

Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты

О. А. Демидова, *В. В. Архипов, М. В. Журавлева, Т. В. Александрова, А. А. Александров

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

Резюме. Лекарственные растительные препараты широко представлены в общем ассортименте российского рынка лекарственных средств. Сложный комплекс биологически активных веществ, содержащихся в таких препаратах, определяет не только их терапевтическую эффективность, но и может стать причиной возникновения нежелательных реакций. Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях, причинах и особенностях их возникновения при применении лекарственных растительных препаратов. Показано, что гепатотоксическое и нефротоксическое действие биологически активных веществ таких препаратов требуют особого внимания, поскольку нарушения со стороны печени и почек могут сопровождаться развитием состояний, угрожающих жизни. Подробно рассмотрены нежелательные реакции со стороны печени, в том числе синдром синусоидальной обструкции, вызываемые токсичными биологически активными веществами из группы пирролизидиновых алкалоидов. Систематизированы данные о лекарственных препаратах растительного происхождения и токсичных биологически активных веществах, вызывающих острые и хронические формы повреждения почек. Проанализированы возможные клинически значимые взаимодействия, возникающие при совместном применении лекарственных растительных препаратов с другими лекарственными средствами вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Для повышения безопасности фармакотерапии необходимо продолжение исследований по сбору, систематизации и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных растительных препаратов в виде монотерапии и в сочетании с другими лекарственными препаратами.

Ключевые слова: лекарственный растительный препарат; нежелательные реакции; безопасность применения; пирролизидиновые алкалоиды; аристолохиевые кислоты; токсичность; лекарственные взаимодействия

Для цитирования: Демидова ОА, Архипов ВВ, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Александров АА. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):165–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>

***Контактное лицо:** Архипов Владимир Владимирович; arkhipov@expmed.ru

Safety of Herbal Medicines: Clinical and Pharmacological Aspects

O. A. Demidova, *V. V. Arkhipov, M. V. Zhuravleva, T. V. Alexandrova, A. A. Alexandrov

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

Abstract. Herbal medicines make up a large part of all medicinal products in the Russian market. Complex combinations of biologically active substances that are used as components in herbal medicines not only determine their therapeutic efficacy, but can also cause adverse reactions. The aim of this review was to analyse data on adverse effects of herbal medicines, and reasons and mechanisms behind their development. Special attention should be given to hepatotoxic and nephrotoxic effects of biologically active substances that are used as components in herbal medicines, because liver and kidney failure may lead to life-threatening conditions. The paper addresses hepatic adverse effects, including sinusoidal obstruction syndrome, caused by toxic biologically active substances of the pyrrolizidine alkaloids group. The paper summarises data on herbal medicines and toxic biologically active substances causing acute kidney injury and chronic kidney disease. It analyses potential clinically significant interactions that may occur during co-use of herbal and other types of medicines due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Further research involving collection, systematisation, and analysis of adverse effects of herbal medicines used alone or in combination with other medicinal products is needed to improve the safety of pharmacotherapy.

Key words: herbal medicine; adverse reactions; safe use; pyrrolizidine alkaloids; aristolochic acids; toxicity; drug interactions

For citation: Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Alexandrova TV, Alexandrov AA. Safety of herbal medicines: clinical and pharmacological aspects. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):165–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>

***Corresponding author:** Vladimir V. Arkhipov; arkhipov@expmed.ru

Применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в медицине обусловлено в первую очередь их высокой биологической активностью и комплексным воздействием на организм человека. ЛРП назначают для лечения и профилактики заболеваний различной этиологии, в периоды ремиссии, в комплексе лечебно-реабилитационных

мероприятий, а также в качестве средств для повышения адаптационных резервов здорового организма [1].

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» к ЛРП относят монокомпонентные или многокомпонентные (сборы)

препараты, произведенные или изготовленные из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) и реализуемые в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке. В Российской Федерации на ЛРП приходится 25% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств (ЛС) [2]. В странах Евросоюза ЛРП составляют 10% общего объема рынка ЛС, а в Японии и странах Юго-Восточной Азии — около 40% [3]. По прогнозам компании BVC Research & Consulting, мировой рынок ЛРП будет ежегодно увеличиваться на 6,6% и к 2020 г. его объем составит 35,4 млрд долларов [4].

В клинической практике в России используют ЛРП, прошедшие государственную регистрацию и включенные в Государственный реестр ЛС. Популярность препаратов этой группы в современной клинической практике обусловлена несколькими факторами: высокой эффективностью, широким спектром терапевтического действия, небольшим количеством противопоказаний, сравнительно низкой токсичностью и минимумом нежелательных реакций (НР), возможностью длительного применения, а также доступной ценой по сравнению с синтетическими ЛС и безрецептурным отпуском большинства ЛРП. Фитотерапию можно применять для лечения пациентов пожилого возраста и детей, в периоды беременности и лактации. Преимуществом ЛРП также является широкий ассортимент лекарственных форм как для внутреннего, так и для наружного применения [1].

Оценку безопасности фармакотерапии ЛРП проводят с помощью исследований по изучению острой, подострой и хронической токсичности на различных видах лабораторных животных. Изучают также возможные мутагенные, алергизирующие, иммунотоксические свойства, канцерогенность, репродуктивную и онтогенетическую токсичность препаратов¹.

Достоверная информация о безопасности ЛРП может быть получена только из всей совокупности имеющихся клинических данных (рандомизированные клинические исследования, пострегистрационные исследования, отчеты о случаях и схемы спонтанной отчетности), которые сгруппированы в систематических обзорах [5].

Цель работы — анализ информации о нежелательных реакциях, причинах и особенностях их возникновения при применении лекарственных растительных препаратов.

Общая характеристика нежелательных реакций при применении лекарственных растительных препаратов

Применение большинства ЛРП считается относительно безопасным, однако сложный комплекс биологически активных веществ (БАВ),

содержащихся в ЛРС, определяет не только терапевтическую эффективность препаратов, но и может стать причиной возникновения НР. Необходимо также учитывать возможный риск развития НР в результате взаимодействия БАВ ЛРП с синтетическими лекарственными препаратами (ЛП) при их совместном применении [6]. К другим причинам, приводящим к развитию НР при применении ЛРП, относят нарушения режима дозирования, длительности приема, возможную токсичность ЛРС и его загрязненность чужеродными потенциально токсичными веществами (пестицидами, токсичными металлами) [7].

НР, возникающие при применении ЛРП, относят к двум типам: реакции типа А, дозозависимые, фармакологически предсказуемые, и реакции типа В, которые развиваются медленно, не связаны с дозой и могут иметь тяжелые последствия [8].

Анализ научных публикаций показал, что при использовании ЛРП были отмечены случаи развития несерьезных и серьезных НР [9, 10]. Данные о клинических исследованиях безопасности применения ЛРП немногочисленны. Большинство НР выявляются методом спонтанных сообщений и при проведении пострегистрационных исследований [5].

В ходе анализа 50 систематических обзоров клинических случаев и исследований, проведенного P. Posadzki с соавт. с целью изучения НР при применении ЛРП, с минимальным риском методологических ошибок было выявлено 50 ЛР, при применении которых были отмечены НР разной степени тяжести. Из них 19 ЛР вызывали серьезные НР, например гепатит — алоэ вера (*Aloe vera* L., сем. *Asphodelaceae*) и сенна (*Senna* Mill., сем. *Fabaceae*), поражение печени — одуванчик обыкновенный (*Taraxacum officinale* L., сем. *Asteraceae*), омела белая (*Viscum album* L., сем. *Viscaceae*), сенна (*Senna* Mill.), рабдомиолиз и почечную недостаточность — мята перечная (*Mentha piperita* L., сем. *Lamiaceae*), поражение почек — каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L., сем. *Sapindaceae*), гиперкалиемию — омела белая (*V. album* L.), острое психотическое расстройство — красавка обыкновенная (*Atropa belladonna* L., сем. *Solanaceae*), цирроз печени и печеночную недостаточность — перец опьяняющий, или кава-кава (*Piper methysticum* G. Forst., сем. *Piperaceae*), перфорацию желудочно-кишечного тракта — сенна (*Senna* Mill.) [9]. При применении 31 ЛР были отмечены несерьезные НР: аллергические реакции, головная боль, головокружения, тошнота, рвота, потеря аппетита, сонливость, нарушения сна, мышечная слабость. НР наблюдали, например, при использовании таких широко известных ЛР, как зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L., сем. *Hypericaceae*), гинкго двулопастный

¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

(*Ginkgo biloba* L., сем. *Ginkgoaceae*), календула лекарственная (*Calendula officinalis* L., сем. *Asteraceae*), эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L., сем. *Asteraceae*), валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L., сем. *Valerianaceae*), шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L. сем. *Lamiaceae*), розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), куркума длинная (*Curcuma longa* L., сем. *Zingiberaceae*) [9].

В другом систематическом обзоре результатов исследований возникновения НР при применении ЛРП оценка причинно-следственных связей показала, что НР встречаются относительно редко. Они были выявлены для 39 ЛР из 66, и наибольшее число сообщений о НР было зарегистрировано для солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., сем. *Fabaceae*) — 12,2% от общего количества случаев. Наиболее частыми НР при применении препаратов солодки являлись гипокалиемия и артериальная гипертензия. Это обусловлено минералкортикоидной активностью, прежде всего глицирризиновой кислоты и ее производных, которые ингибируют фермент 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу в почках, что приводит к уменьшению превращения кортизола в кортизон [10].

В настоящее время накоплен большой экспериментальный и клинический материал, характеризующий токсические эффекты некоторых БАВ ЛР [11–13]. В связи с этим при оценке риска применения ЛРП необходимо учитывать возможность развития НР, обусловленных содержанием в составе ЛРП токсичных БАВ, особенно для пациентов групп риска — это лица пожилого возраста, дети, беременные женщины, пациенты с аллергией, повышенной чувствительностью и с сопутствующими заболеваниями в анамнезе.

Гепатотоксическое действие лекарственных растительных препаратов

ЛРП могут вызывать различные клинико-морфологические типы повреждений печени, включая состояния, угрожающие жизни. При применении ЛРП были отмечены как бессимптомное повышение уровней печеночных трансаминаз, так и острый и хронический гепатиты, цирроз печени, острый и хронический холангиты, макро- и микровезикулярный стеатоз, сосудистые поражения [14–16].

Данные систематического обзора, выполненного в Коре и включающего результаты 9 проспективных и 22 ретроспективных исследований, показали, что 1874 из 7511 выявленных случаев лекарственного поражения печени были обусловлены приемом ЛРП. Нарушения со стороны печени на фоне применения ЛРП в 78,8% случаев были

представлены гепатоцеллюлярным типом поражения, тогда как при применении синтетических ЛС этот тип встречался лишь в 56,7% случаев (уровень статистической значимости $p < 0,01$) [17].

При изучении этиологии лекарственного поражения печени в ходе ретроспективного исследования, проведенного в Китае, было проанализировано 25 927 случаев из 308 медицинских центров. В результате было установлено, что ЛРП являлись более частой причиной развития этих нарушений, чем синтетические ЛС (26,81%) [18].

Выявить гепатотоксичность ЛР и препаратов на их основе, а также идентифицировать токсический компонент в многокомпонентных ЛРП довольно сложно [19, 20]. Кроме того, существуют специфические риски, способствующие гепатотоксичности ЛРП: неправильная идентификация ЛР, загрязненность ЛРС токсичными соединениями, нарушение условий его хранения, неправильная маркировка конечного продукта [21]. Трудности в изучении токсических свойств ЛРП также связаны с различным содержанием БАВ в ЛР, которое может зависеть от места произрастания (тип почвы, климатические и погодные условия), условий сбора и хранения ЛРС [22].

Сведения о гепатотоксичности ЛРП в основном можно получить из публикаций об отдельных клинических случаях, сериях случаев, информации баз данных о НР, а также специализированных проспективных реестров, например американской Сети по изучению лекарственного поражения печени США (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN) и испанского Реестра пациентов с лекарственным поражением печени (Spanish DILI Registry) [23].

Самый высокий уровень доказательств гепатотоксичности (уровень А) характерен для ЛР, содержащие пирролизидиновые алкалоиды (ПА) (табл. 1).

ЛР, содержащие ПА, широко распространены в семействах бурачниковых и астровых. В некоторых европейских странах (Германия, Австрия, Польша), а также в Китае в последние 10 лет проводились исследования по определению содержания ПА в ЛРС и ЛРП [13, 26, 27]. Например, суммарное содержание токсичных ПА (сенкиркин и сенеционин) в листьях мать-и-мачехи обыкновенной (*Tussilago farfara* L., сем. *Asteraceae*), хорошо известного и официально разрешенного к применению на территории Российской Федерации вида ЛРС, по данным нескольких исследований, колебалось в широких пределах — от 0,06 до 1,04 мкг/г в пересчете на абсолютно сухое сырье [26].

Следует отметить, что ПА проявляют четкую дозозависимую гепатотоксичность, а основным типом повреждения печени является синдром синусоидальной обструкции, ранее называемый вено-окклюзионной болезнью, при котором

Таблица 1. Некоторые лекарственные растения, содержащие пирролизидиновые алкалоиды и оказывающие гепатотоксическое действие [24, 25]

Table 1. Some medicinal plants that contain pyrrolisidine alkaloids and have a hepatotoxic effect [24, 25]

Название лекарственного растения	Семейство	Тип повреждения печени
Алкана красильная (<i>Alkanna tinctoria</i> (L.) Tausch)	Бурачниковые <i>Boraginaceae</i>	Развитие синдрома синусоидальной обструкции, центролобулярного некроза, острой и хронической печеночной недостаточности, фиброза и цирроза печени
Бурачник лекарственный (<i>Borago officinalis</i> L.)		
Воловик лекарственный (<i>Anchusa officinale</i> L.)		
Гелиотроп древовидный (<i>Heliotropum arborescens</i> L.)		
Окопник лекарственный (<i>Symphytum officinale</i> L.)		
Крестовник, 6 видов (<i>Senecio</i> L.)	Астровые <i>Asteraceae</i>	
Мать-и-мачеха обыкновенная (<i>Tussilago farfara</i> L.)		

повреждаются преимущественно печеночные синусоидальные клетки. Синдром синусоидальной обструкции может привести к некрозу паренхимы, а в некоторых случаях — к развитию фиброза и даже цирроза печени. По данным на 2004 г., ПА явились причиной более 8000 случаев развития синдрома синусоидальной обструкции во всем мире, и в целом были одной из основных причин возникновения этого синдрома [28]. Непродолжительное воздействие высоких доз ПА (более 1 мкг/сут)² может вызвать острый синдром синусоидальной обструкции, а при длительном воздействии ПА может развиться хроническое повреждение печени [28–30].

Гепатотоксическое действие проявляют прежде всего 1,2-ненасыщенные ПА, которые метаболизируются в печени с образованием дегидропирролизидинов и дегидроретронецина. Эти реакционно-способные метаболиты могут связывать белки с образованием пирролл-белковых аддуктов, комплексов, которые вызывают повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также хромосомные и генные мутации. Основной мишенью метаболитов ПА являются синусоидальные клетки печени. Их набухание и повреждение под действием токсичных метаболитов препятствует синусоидальному кровотоку, вызывает кровоизлияние и в конечном итоге приводит к синусоидальной обструкции. Главную роль в мутагенности этих соединений играет активация метаболизма ПА печеночными цитохромами P450 (CYP450) [31].

Для контроля безопасности применения ЛРП, содержащих ПА, и предупреждения развития синдрома синусоидальной обструкции необходима разработка специфических методов количественного определения ПА в крови. J. Ruan с соавт. разработали новый специфический высокочувствительный аналитический метод с использованием ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (UHPLC/MS) для количественной оценки пирролл-белковых

аддуктов в крови пациентов и показали, что наличие этих комплексов может служить специфическим биомаркером токсического воздействия ПА на организм человека [32, 33].

ПА в ЛРП встречаются в виде свободных оснований и N-оксидов, которые восстанавливаются до свободных оснований в желудочно-кишечном тракте. В исследовании, проведенном M. Yang с соавт., была доказана гепатотоксичность N-оксидов ПА, которые также вызывают синдром синусоидальной обструкции печени. Кроме того, эти соединения имеют более высокую растворимость в воде, чем ПА. Поэтому риск повреждения печени при приеме жидких лекарственных форм ЛРП, одновременно содержащих оба вида соединений ПА, возрастает [34].

Комитет по растительным лекарственным средствам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2014 г. опубликовал заявление, в котором было рекомендовано снизить действующий предел потребления ПА 1,0 мкг/сут до уровня 0,35 мкг/сут и ограничить максимальную длительность приема препаратов, содержащих ПА, 14 сутками³. Основной подход к управлению рисками, связанными с присутствием токсичных ПА в ЛРП, должен быть направлен на обеспечение снижения содержания этих соединений. Поэтому необходимо контролировать содержание токсичных ПА как в исходном ЛРС, так и в ЛРП. Принимая во внимание возникающие у производителей трудности с осуществлением мер по снижению содержания ПА в ЛРП (необходимость обеспечения контроля содержания ПА в исходном ЛРС и процедур аналитического тестирования с целью достижения уровня ПА в соответствии с согласованным ограничением, что требует специального технологического оснащения), HMPC EMA установил переходный период, указанные нормы предела суточного потребления ПА должны вступить в силу 31 мая 2021 г.

² Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). EMA/HMPC/893108/2011. EMA; 2014.

³ Там же.

Таблица 2. Некоторые лекарственные растения, оказывающие гепатотоксическое действие [9, 35]

Table 2. Some hepatotoxic medicinal plants [9, 35]

Название лекарственного растения	Семейство	Тип повреждения печени
Чистотел большой (<i>Chelidonium majus</i> L.)	Маковые <i>Papaveraceae</i>	Хронический гепатит, холангит, острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит
Перец опьяняющий (кава-кава) (<i>Piper methysticum</i> G. Forst.)	Перечные <i>Piperaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит, острая печеночная недостаточность, хронический гепатит
Дубровник обыкновенный (<i>Teucrium chamaedrys</i> L.)	Яснотковые <i>Lamiaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит, острая печеночная недостаточность
Омела белая (<i>Viscum album</i> L.)	Омеловые <i>Viscaceae</i>	Острый и хронический гепатит
Шлемник бокоцветный (<i>Scutellaria lateriflora</i> L.)	Яснотковые <i>Lamiaceae</i>	Острый и хронический гепатит
Сенна александрийская (<i>Senna alexandrina</i> Mill.)	Бобовые <i>Fabaceae</i>	Острый гепатоцеллюлярный гепатит, острый холестатический гепатит

Гепатотоксичность ЛРП может быть связана с содержанием в ЛРС других групп БАВ. Потенциально гепатотоксичными считают дубровник обыкновенный (*Teucrium chamaedrys* L.), чистотел большой (*Chelidonium majus* L.), перец опьяняющий, или кава-кава (*P. methysticum* G. Forst.). Достаточный уровень доказательств гепатотоксичности имеется для омелы белой (*V. album* L.), сенны александрийской (*Senna alexandrina* Mill.), шлемника бокоцветного (*Scutellaria lateriflora* L.) (табл. 2).

Повреждение печени ассоциируют с различными группами БАВ этих ЛР. По данным литературы, основными гепатотоксичными БАВ чистотела большого (*Ch. majus* L.) являются изохинолиновые алкалоиды (сангвинарин, коптисин и хелеритрин) [36, 37]. Гепатотоксическое действие препаратов перца опьяняющего (*P. methysticum* G. Forst.) связывают с угнетением кавалактонами активности цитохрома P450, уменьшением содержания глутатиона в печени и угнетением активности циклооксигеназы [38]. Развитие гепатита при применении препаратов дубровника обыкновенного (*T. chamaedrys* L.) происходит под влиянием гепатотоксичных дитерпенов ряда неоклеродана, таких как теукрин, биоактивация которых изоферментами цитохрома P450 приводит к образованию реакционно-способных метаболитов [39, 40].

Сообщалось о повреждениях печени, связанных с приемом корневищ с корнями валерианы лекарственной (*V. officinalis* L.). У пациентов, принимавших ЛРП, содержащие валериану, были описаны случаи развития острого гепатита [41, 42]. Повышенный риск гепатотоксичности при применении валерианы показан в исследовании методом случай-контроль (отношение шансов 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–27,3) [43].

Данные научной литературы, касающиеся гепатотоксического действия валерианы лекарственной, немногочисленны, но наблюдаемый риск свидетельствует о необходимости дальнейших исследований безопасности этого ЛР.

Одним из биомаркеров поражения печени, вызванного ЛРП, является оксид азота (NO). Y. Wu с соавт. был разработан ратиометрический оптико-акустический нанозонд на основе конъюгированного полимера для оценки *in vivo* повреждений печени в результате применения ЛРП путем обнаружения NO в печени. ЛРП в печени подвергаются ферментативной биотрансформации, в процессе которой генерируются активные формы кислорода и активные формы азота, в том числе NO. Эти соединения могут вызвать развитие внутрипеченочного оксидативного/нитрозативного стресса, который способствует инициации и прогрессированию повреждения печени. Установлено, что визуализация с помощью мультиспектральной оптико-акустической томографической системы позволяет обнаружить повышение уровня NO в печени и точно определить локализацию повреждения [44].

Нарушения со стороны печени, вызванные применением ЛРП, как правило, развиваются медленно, с проявлением клинических симптомов в период от 1 недели до 1 месяца (в отдельных случаях — даже до 6,5 месяцев), а для таких ЛР, как кава-кава (*P. methysticum* G. Forst.), латентный период может составлять от 1 недели до двух лет [45–47]. При применении ЛРП, в состав которых входят ЛР с потенциальным гепатотоксическим действием, необходимо обязательно проводить динамический клинико-лабораторный контроль уровней в крови печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и щелочной фосфатазы [35].

Нефротоксическое действие лекарственных растительных препаратов

В результате воздействия БАВ ЛРП на почки могут развиваться острый и хронический интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз, почечный некроз, нефролитиаз и злокачественные новообразования. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также у находящихся на диализе и реципиентов почечного трансплантата риск применения ЛРП может превышать потенциальную пользу, ожидаемую от терапии [48]. Частота и распространенность нефропатии, вызванная применением ЛРП, неизвестна [49].

В 1991 г. в Бельгии появились сообщения о случаях нефропатии у женщин, длительно принимавших китайские фитопрепараты для снижения веса. У пациенток наблюдался быстро прогрессирующий интерстициальный фиброз почек, и в половине случаев потребовались проведение гемодиализа или трансплантация почки. Впоследствии у некоторых пациенток развилась уротелиальная опухоль верхних отделов мочевого тракта [50]. Позднее аналогичные случаи, связанные с применением китайских трав, были зарегистрированы в разных странах [50, 51]. Установлено, что причиной повреждающего действия на почки были токсичные аристаролохиевые кислоты (АК), содержащиеся в экстракте кирказона фанчи (*Aristolochia fangchi* L., сем. *Aristolochiaceae*). Результаты проведенных исследований подтвердили, что ЛР, содержащие АК, оказывают нефротоксическое, мутагенное и канцерогенное виды действия. Вызываемое АК повреждение почек получило название аристаролохиевая нефропатия (нефропатия, вызванная аристаролохиевой кислотой). Основным фактором, определяющим тяжесть повреждения почек, являлось количество АК в ЛРП [50, 52]. Применение ЛРП, содержащих АК, запрещено в большинстве стран мира, однако случаи аристаролохиевой нефропатии регулярно регистрируются в различных странах [51].

Патогенез развития интерстициального фиброза почек, индуцированного длительным приемом АК, изучается и в настоящее время. Непосредственное токсическое воздействие АК на клетки проксимальных почечных канальцев сопровождается формированием АК-ДНК-аддуктов, уменьшением экспрессии мегалина и стойким ингибированием эндцитоза. Образуя аддукты, АК разрушают ДНК, что приводит к мутации и потере функции в гене-супрессоре опухоли *TP53* (подавляет опухолевую трансформацию клеток) и в онкогенах *FGFR3* и *H-RAS*. В результате этого возможно развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности и злокачественных

новообразований мочевыделительной системы. ДНК-аддукты сохраняются в коре почек в течение длительного времени и могут служить биомаркерами воздействия АК [53].

При дальнейшем изучении патогенеза развития нефропатии было высказано предположение, что АК помимо влияния на ДНК могут модифицировать цитоплазматическую РНК. Е.М.К. Leung с соавт. впервые описали, что под действием АК как *in vitro*, так и *in vivo* образуются РНК-аддукты. Было обнаружено, что АК модифицируют гуанозин в большей степени, чем аденозин. Это позволило предположить, что основной мишенью для АК является гуанозин, и аддукты гуанозина усиливают нефротоксичность и канцерогенность индуцированной АК [54].

В 2012 г. Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) классифицировало АК как канцероген для человека (группа 1), оказывающий гено-токсическое действие⁴.

В Китае до настоящего времени разрешены к применению ЛРП, содержащие АК. В Государственную фармакопею Китая включены три вида ЛРС с низким содержанием АК: *Radix Aristolochiae fangchi*, *Herba Aristolochiae* и *Herba Asari*. В частных фармакопейных статьях на эти виды ЛРС отмечено, что необходимо соблюдать осторожность при их назначении детям и пожилым пациентам, а беременным женщинам и пациентам с заболеваниями почек они противопоказаны⁵. Несмотря на то, что эти виды имеют низкое содержание АК, безопасность их применения остается спорной. Для контроля токсичности ЛРП, содержащих АК, необходимо дальнейшее изучение содержания АК в сырье и определение его токсичных доз.

Помимо АК прямым нефротоксическим действием обладают некоторые флавоноиды. Y.-Y. Li с соавт. изучали токсикологические эффекты пяти бифлавоноидов из экстракта листьев гинкго двулопастного (*G. biloba* L.) *in vitro* и *in vivo*. При исследовании на цитотоксичность *in vitro* было показано, что все пять бифлавоноидов дозозависимо снижали жизнеспособность эпителиальных клеток почечных канальцев человека. В экспериментах *in vivo* бифлавоноиды вызывали острое повреждение почек, а основные патологические поражения были преимущественно в почечных канальцах, клубочках и интерстиции. Таким образом, результаты, полученные как *in vitro* так и *in vivo*, свидетельствуют о потенциальной нефротоксичности бифлавоноидов гинкго двулопастного [55].

Потенциальную опасность представляет ряд ЛР, повреждающее действие на почки которых

⁴ IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. List of Classifications. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>

⁵ Pharmacopoeia of The People's Republic of China. Vol. I. Chinese Pharmacopoeia Commission; 2015.

связано с токсичными веществами различных групп: ледол в побегах багульника болотного (*Ledum palustre* L., сем. *Ericaceae*), берберин в плодах барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L., сем. *Berberidaceae*), протоанемонин в траве прострела обыкновенного (*Pulsatilla vulgaris* Mill., сем. *Ranunculaceae*). Сборы ЛР могут содержать несколько потенциально токсичных компонентов. Например, побеги багульника болотного (ледол) и листья мать-и-мачехи (ПА) входят в состав отхаркивающего сбора. Опасность применения сборов связана с тем, что токсичные вещества, содержащиеся в ЛРС, могут накапливаться в организме, а их токсический эффект может развиваться медленно. Очевидно, что для повышения безопасности применения ЛРП нужно контролировать содержание в них токсичных БАВ [24].

Применение некоторых ЛРП, влияющих на гомеостаз организма человека, также может стать причиной поражения почек. Известно, что препараты солодки голой (*G. glabra* L.) вызывают синдром первичного гиперальдостеронизма (гипернатриемия, гипокалиемия, сопровождающиеся гипертензией и отеками) [10]. В научной литературе имеются описания случаев, когда тяжелая гипокалиемия на фоне длительного приема препаратов солодки приводила к развитию рабдомиолиза и острому повреждению почек [56, 57]. После прекращения приема ЛРП и проведения симптоматической терапии состояние нормализовалось в течение 2 недель [57].

В научной литературе описан клинический случай развития хронического токсического тубулоинтерстициального нефрита при длительном применении отваров и настоев репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria* L., сем. *Rosaceae*). Нефротоксическое действие репешка обыкновенного связывали с активностью содержащихся в нем в большом количестве гликозидов кумарина и их производных. Морфологическое исследование почечных тканей при этом позволило выявить признаки тубулопатии с резко выраженной гидрорической дистрофией эпителия почечных канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция [58].

Клинически значимые лекарственные взаимодействия, возникающие при совместном применении ЛС, могут быть еще одним фактором риска развития нефротоксичности. Наблюдались отдельные случаи поражения почек у пациентов, получавших иммунодепрессанты (такролимус, азатиоприн и циклоспорин) в сочетании с такими ЛРП, как экстракты куркумы длинной (*C. longa* L.), болдо (*Peumus boldus* Molina) и настой ромашки лекарственной (*Matricaria chamomilla* L., сем. *Asteraceae*) [59–61]. Индуцированное циклоsporином поражение почек было описано

у реципиентов органов и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Циклоспорин вступал в реакцию с белками семейства иммунофилинов, ингибируя опосредованную кальциевыми ионами активацию Т-лимфоцитов. Повышение уровня кальциевых ионов в плазме у пациентов индуцировало вазоконстрикцию и высвобождение эндотелина-1 (мощного вазоконстриктора), снижало выработку NO и увеличивало экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ [62]. БАВ куркумы, ромашки, помело, имбиря, кориандра и других специй ингибировали изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, тем самым снижая элиминацию циклоспорина и других иммунодепрессантов. Это способствовало увеличению концентрации препаратов в плазме крови и повышению их нефротоксичности [61, 63, 64].

Главным фактором безопасного применения ЛРП является строгое соблюдение режима дозирования и длительности их применения. При использовании ЛРП, в состав которых входят ЛР с потенциальным нефротоксическим действием, необходимо обязательно проводить мониторинг клинико-лабораторных показателей (уровни креатинина, мочевой кислоты, азота мочевины в крови). Пациентам с заболеваниями почек применение таких ЛРП не рекомендуется.

Потенциальный риск совместного применения растительных и синтетических лекарственных препаратов

В клинической практике врач часто назначает пациенту несколько ЛС, что обусловлено наличием коморбидных заболеваний, а также недостаточной эффективностью монотерапии. ЛРП нередко принимают совместно с синтетическими ЛП различных фармакологических групп, в результате чего эффективность и безопасность фармакотерапии может изменяться. Повышение риска развития НР возможно в результате фармакокинетических и/или фармакодинамических взаимодействий с участием специфических транспортеров (P-гликопротеин) и ферментов системы цитохрома P450. Кроме того, в настоящее время все более очевидной становится роль переносчиков органических анионов и катионов, а также прегнанового X-рецептора [65, 66].

Фармакокинетические взаимодействия могут происходить на уровне всасывания, распределения, биотрансформации и выведения ЛС, в то время как фармакодинамические включают синергические или антагонистические фармакологические эффекты [67, 68]. Основное место занимает фармакокинетическое взаимодействие, включающее влияние БАВ ЛРП на систему цитохрома P450, участвующего в метаболизме практически всех ЛС, которое осуществляется по двум

Таблица 3. Лекарственные растения, биологически активные вещества которых являются ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (по данным Е.В. Ших с соавт. [6])

Table 3. Medicinal plants that contain biologically active substances which inhibit or induce cytochrome P450 isoenzymes (according to E.V. Shikh et al. [6])

Название лекарственного растения	Ингибируемые изоферменты цитохрома P450	Название лекарственного растения	Индукцируемые изоферменты цитохрома P450
Бузина черная (<i>Sambucus nigra</i> L.)	CYP3A4	Дягиль лекарственный (<i>Angelica officinalis</i> Moench.)	CYP2D6, CYP3A4
Дудник даурский (<i>Angelica daurica</i> (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.), Дудник китайский (<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels)	CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19	Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2 (у женщин)
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i> L.)	CYP2C9, CYP3A4	Камелия китайская (чай) (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze)	CYP3A4 (в печени)
Ромашка аптечная (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	CYP3A4	Пуэрария лопатная (<i>Pueraria lobata</i> Willd.)	CYP1A1, CYP1A2
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	CYP3A4	Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2E1, CYP3A4
Черемуха поздняя (<i>Prunus serotina</i> Ehrh.)	CYP3A4	Стахитарфета кайенская (<i>Stachytarpheta cayennensis</i> L.)	CYP2B1, CYP2B6
Чеснок посевной (<i>Allium sativum</i> L.)	CYP2E1	Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus</i> L.)	CYP2B1, CYP2B6
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senicosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim.)	CYP3A4	Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis</i> L.)	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4
Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i> L.)	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)	Эхинацея пурпурная (<i>Echinacea purpurea</i> L.)	CYP3A4 (в печени)

направлениям — индукция и ингибирование ферментов биотрансформации (табл. 3).

Взаимодействие между ЛРП и синтетическими ЛП активно изучается. ЛР-ингибиторы изоферментов системы цитохрома P450 при применении с ЛС-субстратами этих изоферментов могут повышать их концентрацию в плазме крови и, следовательно, увеличивать риск возникновения НР. ЛР, индуцирующие определенные изоферменты цитохрома P450, могут снижать концентрацию ЛС-субстратов этих ферментов при одновременном применении и уменьшать их терапевтическую эффективность.

Имеются сообщения о клинически значимых взаимодействиях, а также клинические исследования, посвященные влиянию ЛРП на фармакокинетику и фармакодинамику синтетических ЛС. С. Gorski и соавт. показали способность БАВ эхинацеи пурпурной (*E. purpurea* L.) ингибировать CYP1A2 в печени и CYP3A4 в стенке кишечника. Эти свойства могут иметь клиническое значение при совместном применении ЛРП на основе эхинацеи с ЛС-субстратами этих изоферментов (например, теофиллином, кофеином, мидазоламом, фенитоином) [69]. Эхинацея пурпурная при

применении в комбинации с этопозидом усиливала его миелосупрессивный эффект, ингибируя активность CYP3A4, что стало причиной нейтропении и тромбоцитопении [70].

Нежелательные взаимодействия наблюдались также между противоопухолевым препаратом трабектедином и БАВ рябины черноплодной (*Aronia melanocarpa* Michx.). Описан случай трабектедин-индуцированного рабдомиолиза вследствие снижения активности CYP3A4 из-за ежедневного употребления пациентом экстракта рябины черноплодной [71]. Эту НР связывают с присутствием в плодах растения соединений полифенольной природы (кверцетина и антоцианов), которые, как показано в исследованиях *in vitro*, выражено ингибируют активность CYP3A4 в печени [72].

В другом клиническом случае применение экстракта зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) в сочетании с клозапином привело к значительному снижению концентрации клозапина в плазме крови (с 0,46–0,57 до 0,19 мг/л), поскольку БАВ экстракта зверобоя индуцировали ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме клозапина. После прекращения приема экстракта зверобоя концентрация клозапина в крови

восстановилась до нормальных значений в течение месяца [73].

БАВ солодки голой (*G. glabra* L.) угнетают активность *CYP3A4* и *CYP1A2*, что может вызвать повышение концентрации ЛС-субстратов *CYP3A4* (антагонисты кальция, статины, антигистаминные ЛС) и *CYP1A2* (кофеин, теofilлин) в плазме крови [6].

В перекрестном фармакокинетическом исследовании К. Hussaarts с соавт. было изучено влияние куркумина (1200 мг 3 раза/сут), применяемого в сочетании с природным усилителем биодоступности пиперином (10 мг 3 раза/сут) и без него на фармакокинетику противоопухолевого препарата тамоксифена (20–30 мг/сут) у 17 пациенток с раком молочной железы. Показано, что при применении тамоксифена с куркумином происходит уменьшение площади под фармакокинетической кривой зависимости концентрации действующего вещества в плазме крови от времени (*AUC*) и снижение концентрации эндоксифена (активный метаболит тамоксифена) в плазме крови на 7,7% (95% ДИ: от –15,4 до 0,7%; $p = 0,07$), а при применении тамоксифена с куркумином и пиперином — на 12,4% (95% ДИ: от –21,9 до –1,9%; $p = 0,02$) по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Следовательно, совместное назначение куркумина (с пиперином и без него) и тамоксифена может снизить уровень эндоксифена в плазме крови ниже порога эффективности [74].

С. Muellers с соавт. изучали влияние экстракта травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) с различным содержанием гиперфорина (одно из основных действующих веществ) на степень индукции ферментов цитохрома P450. 42 здоровых добровольца, рандомизированных в шесть параллельных групп, получали экстракты зверобоя с различным содержанием гиперфорина и препарат группы бензодиазепинов мидазолам в дозе 7,5 мг однократно. Было показано, что гиперфорин дозозависимо индуцировал активность *CYP3A4*. Так, применение гиперфорина в суточной дозе 41 мг в составе экстракта зверобоя снижало биодоступность мидазолама на 79,4%, в дозе 12 мг/сут — на 47,9%, в дозе 0,13 мг/сут — на 21,1%, а в дозе 0,06 мг/сут — только на 11%. Степень уменьшения *AUC* мидазолама при этом выраженно коррелировала с увеличением дозы гиперфорина (коэффициент корреляции $r = -0,765$, $p < 0,001$) [75].

В других работах также было показано, что клинически значимые лекарственные взаимодействия между синтетическими ЛС и препаратами на основе зверобоя продырявленного наблюдались только при применении экстрактов, содержащих гиперфорин в суточной дозе выше 3 мг [76–78]. Результаты клинических исследований свидетельствовали, что применение экстрактов зверобоя продырявленного

с низким содержанием гиперфорина совместно с алпразоломом и толбутамидом (субстрат *CYP3A4*), диоксином (субстрат Р-гликопротеина) и циклоспорином (субстрат *CYP3A4*) не влияло на фармакокинетические параметры этих препаратов [77, 78]. Таким образом, чтобы избежать возникновения клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий между ЛРП зверобоя и синтетическими ЛС, необходимо ограничить суточную дозу гиперфорина.

Исследование с участием 18 здоровых добровольцев с различными генотипами *CYP2C19* показало значительное снижение концентрации омепразола в плазме крови при совместном применении с гинкго двулопастным (*G. biloba* L.) по сравнению с контрольной группой. Авторами установлено, что ЛРП на основе гинкго двулопастного вызывали гидроксилирование омепразола в зависимости от генотипа *CYP2C19* пациента и одновременно уменьшали почечный клиренс его метаболита 5-гидроксиомепразола [79].

Риск развития НР при совместном применении ЛРП и синтетических ЛС зависит от следующих факторов: возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний (особенно печени и почек), фармакологическая группа применяемых синтетических ЛС, наличие полипрагмазии (приема пациентами более одного ЛС совместно с одним или несколькими ЛРП) [80]. Наибольший риск возникновения НР, в том числе серьезных, существует при применении ЛРП с ЛС следующих фармакологических групп: пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, иммунодепрессанты, пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ВИЧ-протеиназы и другие противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, цитостатики, противосудорожные ЛС, антидепрессанты и нейролептики [24].

Например, при совместном применении антикоагулянта варфарина с препаратами чеснока посевного (*Allium sativum* L.), обладающими антиагрегантным действием, возможно увеличение риска возникновения кровотечений [81]. Применение препаратов гинкго двулопастного (*G. biloba* L.) в сочетании с пероральными антикоагулянтами (аценокумарол, варфарин) и антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) увеличивает риск развития кровотечений, а в комбинации с тиазидовыми диуретиками способствует повышению артериального давления [82]. Одновременное применение экстракта травы зверобоя продырявленного (*H. perforatum* L.) и иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, микофеноловая кислота) увеличивает риск отторжения трансплантата за счет снижения концентрации иммунодепрессантов в сыворотке крови ниже терапевтических значений, а при использовании

этого ЛРП с антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) описаны случаи развития маниакальной симптоматики и усугубления течения серотонинового синдрома [24, 83].

В Справочнике по ботанической безопасности Американской ассоциации по растительным препаратам (American Herbal Products Association, АНРА) особое внимание уделено фармакокинетическим взаимодействиям ЛС⁶. В руководстве приведены научные данные и классификация ЛРП с точки зрения безопасности их совместного применения с другими ЛС. Важно отметить, что только относительно небольшой процент широко используемых ЛРП противопоказан для использования в комбинации с ЛС при применении в стандартных дозах, что основано на подтвержденных случаях и клинических исследованиях.

Таким образом, при совместном использовании ЛРП и синтетических ЛП врачи должны учитывать потенциальный риск возникновения клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всем мире широко применяют ЛРП в качестве основных, дополнительных и/или альтернативных средств для лечения и профилактики различных заболеваний. Проведенный анализ научной литературы показал, что ЛРП могут вызывать НР, в том числе серьезные. При оценке безопасности применения ЛРП необходимо учитывать риски, связанные с их составом: содержание токсичных БАВ в ЛРС, возможность контаминации ЛР пестицидами, токсичными металлами и др.

Особого внимания требуют гепатотоксическое и нефротоксическое виды действия ЛРП. Нарушения со стороны печени и почек могут сопровождаться развитием состояний, угрожающих жизни. Поэтому при длительной терапии ЛРП следует проводить клинико-лабораторный контроль уровней аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, креатинина, мочевины в крови. Пациентам с уже имеющимися нарушениями функций этих органов не следует назначать ЛРП, содержащие БАВ с высокой вероятностью развития токсического действия (ПА, АК, ледол, берберин). Совместное применение ЛРП и синтетических ЛП может приводить к возникновению клинически значимых нежелательных лекарственных взаимодействий, также провоцируя развитие НР и снижая эффективность проводимой терапии.

Необходимо систематизировать информацию о НР, возникающих при приеме ЛРП в виде

монотерапии и в сочетании с другими ЛП, путем сбора и анализа данных спонтанных сообщений, клинических случаев (в том числе о впервые выявленных лекарственных взаимодействиях) и размещения полученной информации на специализированных информационных ресурсах, в базах данных НР, а также внесения ее в соответствующий раздел инструкции по медицинскому применению ЛП. Врачи и пациенты должны иметь возможность обращаться к специализированным постоянно обновляемым информационным ресурсам для получения новейшей информации о безопасности применения ЛРП, что позволит повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

Вклад авторов. *О. А. Демидова* — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *В. В. Архипов* — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *М. В. Журавлева* — критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Т. В. Александрова* — сбор, анализ данных научной литературы, написание текста статьи; *А. А. Александров* — сбор и систематизация данных научной литературы, участие в разработке дизайна исследования.

Authors' contributions. *Olga A. Demidova*—collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; *Vladimir V. Arkhipov*—writing and revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Marina V. Zhuravleva*—revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Tatiana V. Alexandrova*—collection and analysis of literature data, writing of the paper; *Alexey A. Alexandrov*—collection and systematisation of literature data, participation in the elaboration of the study design.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. М. В. Журавлева и В. В. Архипов являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva and Vladimir V. Arkhipov are members of the Editorial Board of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

⁶ Gardner Z, McGuffin M. American herbal products associations botanical safety handbook. 2nd Edition. New York: CPC Press; 2013.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганапольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskii VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for phytopreparations use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
- Бойко НН, Бондарев АВ, Жилиякова ЕТ, Писарев ДИ, Новиков ОО. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–8. [Boyko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, Pisarev DI, Novikov OO. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>
- Мионов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):52–6. [Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current approaches to standartization of herbal substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(2):52–6 (In Russ.)]
- Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;4(21):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and Registration of Medicines*. 2017;4(21):276–80 (In Russ.)]
- Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52. [Shih EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. The interaction of biologically active substances of medicinal herbal preparations with other pharmacotherapeutic agents. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.)]
- Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постоюк НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(1):35–9. [Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(1):35–9 (In Russ.)]
- De Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(1):1–17. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.03.005>
- Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med*. 2013;13(1):7–12. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-7>
- Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(4):578–92. <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>
- Самылина ИА, Булаев ВМ. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. *Фармация*. 2009;(3):6–8. [Samylyina IA, Bulaev VM. Safety concerns for medicinal plants containing endogenous toxic substances. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2009;(3):6–8 (In Russ.)]
- Крепкова ЛВ, Бортникова ВВ, Сокольская ТА. Некоторые аспекты токсикологического изучения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9):256–8. [Krepkova LV, Bortnikova VV, Sokolskaya TA. Some aspects of the toxicological study of medical products based on herbal raw materials. *Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research*. 2013;(9):256–8 (In Russ.)]
- Nedelcheva A, Kostova N, Sidjimov A. Pyrrolizide alkaloids in *Tussilago farfara* from Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015;29(S1):S1–S7. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1047149>
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014;(4):177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
- Calitz C, du Plessis L, Gouws C, Steyn D, Steenekamp J, Muller C, Hamman S. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(10):1551–65. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1064110>
- Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65(1):363–73. <https://doi.org/10.1002/hep.28813>
- Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019;233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
- Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230–41.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):172–93. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375958>
- Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015;6:72. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00072>
- Larrey D. Complementary and alternative medicine hepatotoxicity. In: Andrade RJ, ed. *Hepatotoxicity*. Permayner publications; 2007. P. 125–135.
- Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: a new step with development of specific biomarkers. *J Hepatology*. 2011;54(4):599–601. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.003>
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3–17. <https://doi.org/10.1111/apt.12109>
- Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. [Bulaev VM, Shih EV, Sychev DA. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Practical medicine; 2013 (In Russ.)]
- He S, Zhang C, Zhou P, Zhang X, Ye T, Wang R, et al. Herb induced liver injury: phylogenetic relationship, structure-toxicity relationship and herb-ingredient network analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3633. <https://doi.org/10.3390/ijms20153633>
- Adamczak A, Opala B, Gryszyńska A, Buchwald W. Content of pyrrolizide alkaloids in the leaves of coltsfoot (*Tussilago farfara* L.) in Poland. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 2013;82(4):289–93. <https://doi.org/10.5586/asbp.2013.028>
- Serment OC, Olaru OT, Gutu CM, Nitulescu GM, Ilie M, Negres S, et al. Toxicity of plant extracts containing pyrrolizide alkaloids using alternative invertebrate models. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):7757–63. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8795>
- Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine alkaloids — genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab Rev*. 2004;36(1):1–55. <https://doi.org/10.1081/dmr-120028426>
- Dai N, Yu YC, Ren TH, Wu JG, Jiang Y, Shen LG, Zhang J. Gynura root induces hepatic veno-occlusive disease: a case

- report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1628–31.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1628>
30. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):11–25.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02742.x>
 31. Yang MB, Ruan JQ, Fu PP, Lin G. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloids in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: firm evidence for the reactive metabolites mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2016;243:119–26.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.09.011>
 32. Ruan J, Gao H, Li N, Xue J, Chen J, Ke C, et al. Blood pyrrole-protein adducts—a biomarker of pyrrolizidine alkaloid-induced liver injury in humans. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33(4):404–21.
<https://doi.org/10.1080/10590501.2015.1096882>
 33. Gao H, Ruan J, Chen J, Li N, Ke CQ, Ye Y, et al. Blood pyrrole-protein adducts as a diagnostic and prognostic index in pyrrolizidine alkaloid-hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4861–8.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S87858>
 34. Yang M, Ruan J, Gao H, Li N, Ma J, Xue J, et al. First evidence of pyrrolizidine alkaloid N-oxide-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in humans. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):3913–25.
<https://doi.org/10.1007/s00204-017-2013-y>
 35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
 36. Gao L, Schmitz HJ, Merz KH, Schrenk D. Characterization of the cytotoxicity of selected Chelidonium alkaloids in rat hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2019;311:91–7.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.04.031>
 37. Wu C, Wang Y, Xu M, Liu Y, Di X. Intracellular accumulation as an cytotoxicity to screen hepatotoxic components of Chelidonium majus L. by LC–MS/MS. *Molecules*. 2019;24(13):2410.
<https://doi.org/10.3390/molecules24132410>
 38. Zhou P, Gross S, Liu JH, Yu BY, Feng LL, Nolte J, et al. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *FASEB J*. 2010;24(12):4722–32. <https://doi.org/10.1096/fj.10.163311>
 39. Haouzi D, Lekhal M, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, Robin MA, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2000;32(2):303–11.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2000.9034>
 40. Rader JI, Delmonte P, Trucksess MW. Recent studies on selected botanical dietary supplement ingredients. *Anal Bioanal Chem*. 2007;389(1):27–35. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1254-7>
 41. Choen DL, Toro YD. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(8):961–2.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180500348>
 42. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumpoumaris A, Eugenidis N. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009;10(8):935.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.009>
 43. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Sarganas G, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):988–99. <https://doi.org/10.1111/bcp.12565>
 44. Wu Y, Sun L, Zeng F, Wu S. A conjugated-polymer-based ratiometric nanoprobe for evaluating in vivo hepatotoxicity induced by herbal medicine via MSOT imaging. *Photoacoustics*. 2019;13:6–17. <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2018.11.002>
 45. Ma X, Peng JH, Hu YY. Chinese herbal medicine-induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(3):170–5.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00009>
 46. Chau TN, Cheung WI, Ngan T, Lin J, Lee KWS, Poon WT, et al. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and the Roussel Uclaf Causality assessment Method (RUCAM). *Clin Toxicol*. 2011;49(1):34–9.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2010.537662>
 47. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann K. Kava hepatotoxicity: a clinical cases and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(12):1182–93.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283036768>
 48. Bagins CI, Derag G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):1–11.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.02.009>
 49. Jain A, Olivero JJ. Herbal nephropathy. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(3):228–30.
 50. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acids as a probable human cancer in herbal remedies: a review. *Mutagenesis*. 2002;17(4):265–77. <https://doi.org/10.1093/mutage/17.4.265>
 51. Jadot I, Declèves AE, Nortier J, Caron N. Declèves an integrated view of Aristolochic acid nephropathy: update of the literature. *In J Mol Sci*. 2017;18(2):297.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020297>
 52. Stiborová M, Hudeček J, Frei E, Schmeiser HH. Contribution of biotransformation enzymes to the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions, difficult answers. *Interdisc Toxicol*. 2008;1(1):8–12.
<https://doi.org/10.2478/v10102-010-0023-1>
 53. Sun M, Zhang J, Zheng C, Liu Y, Lin F, Xu F, Chen C. Analysis of potential risk factors for cancer incidence in patients with aristolochic acid nephropathy from Wenzhou, China. *Renal Failure*. 2015;37(2):209–13. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.990347>
 54. Leung EMK, Chan W. Comparison of DNA and RNA adduct formation: significantly higher levels of RNA than DNA modifications in the internal organs of aristolochic acid-dosed rats. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(2):248–55.
<https://doi.org/10.1021/tx500423m>
 55. Li YY, Lu XY, Wang QQ, Zhang YD, Zhang JB, Fan XH. Potential hepatic and renal biflavonoids from Ginkgo biloba. *Chin J Nat Med*. 2019;17(9):672–81.
[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30081-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30081-0)
 56. Liew ZH, Lee KG. Licorice-induced severe hypokalaemic rhabdomyolysis with acute kidney injury. *Ann Acad Med Singapore*. 2017;46(9):354–5.
 57. Yase H, Foh T, Mizuno Y, Harada E. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern Med*. 2007;46(9):575–8.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6316>
 58. Батушин ММ, Садовничая НА, Руденко ЛИ, Повилайтите ПЭ. Клинический случай нефропатии, обусловленной применением Репешка обыкновенного (Agrimonia eupatoria). *Вестник Урологии*. 2013;(3):30–8. [Batyushin MM, Sadovnichaya NA, Rudenko LI, Povilaitite PE. Clinical case of nephropathy caused by the reception of the Agrimonia eupatoria. *Vestnik Urologii = Urology Herald*. 2013;(3):30–8 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2013-0-3-30-38>
 59. Nayeri A, Wu S, Adams E, Tanner C, Meshmans S, Saini I, Reid W. Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity secondary to turmeric intake: a case report. *Transplant Proc*. 2017;49(1):198–200.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.11.029>
 60. Carbajal R, Yisfalem A, Pradhan N, Baumstein D, Chaudhari A. Case report: boldo (Peumus boldus) and tacrolimus interaction in a renal transplant patient. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2400–2.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.01.021>
 61. Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2554–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi003>
 62. Burdman EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):465–76.
[https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00090-1)
 63. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(2):242–7.
<https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-105>
 64. Zhang W, Lim LY. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transplant and CYP3A4-mediated metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(7):1283–90.
<https://doi.org/10.1124/dmd.107.019737>
 65. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab*. 2012;13(5):640–51.
<https://doi.org/10.2174/1389200211209050640>

66. Cho HJ, Yoon IS. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome P450 and P-glycoprotein. *Evid Based Complement Altern Med.* 2015;2015:736431. <https://doi.org/10.1155/2015/736431>
67. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez K. Potential drug-drug and herb-drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *J Oncol Pract.* 2017;13(17):e613–e622. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.020859>
68. Грибакина ОГ, Колыванов ГБ, Литвин АА, Виглинская АО, Жердев ВП. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016;(1):21–32. [Gribakina AO, Kolyvanov GB, Litvin AA, Viglinskaya AO, Zherdev VP. pharmacokinetic interaction of drugs, the metabolisable cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2016;(1):21–32 (In Russ.)]
69. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(1):89–100. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.09.013>
70. Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):90–5. <https://doi.org/10.3109/19390211.2012.682643>
71. Strippoli S, Lorusso V, Albano A, Guida M. Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:199. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-199>
72. Braunlich M, Christensen H, Johannesen S, Slimestad R, Wangenstein H, Malterud KE, Barsett H. In vitro inhibition of cytochrome P4503A4 by *Aronia melanocarpa* constituents. *Planta Med.* 2013;79(2):137–41. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328055>
73. Van Strater ACP, Bogers JPAM. Interaction of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(2):121–4. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834e8afd>
74. Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Hoop EO, van Harten LJ, Berghuis S, van Alphen RJ. Impact of curcumin (with or without piperine) on the pharmacokinetics of tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2019;11(3):403. <https://doi.org/10.3390/cancers11030403>
75. Muellers SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klamnt S, Mundkowsky RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(1):29–36. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0061-3>
76. Muellers SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowsky RF, Uehleke B, Klamnt S, Sievers H, et al. No clinically relevant CYP3A4 induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):81–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0554-y>
77. Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Dauer S, Henneicke-von Zepelin HH, et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide and digoxin by treatment with a low-hyperforin St. John's wort extract. *Planta Med.* 2005;71(4):331–7. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864099>
78. Mai I, Bauer S, Perloff E, Johne A, Uehleke B, Frank B, et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St. John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(4):330–40. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.07.004>
79. Yin OQP, Tomlinson B, Wayne MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004;14(12):841–50. <https://doi.org/10.1097/00008571-200412000-00007>
80. Moses GM, McGuire TM. Drug interactions with complementary medicines. *Aust Prescr.* 2010;33(6):177–80. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2010.084>
81. Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia.* 2002;57(9):889–99. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02781.x>
82. Diamond BJ, Baley MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms and safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(1):73–83. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.12.006>
83. Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):819–22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg002>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор. *Vladimir V. Arkhipov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Александров Алексей Александрович. *Alexey A. Alexandrov*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>

Статья поступила 04.06.2020

После доработки 31.07.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 4 June 2020

Revised 31 July 2020

Accepted for publication 11 December 2020