

РИСК РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОЛОЧНОГО ЧЕРТОПОЛОХА (РАСТОРОПШИ)

А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева

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

Статья поступила 18.11.2015 г. Принята к печати 25.11.2015 г.

Резюме: Молочный чертополох (Расторопша пятнистая) является широко используемым растительным препаратом, который обладает относительно низким риском развития лекарственных взаимодействий. Вместе с тем, в литературе имеются указания о возможном влиянии препаратов расторопши на активность микросомальных ферментов и р-гликопротеина. Противоречивость данных обусловлена различиями протоколов исследований. Наличие в базах данных описаний случаев лекарственного взаимодействия с участием расторопши предполагает возможное клинически значимое влияние на активность ферментов цитохрома P450.

Ключевые слова: силибинин, силимарин, взаимодействия, цитохром P450.

Библиографическое описание: Казаков АС, Затолочина КЭ, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО. Риск развития лекарственных взаимодействий при применении молочного чертополоха (расторопши). Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 33–37.

Молочный чертополох (син.: *Milk thistle*, *Расторопша пятнистая*, *Silybum marianum*) является лекарственным травяным растением, которое широко распространено и используется в Западной и Центральной Европе, южных районах России и Украины, Западной Сибири, а также в Америке, Азии, Шотландии [1].

Экстракт расторопши пятнистой является одной из наиболее часто используемых фармацевтических субстанций в мире.

В США экстракты расторопши занимают шестое место в общем объеме продаж [2].

Лечебные свойства этого растения известны очень давно: древние римляне употребляли расторопшу для лечения заболеваний печени, в Европе ее экстракт использовали при гепатите и циррозе печени, а в Индии она применялась в гомеопатической и народной медицине.

Особую популярность и широкое применение чертополох молочный (расторопша пятнистая) получил в 1968 г., после исследования ее биохимического состава в Мюнхенском институте фармацевтики [1].

Было показано, что основными действующими веществами расторопши являются флавоноиды и флавонолигнаны (силибинин

А и В, силикристин, силидианин). Кроме того, в ней содержатся алкалоиды, сапонины, жирное масло (до 25%), белки, витамин К, смолы, тирамин, гистамин, а также макро- и микроэлементы (цинк, селен, медь), полиненасыщенные жирные кислоты — всего около 200 компонентов, из-за чего она входит в состав очень многих комплексных пищевых добавок.

Экстракт флавоноидов и флавонолигнанов расторопши в совокупности называются силимарин [3].

В медицине применяется масло расторопши, отжимаемое из семян, спиртовой и водный экстракты расторопши, фиточай на основе плодов расторопши, сироп расторопши [4].

Выпускаемые препараты, содержащие экстракт расторопши, продаются под торговыми наименованиями «Легалон», «Карсил», «Силибор», «Гепабене», «Гепасил», «Бонджигар», «Здравушка» и др.

Молочный чертополох оказывает гепатопротекторное, противоопухолевое и противовоспалительное действие.

Препараты расторопши пятнистой улучшают образование и выведение желчи, могут применяться при лечении болезней печени (гепатита, цирроза, токсических поражений),

селезенки, при желчных камнях, желтухе, хроническом кашле и других заболеваниях [1].

В Соединенных Штатах и Европе до 65% пациентов с заболеванием печени принимают различные растительные добавки, содержащие экстракты расторопши [4–5].

В 2013 г. в исследовании, проведенном на территории Франции, было доказано *in vitro*, что экстракт из расторопши, известный как силимарин, и его главный компонент силибинин способны ингибировать HCV-инфекции на ранних стадиях заражения [7].

Силибинин *in vitro* в концентрации 125 мкМ способен полностью блокировать слияние вируса гепатита С с гепатоцитами, что предотвращает размножение вируса.

Наряду с этим в этом исследовании было показано, что силибинин ингибирует инфицирование клеток другими вирусами, которые проникают в клетки путем клатрин-опосредованного эндоцитоза, в том числе реовируса, вируса везикулярного стоматита и гриппа.

Недавнее исследование в США показало, что расторопша может существенно увеличить системное воздействие ралоксифена, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, препарата, применяемого для лечения и профилактики рака молочной железы [8].

При «первом прохождении» через печень ралоксифен подвергается интенсивному конъюгированию с глюкуроновой кислотой (абсолютная биодоступность неизмененного препарата составляет только 2%).

Известно, что основные активные соединения экстракта расторопши — флавонолигнаны, являются мощными ингибиторами кишечных глюкуронозил-трансфераз.

В связи с этим применяемые на фоне химиотерапии препараты расторопши могут приводить к нежелательным взаимодействиям с ралоксифеном.

В данном исследовании было показано, что силибинин и силимарин увеличивают концентрацию ралоксифена в системном кровотоке в 4–5 раз, что приводит к высокому риску развития осложнений фармакотерапии [8].

Вместе с тем, в 2014 г. в США были проведены исследования по влиянию экстракта расторопши на систему изоферментов цитохрома P450. В проведенном фармакокинетическом исследовании здоровым добровольцам, получавшим препараты кофеина, толбу-

тамид, декстрометорфан и мидозалам, назначали экстракт расторопши 3 раза в день в течение 14 дней для определения риска лекарственных взаимодействий путем воздействия на CYP_{1A2}, CYP_{2C9}, CYP_{2D6} и CYP_{3A4}.

Было показано, что применение молочно-го чертополоха не привело к клиническим значимым изменениям эффектов исследованных препаратов [9].

Эти результаты согласуются с результатами других исследований, где проводилось изучение влияний расторопши на фармакокинетику нифедипина, иринотекана и индинавира [10].

Поскольку большинство препаратов, используемых в этих исследованиях, являются субстратами одного или нескольких основных изоферментов системы цитохрома P450, то риск развития фармакокинетических взаимодействий экстракта расторопши с данными препаратами является невысоким, так как большинство данных этих исследований свидетельствует о минимальном эффекте расторопши на изоферменты CYP450 [8].

Тем не менее, существуют исследования, результаты которых показывают, что применение силимарина способно привести к ингибированию CYP_{2D6}, CYP_{2E1}, CYP_{3A4}, CYP_{2C9} и CYP_{2C8} [11–13].

Так, в ходе одного из исследований, в ходе которого изучали взаимодействие метронидазола и силимарина, были получены данные об ингибировании CYP_{3A4} и р-гликопротеина [14].

В другом исследовании также были получены данные об ингибировании CYP_{2C9}, что послужило причиной влияния силимарина на метаболизм лозартана [15].

Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, применявших одновременно экстракт расторопши и талинолол (субстрат Р-гликопротеина) в течение 14 дней, показало, что расторопша является ингибитором Р-гликопротена [16].

Вместе с тем, другое исследование показало, что расторопша не имеет никакого влияния на фармакокинетику дигоксина, который также является субстратом Р-гликопротеина, что предполагает отсутствие влияния силимарина на Р-гликопротен [17].

Расторопша также не влияет на фармакокинетику розувастатина, что было показано в рандомизированном контролируемом исследовании на здоровых добровольцах, что соот-

ветственно предполагает отсутствие влияния силимарина на активность белка-переносчика ОАТР₁B₁ [18].

В отечественной базе данных зарегистрировано 13 случаев развития нежелательных реакций, вызванных применением экстракта расторопши, в том числе 5 случаев нежелательных реакций, развившихся при применении расторопши в комбинациях с другими лекарственными средствами [19].

В международной базе данных Vigibase зарегистрировано 504 сообщения о развитии нежелательных реакций, вызванных применением экстракта расторопши. Больше всего сообщений поступило из стран Азии (266) и Европы (200). Из них 28,5 % случаев содержало информацию о развитии нежелательных реакций при применении расторопши в комбинациях с другими лекарственными средствами.

Поскольку данные исследований противоречивы, то провести оценку степени достоверности причинно-следственной связи развития нежелательной реакции и использования комбинации препаратов с экстрактом расторопши не представляется возможным.

Таким образом, экстракт расторопши является широко используемым растительным препаратом, который, возможно, обладает относительно низким риском развития лекарственных взаимодействий.

Однако необходимо помнить, что данные различных исследований настолько противоречивы, что полностью исключать риск подобных взаимодействий недопустимо.

Учитывая, что большинство подобных исследований проводилось на весьма ограниченном числе испытуемых, то необходимо внимательно мониторировать состояние пациентов, принимающих растительные препараты, содержащие экстракт расторопши.

Ингибирование силимарином конъюгации лекарственных препаратов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным механизмом клинически значимых лекарственных взаимодействий, но даже в данном случае необходимо значительно большее количество проведенных клинических исследований, прежде чем могут быть рекомендованы конкретные меры по снижению риска лекарственных взаимодействий и повышению безопасности и эффективности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баева В. М. Лечение растениями: Основы фитотерапии (учеб. пособ. для студ. медиков и практикующих врачей). — М.: Астрель; АСТ, 2004. — 202 с.
2. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch M, Blumenthal M. (2013) Herb supplement sales increase 5.5% in 2012: herbal supplement sales rise for 9th consecutive year; turmeric sales jump 40% in natural channel. *HerbalGram* 99: 60–65.
3. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther.* 2007 Jun; 6(2): 110–9.
4. Аляутдин Р. Н., Романов Б. К., Гусейнов М. Д., Лопатин П. В., Зилфикаров И. Н. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротективного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал.* 2008. № 3. С. 29 – 33.
5. Аляутдин Р. Н., Гусейнов М. Д., Зилфикаров И. Н., Романов Б. К. Стресс-протекторная фитотерапия. *Биомедицина.* 2011. Т. 1. № 3. С. 115–119.
6. Loguercio C, Festi D World J. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *Gastroenterol.* 2011 May 14; 17(18): 2288–301.
7. Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, Phelip C, Varbanov M, Teissier E, Ruggiero F, Polyak SJ, Oberlies NH, Ivanovic T, Boulant S, Pécheur EI. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. *Cell Microbiol.* 2013 Nov;15(11):1866 – 82. doi: 10.1111/cmi.12155.
8. Gufford BT, Chen G, Vergara AG, Lazarus P, Oberlies NH, Paine MF. Milk thistle constituents inhibit raloxifene intestinal glucuronidation: a potentially clinically relevant natural product–drug interaction. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.
9. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42(10): 1611–1616. doi: 10.1124/dmd.114.057232.
10. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol.* 2009; 121(2): 185–193. doi: 10.1016/j.jep. 2008.10.036.
11. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol.* 2000 Jun; 86(6): 250–6.
12. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov; 28(11): 1270–3.
13. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Sridar C, Goosen TC, Kent UM,

- Williams JA, Hollenberg PF Drug Metab Dispos. 2004 Jun; 32(6) :587–94.
14. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 2004; 54(2): 109–13.
15. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun; 65(6): 585 – 91.
16. Han YU, Guo D, Chen Y, et al. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009; 39: 694 – 699.
17. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, Song PF, Hubbard MA, Tong Y, Cheboyina S. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab Dispos*. 2006 Jan; 34(1):69 – 74.
18. Deng JW, Shon JH, Shin HJ, et al. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Pharmaceutical Research*. 2008; 25: 1807–1814.
19. Романов Б. К., Глаголев С. В., Поливанов В. А., Леонова М. В. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014. № 3 (4). С. 11–14.

ОБ АВТОРАХ

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

Казаков Александр Сергеевич. Начальник отдела научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник отдела научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник Научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич,
KazakovAS@expmed.ru

THE RISK OF MILK THISTLE (*SILYBUM MARIANUM*) DRUG INTERACTIONS

A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, E. Yu. Kolesnikova, O. E. Zhuravleva

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

Abstract: Milk Thistle (*Silybum marianum*) is a widely used herbal remedy, which has a relatively low risk of drug interactions. However, there is evidence in the literature about the possible impact of thistle drugs on activity of microsomal enzymes and p-glycoprotein. Contradictory data depends on differences in study protocols. The existence in the database case reports of drug interactions with milk thistle suggests a possible clinically significant effect on the activity of cytochrome P450 enzymes.

Key words: silybin, silymarin, interactions, cytochrome P450.

For citation: Kazakov AS, Zatolochina KE, Kolesnikova EJ, Zhuravleva OE. The risk of milk thistle (*silybum marianum*) drug interactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2): 33–37.

REFERENCES

1. Baeva V. M. Treatment with herbal medicines: basis of fitotherapy. — M.: Astrel; AST, 2004.
2. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch M, Blumenthal M. (2013) Herb supplement sales increase 5.5% in 2012: herbal supplement sales rise for 9th consecutive year; turmeric sales jump 40% in natural channel. *HerbalGram* 99:60–65
3. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther*. 2007 Jun; 6(2):110–9.

4. Alyautdin RN, Romanov BK, Gusejnov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental evaluation of stressprotective activity of remedies. Russian medical journal. 2008; 3: 29–33.
5. Alyautdin RN, Guseinov MD, Zifikarov IN, Romanov BK. Stressprotective phytotherapy. Biomedicina. 2011; 1(3): 115–119.
6. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. Loguercio C, Festi D World J Gastroenterol. 2011 May 14; 17(18):2288–301.
7. Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, Phelip C, Varbanov M, Teissier E, Ruggiero F, Polyak SJ, Oberlies NH, Ivanovic T, Boulant S, Pécheur EI. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. Cell Microbiol. 2013 Nov; 15(11): 1866–82. doi: 10.1111/cmi.12155.
8. Gufford BT, Chen G, Vergara AG, Lazarus P, Oberlies NH, Paine MF. Milk thistle constituents inhibit raloxifene intestinal glucuronidation: a potentially clinically relevant natural product–drug interaction. Drug Metab Dispos. 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.
9. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. Drug Metab Dispos. 2014; 42(10): 1611–1616. doi: 10.1124/dmd.114.057232.
10. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. J Ethnopharmacol. 2009; 121(2): 185–193. doi: 10.1016/j.jep. 2008.10.036.
11. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Bückner RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. Pharmacol Toxicol. 2000 Jun; 86(6): 250–6.
12. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. Drug Metab Dispos. 2000 Nov; 28(11): 1270–3.
13. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Drug Metab Dispos. 2004 Jun; 32(6): 587–94.
14. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. Arzneimittelforschung. 2004; 54(2): 109–13.
15. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jun; 65(6): 585–91.
16. Han YU, Guo D, Chen Y, et al. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. Xenobiotica. 2009; 39: 694–699.
17. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Brecken P, Yates CR, Song PF, Hubbard MA, Tong Y, Cheboyina. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. S Drug Metab Dispos. 2006 Jan; 34(1): 69–74.
18. Deng JW, Shon JH, Shin HJ, et al. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Pharmaceutical Research. 2008; 25: 1807–1814.
19. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and risk of pharmacotherapy. 2014; 3(4): 11–14.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist Centre of expertise of drug safety.

Zhuravleva EO. Researcher of Center of Expertise of Drug Safety.