

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Ших Е.В., Булаев В.М., Демидова О.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Приводятся данные о применении препаратов на основе лекарственных растений в Российской Федерации, Европе и США. Рассматриваются вопросы безопасности и нежелательных побочных реакций ряда лекарственных растений. Рассматриваются основные группы экзогенных (токсичные металлы, пестициды) и эндогенных токсичных веществ, содержащихся в лекарственных растениях. Приводятся предельно допустимые концентрации наиболее часто определяемых в лекарственных растениях эндогенных токсических веществ (пирролизидиновые алкалоиды, гликолевые кислоты, азарон и другие). Обоснована необходимость повышения требований к нормативным документам, характеризующим безопасность лекарственных растений.

Ключевые слова: безопасность лекарственных растений, токсичные тяжелые металлы, пестициды, эндогенные токсичные вещества лекарственных растений, предельно допустимые концентрации токсичных компонентов, повышение требований к безопасности лекарственных растений, нормативная документация на лекарственные растения.

Библиографическое описание: Ших Е.В., Булаев В.М., Демидова О.А. Проблемы оценки безопасности лекарственных растений. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 23–29.

THE SAFETY ASSESSMENT OF MEDICINAL PLANTS

Shikh E.V., Bulayev V.M., Demidova O.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary: The problems of safety evaluation of medicinal plants formulations in the Russian Federation, Europe and USA are presented. Safety issues of medicinal plants, as well as the adverse reactions of some herbal medicines are discussed. The main groups of exogenous (toxic metals, pesticides) and endogenous toxic substances of medicinal plants are represented. The maximum allowable concentrations of endogenous toxic substances (pyrrolizidine alkaloids, glycolic acid, azaron and other) most often defined in medicinal plants are given. The authors substantiate the necessity of tightening of the requirements for normative documents, which ensure the safety of medicinal plants.

Key words: the safety of medicinal plants, toxic heavy metals, pesticides, endogenous toxic substances of medicinal plants, maximum allowable concentrations of toxic components, increasing security requirements of medicinal plants, normative documentation on medicinal plants.

Bibliographic description: Shikh EV, Bulayev VM, Demidova OA. The safety assessment of medicinal plants. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 23–29.

К лекарственным растениям (ЛР) относятся дикорастущие и культивируемые растения, применяемые для профилактики и лечения болезней человека и животных.

В настоящее время в научной и народной медицине используется около 20 тысяч видов ЛР.

Использование ЛР осуществляется, как правило, после их экспериментального изучения и клинического исследования; их при-

менение регулируется специальными нормативными документами, утвержденными государственными органами [1].

О масштабах потребления препаратов ЛР можно судить по объему заготовок лекарственного растительного сырья, которого только в Российской Федерации (РФ) ежегодно заготавливается около 25 тысяч тонн [1].

За последние годы отмечается существенный рост потребления ЛР и препара-

тов на их основе. Этот рост обусловлен несколькими факторами: безрецептурная продажа препаратов ЛР, часто более доступная цена (по сравнению с синтетическими ЛС), использованием ЛР в составе биологически активных добавок (БАД), распространенным среди населения мнением о безопасности препаратов ЛР.

Существуют статистические данные о распространенности применения ЛР и препаратов на их основе в ЕС и США.

Масштабы продажи препаратов ЛР в странах ЕС в 1995 г. [2] представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные о наиболее продаваемых в Германии в 1996 г. препаратах ЛР; оценка в млн долл. [3].

Таблица 1. Объемы продаж препаратов лекарственных растений в странах ЕС

Страна	Продажи (в млн долл.)	% от продаж ГЛС	Затраты на одного жителя (в долл.)
Германия	3,500	50	42,9
Франция	1,800	25,7	31,2
Италия	700	10	12,2
Великобритания	400	5,7	6,9
Испания	300	4,3	7,6
Нидерланды	150	1,4	6,4
Другие страны	130	2,9	4,5

Таблица 2. Объемы продаж препаратов лекарственных растений в Германии

Наиболее продаваемые ЛР в Германии	Продажи (в млн долл.)	Наиболее продаваемые ЛР в Германии	Продажи (в млн долл.)
Гинкго	212	Крапива	20
Зверобой	71	Плющ	19
Конский каштан	51	Расторопша	16,8
Боярышник	29	Эхинацея	10,7
Пальма сабаль	24,4	Прутняк	7,9

Имеются также данные о частоте применения препаратов ЛР при некоторых заболеваниях в Германии в 1997 г. [2].

Наиболее часто препараты ЛР использовались для лечения переохлаждения («простуды») – 66%; головной боли – 25%; повы-

шенной возбудимости центральной нервной системы – 21%; бронхитов – 15%; заболеваний кожи – 12%.

Данные о наиболее продаваемых препаратах ЛР в США в 1998 г. (млн долл.) представлены в табл. 3 [3].

Таблица 3. Объемы продаж препаратов лекарственных растений в США

Наиболее продаваемые ЛР в США	Продажи (в млн долл.)	Наиболее продаваемые ЛР в США	Продажи (в млн долл.)
Гинкго	151	Пальма сабаль	32
Зверобой	140	Клюква	10
Женьшень	96	Валериана	8,6
Чеснок	84	Черника	6,4
Эхинацея	70	Расторопша	5

Опубликованы данные о применении препаратов ЛР взрослым населением США в 2002 г. (4). Анализ потребления препаратов ЛР в США показал, что 38 млн взрослых американцев (почти 19% населения США) применяют препараты ЛР. Наиболее ча-

сто применяемыми ЛР оказались: эхинацея, женьшень, гинкго, чеснок, зверобой.

Наиболее часто препараты ЛР применялись для лечения «простудных» заболеваний; их принимали 29,7% американцев. При заболеваниях желудка и кишечника препа-

раты ЛР использовали 10,6% больных; при артритах и подагре – 8%; при тревоге и депрессии – 5,5% больных. Только 30% больных консультировались с врачом по поводу применения препаратов ЛР [4].

Наряду с определенными «преимуществами» (безрецептурная продажа, доступная цена) препараты ЛР имеют существенные «недостатки», связанные со стандартами их качества, безопасности и терапевтической эффективности [4, 5].

В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала доклады в которых был проведен анализ требований регуляторных органов 50 стран к качеству препаратов ЛР. Оказалось, что существуют значительные различия в требованиях регуляторных органов разных стран в оценке качества, безопасности и эффективности препаратов ЛР [2, 6, 7]. Эти различия касались как аналитических показателей препаратов ЛР (стандартизация, содержание контаминантов), так и оценки их терапевтической эффективности и способов продажи ЛР.

Например, в Германии и Франции препараты гинкго и зверобоя отпускаются по рецепту; но в ряде других стран препараты этих ЛР входят в состав БАД.

В настоящее время накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, характеризующий токсичность конкретных биологически активных веществ, содержащихся в ЛР. Однако эти данные не унифицированы и не сведены в какие-либо национальные или международные нормативные документы [8].

Имеются отдельные заключения Европейского комитета по препаратам из ЛР с оценкой токсичности веществ в некоторых ЛР. Однако правовой статус таких заключений не определен [9].

Особенно остро проблема безопасности касается тех ЛР, которые вызывают тяжелые (угрожающие жизни) нежелательные реакции или для которых экспериментально установлены канцерогенный, мутагенный, эмбриотоксический эффекты. Так, согласно имеющимся данным аир обыкновенный (*Acorus calamus*), аристолохия (*Aristolochia franchi*), мать-и-мачеха (*Tussilago farfara*), окопник лекарственный (*Symphytum officinale*), центелла (*Centella asiatica*) являются ЛР с потенциальным канцерогенным эффектом (9). Однако критерии оценки риска при использовании этих ЛР не разработаны. Хотя токсичные вещества этих ЛР установлены, но без определения их предельно допустимых концентраций (ПДК), введения этих показателей в нормативные документы (фармакопейная статья или аналитиче-

ский паспорт) вопросы безопасности медицинского применения этих ЛР остаются нерешенными.

Существуют единичные научно обоснованные решения оценки безопасности ЛР, содержащих вещества с потенциальной канцерогенной активностью. В начале 90-х годов в Германии фирмы, разрабатывавшие фитопрепарат на основе экстракта листьев гинкго билоба, определили ПДК на содержащиеся в экстракте гинкголиевые кислоты, которые способны оказывать канцерогенное, мутагенное, эмбриотоксичное и иммунотоксическое действие [10].

В результате экспериментального исследования было установлено, что содержание гинкголиевых кислот в экстракте листьев гинкго билоба не должно превышать 5 ppm. Этот стандарт введен в Европейскую Фармакопею и Фармакопею США; он принят большинством фирм, производящих экстракт и действует до настоящего времени.

В 1978 г. при Минздраве Германии была создана комиссия экспертов (Комиссия Е) с целью объективной оценки терапевтической эффективности и безопасности ЛР. В состав комиссии вошли ведущие специалисты различного профиля: фармацевты, фитотоксикологи, химики, токсикологи, врачи. Комиссия Е рассмотрела материалы на 299 фитопрепаратов: 191 ЛР были рекомендованы к медицинскому применению по конкретным показаниям; 108 ЛР не были рекомендованы из-за отсутствия достоверных клинических данных и/или данных о токсичности (достоверными, по мнению Комиссии Е, считаются данные, полученные в результате placebo контролируемых клинических исследований).

Из 108 ЛР, не рекомендованных к медицинскому применению, 50 ЛР были отклонены вследствие их токсичности. В таблице 4 приведены некоторые из 50 ЛР, вызывающих выраженные токсичные эффекты, а также вызывающие их эндогенные токсичные вещества.

Для ряда токсичных веществ ЛР установлены ПДК, изучены механизмы их токсического действия. Введены ограничения по применению ряда ЛР, при изготовлении некоторых пищевых продуктов и напитков.

Например в ЕС применение в качестве ароматизатора корней дягиля (*Angelica archangelica*) лимитируется в зависимости от содержания в нем кумарина и фуранокумарина; в пищевых продуктах и напитках нормируется количество β-азарона (не более 0,1 мг/кг), содержащегося в аире (*Acorus calamus*); ограничено содержание туйона, содержащегося в шалфее (*Salvia of-*

ficinalis) до 0,5 мг/кг в пищевых продуктах [11].

В РФ санитарными правилами установлены ПДК в пищевых продуктах и напитках 13 токсичных веществ, содержащихся в экстрактах ЛР. Так ПДК для алоина составляет 0,1 мг/кг; берберина – 0,1 мг/кг; кумарина – 2 мг/кг; пулегона – 25 мг/кг; сафрولا – 0,1 мг/кг.

Вышеуказанные ограничения не привели к стандартизации содержания токсичных веществ в ЛР и лекарственных препаратах на их основе, хотя имеется необ-

ходимая информация о большинстве токсичных соединений ЛР. Например, детально изучена самая большая группа токсичных веществ ЛР – пирролизидиновые алкалоиды, которая включает около 100 токсичных соединений [12]. Некоторые из ЛР, содержащих пирролизидиновые алкалоиды не рекомендованы для медицинского применения в связи с их выраженным гепатотоксичным действием у человека и канцерогенным и мутагенным эффектом у животных: окопник (*Symphytum officinale*), крестовник (*Senecio aureus*) и др. [12].

Таблица 4. Токсичные вещества в лекарственных растениях

Название ЛР (рус., лат.); часть ЛР	Токсичное вещество	Токсичный эффект
Аир болотный (<i>Acorus calamus</i>); корневище	β-азарон	канцерогенность, мутагенность (у животных)
Анис обыкновенный (<i>Anisum vulgare</i>); плоды	анисатин	нейротоксичность
Багульник болотный (<i>Ledum palustre</i>); побеги	ледол, палюстрол	нефротоксичность
Базилик обыкновенный (<i>Ocimum basilicum</i>); трава	эстрагол	канцерогенность, мутагенность (у животных)
Барбарис обыкновенный (<i>Berberis vulgaris</i>); плоды	берберин	нефротоксичность
Белокопытник гибридный (<i>Petasites hybridus</i>); листья	пирролизидиновые алкалоиды	гепатотоксичность, канцерогенность (у животных)
Бриония белая (<i>Brionia alba</i>); корень	кукурбитацин	нефротоксичность, геморрагическая диарея
Бурачник аптечный (<i>Borago officinalis</i>); трава	пирролизидиновые алкалоиды	гепатотоксичность, канцерогенность (у животных)
Колоцинт обыкновенный (<i>Citrullus colocynthis</i>); плоды	кукурбитацин	нефротоксичность, геморрагическая диарея
Мать-и-мачеха (<i>Tussilago farfara</i>); листья	пирролизидиновые алкалоиды	гепатотоксичность, канцерогенность (у животных)
Мускатник душистый (<i>Myristica fragrans</i>); семена	сафрол	нейротоксичность
Папоротник мужской (<i>Dryopteris felix mas</i>); корневище	филицин	кардиотоксичность, нейротоксичность
Петрушка кудрявая (<i>Petroselinum crispum</i>)	апиол	аритмии, нейротоксичность
Полынь горькая (<i>Artemisia absinthium</i>); трава	туйон	нейротоксичность
Прострел обыкновенный (<i>Pulsatilla vulgaris</i>); трава	протоанемон	нефротоксичность
Рута душистая (<i>Ruta graveolens</i>); листья	фуранокумарины	нефротоксичность, гепатотоксичность

В отношении популярной в РФ мать-и-мачехи (*Tussilago farfara*), которая содержит пирролизидиновые алкалоиды, рекомендации Комиссии Е сводятся к следующему: не рекомендуется использование корней и цветков мать-и-мачехи; возможно использование листьев мать-и-мачехи при условии, что суточное потребление пирролизидиновых алкалоидов не превышает 100

мкг; курс приема листьев мать-и-мачехи не должен превышать 4-6 недель в год [12].

Современные англоязычные справочники по ЛР содержат достаточно полную информацию о нежелательных реакциях (НР), связанных с применением ЛР [2, 11, 13, 14].

Судя по литературным данным наиболее часто ЛР вызывают аллергические реакции (около 50 ЛР). Достаточно распространенной

НР ЛР является их способность оказывать раздражающее действие на слизистые ЖКТ и кожные покровы; описано более 40 ЛР с такими НР [11].

Часто развитие НР ЛР связано с передозировкой их действующего начала. Например, повышение АД, нарушение засыпания, возбуждение ЦНС при применении ЛР со стимулирующим типом действия. Такого типа НР развиваются достаточно быстро, имеют характерную клиническую картину и не представляют опасности для здоровья больных.

Вместе с тем ряд ЛР вызывают НР, которые развиваются медленно (в течение нескольких недель) и не имеют в процессе своего развития выраженной симптоматики.

Подавляющее число потребителей препаратов ЛР не представляют, что за последние 20–30 лет проблема безопасности ЛР приобрела глобальный характер вследствие резкого увеличения количества контаминантов в окружающей среде, прежде всего пестицидов и токсичных металлов. Для повышения безопасности препаратов ЛР в Фармакопее ЕС, США и ряда других стран введены ПДК на токсичные металлы (свинец, кадмий, ртуть, мышьяк) и наиболее токсичные пестициды.

В нашей стране контроль за содержанием токсичных металлов и пестицидов проводит санитарно-эпидемиологическая служба, которая осуществляет мониторинг за их содержанием в почве, воде, пищевых продуктах, овощах, фруктах и БАД. Требования санитарной службы (по показателям ПДК) соответствуют, а в ряде случаев превышают требования Европейской Фармакопеи. В то же время контроль за содержанием пестицидов в ЛР и лекарственных препаратах на их основе в РФ не проводится. В Государственном реестре лекарственных средств 2008 года зарегистрировано 115 ЛР, 99 сборов, а также препараты на их основе (настойки, бальзамы, эликсиры, сиропы, экстракты). Потенциальная опасность этих препаратов для потребителя не регулируется какими-либо нормативными актами.

Потенциальную опасность представляют также ряд ЛР, содержащих эндогенные токсичные вещества. Эти ЛР часто входят в состав сборов. Например, в брошюре с описанием 150 сборов для лечения различных заболеваний, изданной в 2007 году, представлено значительное количество ЛР, содержащих потенциально токсичные вещества, которые хорошо изучены и для которых установлены ПДК (β -азарон, туйон, пулегон, пирролизидиновые алкалоиды и др.) [15]. Некоторые сборы содержат 2 потенциально токсичных вещества. Например, ба-

гульник болотный (содержит ледол) и мать-и-мачеху (содержит пирролизидиновые алкалоиды); некоторые сборы содержат 3 потенциально токсичных ЛР: полынь (туйон), аир болотный (β -азарон), мята перечная (пулегон).

Указанные токсичные вещества нормируются в БАД, содержащих потенциально токсичные ЛР. В сборах эти токсичные вещества не определяются. Таким образом, потребитель в сборе может получить помимо пестицидов и токсичных металлов и эндогенные токсичные вещества. Опасность заключается еще и в том, что большинство этих веществ накапливаются в организме, а их токсический эффект развивается медленно.

Очевидно, что для устранения потенциальной опасности пестицидов, токсичных металлов и эндогенных токсичных веществ необходимо ввести контроль за их содержанием в лечебных фитопрепаратах (так, как это предусмотрено санитарно — эпидемиологическими правилами и нормативами (СанПиНом) для БАД, содержащих ЛР).

Актуальность проблемы безопасности ЛР можно рассмотреть на примере одной из групп эндогенных токсических соединений — кумаринов. Традиционно кумарины используются в качестве ароматизатора для пищи и алкогольных напитков. В 1954 году в США применение кумарина в качестве ароматизатора было запрещено на основе экспериментальных данных о гепатотоксичности кумарина, а также его канцерогенном и мутагенном действии у животных.

В 1964 году кумарины были запрещены в Великобритании. Основанием для такого решения явились экспериментальные данные о способности кумарина вызывать доброкачественные и злокачественные опухоли в печени, почках и легких животных [16].

В справочнике по ЛР [11] приводится список из 24 ЛР, содержащих кумарины.

Из приведенного списка в России часто используются вахта, дягиль, конский каштан, лабазник, одуванчик, пажитник, пасифлора, ромашка, солодка. Содержание кумарина в экстрактах этих растений по требованиям СанПиНа не должно превышать установленную для кумарина ПДК — 2 мг/кг.

За последние 20 лет появилась масса публикаций о взаимодействии ЛР и ЛС, которое часто приводит к изменению эффективности ЛС, а в ряде случаев к развитию НР.

Использование современных методов количественного анализа действующих начал ЛР позволит значительно изменить показатели стандартизации в отечественной Государственной Фармакопее и, таким об-

разом, существенно повысить качество отечественных препаратов ЛР.

Для повышения качества препаратов ЛР целесообразно также ввести запрет на регистрацию в РФ новых отечественных и зарубежных фитопрепаратов, не имеющих в фармакопейных статьях методов количественного определения действующего начала.

Впервые проведенная Комиссией Е в Германии оценка безопасности и эффективности 299 ЛР показала, что 108 ЛР не соответствуют современным критериям безопасности и эффективности. Из этих 108 не рекомендованных для медицинского применения ЛР более 30 (аир, аконит, амми зубная, багульник болотный, белокопытник, девясил, дудник, душица, папоротник мужской и т.д.) включены в Государственном реестре лекарственных средств, а в справочниках по ЛР таких нерекомендованных препаратов еще больше.

При оценке безопасности ряда ЛР необходимо учитывать развитие отсроченных НР, которые развиваются в течение нескольких недель. Такие НР характерны для ЛР, обладающих гормональной активностью (более 20 ЛР); ЛР, вызывающих нарушение менструального цикла (более 30 ЛР); ЛР, влияющих на свертывающую систему крови (более 20 ЛР с антикоагулянтной активностью и 4 ЛР со свойствами коагулянтов) [11].

Учитывая выраженность проявлений НР указанных ЛР Комиссия Е предложила ввести фиксированный по продолжительности курс приема таких ЛР. (Всего в этом списке представлено более 40 ЛР).

Комиссия Е, например, не рекомендует использовать листья алоэ более 2 недель без консультации врача; листья (цветки) мать-

и-мачехи не более 4-6 недель в год; корни женьшеня не более 3 месяцев; корни солодки – 4-6 недель без консультации врача; листья толокнянки – не более 1 недели, 5 раз в год и т.д.

Проблема безопасности ЛР имеет большое практическое значение, так как препараты ЛР в РФ составляют до 30% аптечного ассортимента и продаются как правило без рецепта. Большинство потребителей препаратов ЛР не консультируются с врачом о безопасности и эффективности этих препаратов.

Проблема безопасности препаратов ЛР в значительной степени может быть решена на информационном уровне (в инструкциях по применению препаратов ЛР). В настоящее время аналогичные по составу препараты ЛР, выпускаемые различными производителями существенно различаются в полноте информации о потенциальных НР.

В связи с этим, в инструкциях по применению препаратов ЛР, разрешенных в РФ для медицинского применения необходимо унифицировать разделы, отражающие безопасность препарата; указать все установленные НР препарата, подробно описать противопоказания к применению и взаимодействие с ЛС.

Особенно это касается сборов, в инструкциях которых практически никогда не указываются НР; отсутствует информация о возможном применении с другими ЛС.

В инструкциях по применению препаратов ЛР должны быть указаны те показания, которые основаны на клинических данных, полученных с использованием критериев доказательной медицины (плацебо контролируемые или сравнительные клинические исследования).

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев Г.П. Лекарственные растения. БРЭ, т.17, с.193-196.
2. The complete German commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. 1998, p.17; p.21.
3. Herbal Medicine. Expanded commission E monographs. 2000, p.475-477.
4. Kennedy J. Herbal and supplement use in the US adult population. Clinical Therap., 2005, v.27, p.1847-1858
5. Holder S. Regulatory aspects of herbal medicine: a global view. Regulatory Review., 2001, v.4, p.13-17.
6. Quality control of medicinal plant materials. WHO, 1998.
7. Regulatory situation of herbal medicines-a worldwide review WHO, 1998, p.1-45.
8. Самылина И.А., Булаев В.М. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. Фармация, 2009, №3, с.6-8.
9. Тутельян В.А., Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность и эффективность биологически активных веществ растительного происхождения. 2007.
10. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность и эффективность лекарственных растений. 2013.
11. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal medicines, 2002, 2 ed.
12. Roder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. Pharmazie, 1995, v.50, p.83-98.
13. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) monographs. 2003.
14. Physicians Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines, 2004.
15. Рыженко В.И. Сборы лекарственных растений, 2007.

16. Lake B. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assesement. Food. Chem. Toxicol., 1999, v.37, p.423-452.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра Клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор

Булаев Валерий Михайлович. Ведущий научный сотрудник Центра Клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра Клинической фармакологии, к-т. фарм. наук

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ших Евгения Валерьевна, chih@mail.ru

Статья поступила 23.01.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Shikh EV. Leading researcher of the Center for Clinical pharmacology. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Bulayev VM. Leading researcher of the Center for Clinical pharmacology. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Demidova OA. Researcher of the Center for Clinical pharmacology. Candidat of Pharm. Sciences.

Принята к печати 29.01.2015 г.