и времени сбора сырья растения могут содержать различные концентрации БАВ. Помимо этого, сырье для фитопрепаратов, выращенное в экологически неблагоприятных регионах, может быть загрязнено токсичными для человека поллютантами (пестициды, соли тяжелых металлов и др.). Есть определенные проблемы, связанные с технологиями приготовления ЛРП. Избежать перечисленных недостатков в производстве позволяет фитониринг (от *phyton* – растение и *engineering* – инженерия, разработка, технология), который подразумевает изучение растительных действующих веществ с помощью инновационных технологических процессов и современных методов исследования. Основные принципы фитониринга включают [15]:

- строгое соблюдение принципов селекции и тщательный отбор семенного материала при выращивании лекарственных растений;
- исключение возможности попадания токсичных поллютантов в производимые ЛС;

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С УЧАСТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственное растение	Сопутствующая терапия	Комментарий
Гинкго двулопастный	Ацетилсалициловая кислота, варфарин	Повышение риска кровотечения
Боярышника виды	Сердечные гликозиды	Усиление инотропного эффекта
Зверобой продырявленный	Амитриптилин, дигоксин, индинавир	Снижение площади под фармакокинетической кривой концентрация – время амитриптилина, дигоксина, индинавира
	Циклоспорин	Снижение концентрации циклоспорина, повышение риска отторжения трансплантата
	Варфарин	Снижение эффекта варфарина
Женьшень	Варфарин	Снижение международного нормализованного отношения
Чеснок посевной	Ритонавир	Гастропатия
	Саквинавир	Снижение площади под фармакокинетической кривой концентрация – время саквинавира
	Варфарин	Увеличение времени свертывания

- стандартизацию процесса производства с применением сертифицированных технологий на всех этапах изготовления фармацевтической продукции;
- применение более высокоэффективных технологий извлечения БАВ из растительного сырья;
- соблюдение принципов научной доказательности в отношении эффективности и безопасности препаратов (проведение крупных клинических исследований надлежащего дизайна, позволяющих получить статистически достоверные сравнительные данные).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для разработки эффективных и безопасных фитопрепаратов необходимо дальнейшее совершенствование методов стандартизации растительного сырья, выполнение рекомендованного комплекса доклинических и клинических исследований, а также разработка подходов для прогнозирования развития межлекарственных взаимодействий с их участием. Биологически активные добавки предназначены для сбалансированного питания и повышения неспецифической резистентности организма и не должны использоваться для лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leclerc H. *Precis de phytotherapie; essais de thirapeutique par les plantes francaises*. Paris: Masson, 1999; 363.
2. Du Y., Wolf I.K., Zhuang W., Bodemann S., Knoss W., Knopf H. Use of herbal medicinal product among children and adoles cents Germany. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14: 218.
3. Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (The federal law of 22.12.2014 № 429-FZ (an edition of 13.07.2015) «About modification of the Federal law «About using of the drugs» (in Russian)).
4. Федеральный закон № 29-ФЗ от 02.01.2000 (ред. от 13.07.2015) «О качестве и безопасности пищевых продуктов» (The federal law of 02.01.2000 № 29-FZ (an edition of 13.07.2015) «About quality and safety of foodstuff» (in Russian)).
5. De Smet P.A. Health risks of herbal remedies. *Drug Saf.* 1995; 13: 81–93.
6. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation. *Guidance for industry: drug interaction study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations*.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (под ред. А.Н. Миронова). Ч. 1. М.: Грифик, 2012; 944 (The guide about preclinical researches of the drugs (ed A.N. Mironov). p.1.Moscow, 2012; 944 (in Russian)).
8. Дурнев А.Д., Лапицкая А.С. Генотоксикология соединений растительного происхождения. Генетическая токсикология и генетически активные факторы среды, 2012; 10. 3: 41–52 (Durnev A.D., Lapitskaya

A.S. Genotoxicology of plant compounds. Genetic toxicology and genetically active factors of environment, 2012; 10. 3: 41–52 (in Russian)).

9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 657 от 19.10.2007 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по исполнению государственной функции по государственной регистрации впервые вводимых в производство и ранее не использовавшихся химических, биологических веществ и изготавливаемых на их основе препаратов, потенциально опасных для человека (кроме лекарственных средств); отдельных видов продукции, представляющих потенциальную опасность для человека (кроме лекарственных средств); отдельных видов продукции, в том числе пищевых продуктов, впервые ввозимых на территорию Российской Федерации» (The order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation of 19.10.2007 № 657 «About the approval of Administrative regulations of Federal services on supervision in the sphere of protection of the rights of consumers and wellbeing of the person on execution state functions on state registration for the first time introduced in production and earlier not used chemical, biological substances and the preparations potentially dangerous to the person made on their basis (except drugs); the separate types of production constituting potential danger to the person (except drugs); separate types of production, including the foodstuff for the first time imported on the territory of Russian Federation» (in Russian)).

10. Хотимченко Ю.С. Биологически активные добавки к пище: законодательная база и применение в медицине. Тихоокеанский медицинский журнал, 2006; 3: 19–22. (Hotimchenko Yu.S. Biologically active additives in food: legislative base and application in medicine. Tikhookeansky medical journal, 2006; 3: 19–22 (in Russian)).

11. Мишина Е. Вот БАДы. Российская газета, 1 5987 (22 янв.): 3. (Mishina E. Biologically active additives in food. Rossiisky newspaper, 1 5987 (22 January): 3 (in Russian)).

12. Сычев Д.А., Ших Е.В., Булаев В.М., Раменская Г.В., Кукес В.Г., Колхир С.В. Механизмы фармакокинетического воздействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога. Биомедицина, 2005; 1: 25–34. (Sychev D.A., Shih E.V., Bulaev V.M., Ramenskaya G.V., Kukes V.G., Kolhir S.V. Pharmacokinetical interaction of drugs and herbal preparations. Biomedicine, 2005; 1: 25–34 (in Russian)).

13. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-Р. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, 2015; 3: 49–53. (Yakusheva E.N., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Gatsanoga M.V. Methods of identification of drugs as P-glycoprotein substrates. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova, 2015; 3: 49–53 (in Russian)).

14. Титов Д.С., Правкин С.К. Изучение характера и продолжительности влияния производного сульфаниламочевина II поколения – гликвидона на функциональную активность лекарственного транспортера гликопротеина-Р. Наука молодых (Eruditio Juvenium), 2016; 1: 98–103. (Titov D.S., Pravkin S.K. The study of the nature and duration of effect derived sulfonilureas II generation – glikvidona on the functional activity of drug Transporter glycoprotein-R. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium), 2016; 1: 98–103 (in Russian)).

15. Жигунова А.К. Применение уроантисептиков при лечении заболеваний мочевыделительной системы в период беременности. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2013; 1 (93). I/II: 103–109 (Zhigunova A.K. Using of uroantiseptics at treatment of system diseases during pregnancy. UKR. MEDICAL CHASOPIS, 2013; 1 (93). I/II: 103–109 (in Russian)).

Поступила 25 апреля 2016 г.

PHYTOTHERAPY: CURRENT ASPECTS

A.V. Shchulkin, MD; I.V. Chernykh, PhD; N.M. Popova, MD; E.N. Yakusheva, MD

Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russian Federation

SUMMARY

The paper considers the legal aspects of preclinical studies of the specific activity of drugs of natural origin and their toxicological studies in the Russian Federation, as well as the U.S. Food and Drug Administration guidelines for the registration of herbal medicines. It characterizes rules for registering dietary supplements in the Russian Federation. The problems of drug-drug interaction involving herbal agents and those of standardization of drugs of natural origin on the pharmaceutical market of the Russian Federation are given.

Key words: phytotherapy; medicinal plant drug; registration of herbal medicines; study of the specific activity of herbal medicines; toxicological studies of herbal medicines; dietary supplements.