

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЭНДОГЕННЫЕ ТОКСИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА

И.А. Самылина, докт. фарм. наук, член-корр. РАМН, профессор, В.М. Булаев, докт. мед. наук
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

E-mail: samylina@farm.mma.ru

Существующие отечественные и зарубежные материалы по безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные соединения, практически не унифицированы, что препятствует выработке «типовых» рекомендаций по снижению побочных эффектов и профилактике их развития.

Предлагается создать в Российской Федерации комиссию по мониторингу безопасности лекарственных растений для разработки конкретных предложений по внесению дополнений в соответствующие разделы инструкций по их применению.

Ключевые слова: лекарственные растения, безопасность, побочное действие.

Безопасность лекарственных растений (ЛР) обусловлена контаминантными (патогенные микроорганизмы, радионуклиды, токсичные металлы, пестициды) и эндогенным (способностью ряда биологически активных веществ, содержащихся в ЛР, при избытке их поступлении в организм оказывать нежелательные – токсичные эффекты) факторами. Что касается контаминантов, то установление предельно допустимых концентраций (ПДК) для каждого из них и обязательное для всех производителей лекарственного сырья (и фитопрепаратов на его основе) выполнение этих требований, зафиксированных в соответствующих нормативных документах, является гарантией устранения токсичности, связанной с этими контаминантами.

В то же время проблема безопасности ЛР, содержащих эндогенные токсичные соединения, разработана недостаточно. В настоящее время накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, характеризующий токсичный эффект конкретных биологически активных веществ, содержащихся в отдельных ЛР [1, 2, 5]. Однако эти данные не унифицированы и не сведены в какие-либо национальные или международные нормативные документы. Отсутствие унификации приводит к тому, что ЛР, запрещенные в одних странах, вследствие развития тяжелых побочных эффектов (аристолохия, перец опьяняющий, сассифрас и др.), применяются в других странах; в ряде отечественных и зарубежных справочников по ЛР нет указаний о потенциальной токсичности этих растений.

Проблема токсичности отдельных ЛР осложняется еще и тем, что индивидуальные токсичные вещества установлены для незначительного числа ЛР; дозировки и курс их применения существенно различаются в зависимости от страны и фирмы-производителя. Так, например, гепатотоксический эффект бурачника аптечного, мать-и-мачехи, окопника, посконника, крестовника, шлемника и некоторых других ЛР обусловлен наличием в них пирролизидиновых алкалоидов [2]. Очевидно, что определение ПДК для пирролизидиновых алкалоидов и введение этого стандарта в фармакопейные статьи на ЛР, содержащие эти алкалоиды, позволило бы снизить риск развития гепатотоксического эффекта.

Известно, что более 20 ЛР обладают антикоагулянтной активностью и вызывают кровотечения. Наиболее частой причиной развития антикоагулянтного эффекта являются кумарины. К ЛР, содержащим кумарины, относятся дягиль, анис, ферула, сельдерей, ромашка, одуванчик, пажитник, конский каштан, пассифлора и др. [2].

Особенно остро проблема безопасности касается тех ЛР, которые вызывают тяжелые (угрожающие жизни) побочные эффекты, или для которых экспериментально установлены канцерогенный, генотоксический, эмбриотоксический эффекты. Так, согласно имеющимся данным, айр обыкновенный (*Acorus calamus*), аристолохия (*Aristolochia franchi*), мать-и-мачеха (*Tussilago farfara*), окопник лекарственный (*Symphytum officinale*), центелла (*Centella asiatica*) – ЛР с потенциальным канцерогенным эффектом [1]. Однако до сих пор не разработаны критерии оценки риска при приеме этих ЛР. Хотя токсичные вещества этих растений установлены, но без определения их ПДК безопасность медицинского применения этих ЛР остается под вопросом.

Вместе с тем существуют единичные научно обоснованные решения оценки безопасности ЛР, содержащих вещества с потенциальной канцерогенной активностью. В начале 90-х годов в Германии фирмы, разработавшие фитопрепарат на основе экстракта листьев гинкго билоба, определили ПДК на содержа-

щиеся в экстракте гинкголиевые кислоты, которые способны оказывать канцерогенное и мутагенное действие [5]. В результате экспериментального изучения было установлено, что содержание гинкголиевых кислот в экстракте листьев гинкго билоба не должно превышать 5 ppm. Этот стандарт введен в 1994 г., принят большинством фирм-производителей и действует до настоящего времени.

Проблему безопасности ЛР, содержащих токсичные вещества, можно решить другим путем. В 1978 г. при Минздраве Германии была создана комиссия экспертов (Комиссия Е) с целью объективной оценки терапевтической эффективности и безопасности фитопрепаратов. В ее состав вошли ведущие специалисты различного профиля: фармацевты, фитотерапевты, химики, токсикологи, врачи. Комиссия Е рассмотрела материалы на 299 фитопрепаратов: 191 ЛР получили рекомендации к медицинскому применению по конкретным показаниям; 108 ЛР не получили таковых из-за отсутствия достоверных клинических данных и/или токсичности. Достоверные (по мнению Комиссии Е) клинические данные получают в результате плацебоконтролируемых исследований.

Из 108 ЛР, не рекомендованных к медицинскому применению 56, были отклонены вследствие токсичности. В табл. 1 приведены некоторые из 56 ЛР, вызывающих выраженные побочные эффекты.

Опубликованные материалы Комиссии Е сформированы как рекомендации, но в действительности они имеют нормативный характер. Например, наиболее авторитетные англоязычные справочники по ЛР приводят мнение Комиссии Е, когда речь идет о показаниях к применению и безопасности конкретного ЛР [4]. Особого внимания заслуживают предложения Комиссии Е по уменьшению продолжительности приема ЛР, содержащих токсические вещества. Предлагаемое снижение курса приема таких ЛР является по сути профилактикой потенциальных побочных эффектов. Комиссией Е составлен список более чем из 40 ЛР; часть из них приводится в табл. 2.

Предложения комиссии Е, касающиеся безопасности ЛР, особенно актуальны для Российской Федерации, где большинство ЛР отпускается в аптеках без рецепта. В многочисленных справочниках по ЛР по проблеме безопасности (описание возможных побочных эффектов, дозировки и продолжительности применения) недостаточно информации; потребитель не получает объективных данных о потенциальной токсичности ЛР. Например, в Государственном реестре ЛР (2006 г., т. II) приводятся инструкции по медицинскому применению ЛР, не рекомендованных Комиссией Е (аир болотный, багульник болотный, марена красильная, папоротник мужской) в связи с их токсичностью.

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОКСИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА, И ИХ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Растение	Токсичные вещества	Побочное действие
Бурачник (трава)	Пирролизидиновые алкалоиды	Гепатотоксическое действие
Барбарис обыкновенный (лист)	Берберин	В дозе свыше 500 мг оказывает нефротоксическое действие
Бasilik (трава)	Эстрагол	Канцерогенное и мутагенное
Бриония (корень)	Кукурбитацин	Нефротоксическое и абортфицирующее
Колоцинт (плоды)	Кукурбитацин	Нефротоксическое
Мать-и-мачеха (листья)	Пирролизидиновые алкалоиды	Гепатотоксическое
Живокость (цветки)	Терпеновые алкалоиды	Курареподобное действие; угнетает дыхание
Папоротник мужской (корень)	Флороглюциды	Сильное цитотоксическое действие, многочисленные побочные эффекты
Багульник (побеги)	Идол и палюстрол	Нефротоксическое и абортфицирующее
Полынь (трава)	Туйон	Нейротоксическое
Мускатник (семена)	Сафрол, масло семян	Вызывает галлюцинации; канцерогенное и мутагенное
Пульсатилла (трава)	Протоанемонин	Нефротоксическое
Белокопытник (листья)	Пирролизидиновые алкалоиды	Гепатотоксическое действие; в опытах на животных оказывает канцерогенный эффект
Рута (листья)	Фурукумарины	Фототоксическое, мутагенное и нефротоксическое
Крестовник (трава)	Пирролизидиновые алкалоиды	Гепатотоксическое
Пижма (цветки и трава)	Туйон	Нейротоксическое

Таблица 2

**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ПРИЕМА НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
(ПО РЕКОМЕНДАЦИИ КОМИССИИ Е)**

Растение	Продолжительность приема
Алоэ (листья)	Не более 1–2 нед без консультации врача
Цимицифуга (корневища)	Не более 6 мес
Мать-и-мачеха (листья)	Не более 4–6 нед в год
Окопник (трава, корни)	Не более 4–6 нед в год
Фенхель (плоды)	Не более 8 нед (внутри)
Женьшень (корни)	3 мес
Солодка (корни)	4–6 нед без консультации врача
Белокопытник (корни)	Не более 4–6 нед в год
Сенна (листья)	Не более 2 нед без консультации врача
Толочнянка (листья)	Не более 1 нед; 5 раз в год
Кайенский перец (плоды)	Наружно – не более 2 дней; интервал – 14 дней

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра информации о безопасности ЛР, зарегистрированных в Российской Федерации; ее гармонизации с международными стандартами, создания «типовых» инструкций по применению на конкретное ЛР.

Нам представляется, что такую объемную, многоплановую работу может выполнить независимая комиссия, аналогичная Комиссии Е. В российском варианте такая комиссия (ее условно можно назвать комиссией по мониторингу безопасности ЛР) должна состоять из ведущих специалистов по ЛР – фармацевтов, фитотерапевтов, токсикологов, врачей. Задача Комиссии – проанализировать всю имеющуюся информацию по безопасности ЛР и сформулировать свои рекомендации по каждому конкретному ЛР. Необходимо также обязать каждую фирму-производителя ЛР указывать в инструкции по их применению полный перечень побочных эффектов конкретного ЛР. При составлении таких рекомендаций необходимо обратить особое внимание на целесообразность приема ЛР в период беременности и лактации, а также детьми раннего возраста.

Помимо непосредственного токсического действия ЛС на организм человека, существует другая проблема, связанная с их применением. За последние годы появились многочисленные клинические данные, свидетельствующие о том, что некоторые ЛР могут повлиять на эффективность и безопасность синтетических лекарственных средств, принимаемых одновременно. Поэтому данные о взаимодействии ЛР с другими лекарственными средствами обязательно должны быть представлены в стандартной инструкции по применению ЛР.

Выводы

1. Согласно экспериментальным и клиническим данным, многие ЛР содержат эндогенные токсичные вещества, которые вызывают различные побочные эффекты.
2. Имеющиеся материалы по эндогенным токсичным веществам ЛР практически не унифицированы, что препятствует выработке типовых рекомендаций по снижению и профилактике риска развития побочных эффектов при использовании потенциально токсичных ЛР.
3. Предлагается создать межведомственную, постоянно действующую, комиссию по мониторингу безопасности ЛР, которая разработает рекомендации по унификации инструкций по применению ЛР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тутельян В.А., Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность и эффективность биологически активных веществ растительного происхождения. – М., 2007. – 316 с.
2. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal Medicines. A guide for healthcare professionals. – 2002, 2 edition. – P. 530.
3. Fuzzati N., Pace R., Villa F. A simple HPLC-UV method for the assay of ginkgolic acids in Ginkgo biloba extracts // Fitoterapia. – 2003. – Vol. 74. – P. 247–256.
4. PDR for Herbal Medicines. – 2004, 3 edition. – P. 988.
5. The complete German commission E monographs // Therapeutic guide to Herbal Medicines. – 1998. – P. 684.

SUMMARY

PROBLEMS IN THE SAFETY OF MEDICINAL PLANTS CONTAINING ENDOGENOUS TOXIC SUBSTANCES

Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences I.A. Samylina, PhD; V.M. Bulayev, MD
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The existing Russian and foreign data on the safety of medicinal plants containing endogenous toxic compounds are not virtually unified, which keeps from working out standard recommendations to reduce side effects and to prevent their development.

The authors propose to set up a medicinal plant safety monitoring commission in the Russian Federation in order to elaborate offers to make amendments in the relevant sections of instructions for their use.

Key words: medicinal plants, safety, side effect.