

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ: ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ

И.А. Самылина, член-корр. РАМН, докт. фарм. наук,
В.М. Булаев, докт. мед. наук, **Е.В. Ших**, докт. мед. наук

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: alsor25@farm.mma.ru

Около 40 лекарственных растений могут вызывать гормональные побочные эффекты. Среди них преобладают растения, имеющие эстрогенное действие. Наиболее активным является 8-пренилнaringенин, выделенный из соплодий хмеля. Обсуждена его потенциальная опасность для здоровья человека.

Ключевые слова: лекарственные растения, гормональная активность, побочные эффекты, фитоэстрогены, 8-пренилнaringенин, соплодия хмеля, корни солодки.

За последние годы отмечается рост потребления препаратов на основе лекарственных растений (ЛР), в частности за счет увеличения выпуска биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих лекарственное растительное сырье (ЛРС). Большинство ЛРС и препаратов на его основе отпускаются без рецепта врача и широко используются населением, в том числе и для самолечения. Согласно установившемуся мнению, растительные препараты малотоксичны и не вызывают серьезных побочных эффектов (ПЭ). Однако опубликованы данные, свидетельствующие о тяжелых, угрожающих жизни ПЭ, вызванных ЛР. В опытах на животных установлено, что некоторые ЛР содержат токсичные соединения, оказывающие канцерогенное, мутагенное и эмбриотоксическое действие. Диапазон ПЭ большинства ЛР изучен достаточно подробно [2, 5, 10]. В настоящее время известно более 40 ЛР, которые вызывают различные гормональные ПЭ.

На основе ЛР, обладающих гормональной активностью, производят лекарственные средства (ЛС), а также БАДы. Некоторые растения широко используются в пищевой промышленности. Перечень ЛР с установленной гормональной активностью приведен в табл.1 Гормональная активность таких растений, как анис обыкновенный, пажитник сенной, вербена лекарственная, гарпагофитум распростертый, ракичник метельчатый, ферула вонючая выявлена в ходе опытов *in vitro* и *in vivo*. Гормональная активность женьшеня, клевера лугового, пихеума африканского, сереноа ползучей, солодки голой, сои культурной,

хмеля, цимицифуги кистевидной, элеутерококка колючего установлена как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [2,3].

Некоторые ЛР вызывают различные нарушения менструального цикла, что служит доказательством их гормональной активности. Менструальный цикл — сложный физиологический процесс, в котором принимают участие структуры гипоталамуса, вырабатывающие ризилинг-гормоны, гипофиз, продуцирующий гонадотропные гормоны, и яичники, вырабатывающие эстрогены и прогестероны. Считается, что нарушения менструального цикла, вызванные приемом ЛР, обусловлены, главным образом, их эстрогенной активностью. На сегодняшний день известны около 20 ЛР, изменяющих менструальный цикл (табл. 2).

Из растений, обладающих гормональной активностью, только пихеум, сереноа, прутняк и цимицифуга используются при производстве ЛС для лечения заболеваний, вызванных гормональными нарушениями. У остальных ЛР их гормональная активность рассматривается как побочный эффект. Так, растения с окситоциноподобной активностью оказывают abortифицирующее действие, с кортикостероидной активностью — повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов, растения с преимущественной эстрогенной активностью — способны вызывать нарушения менструального цикла и тромбоэмболические осложнения.

Среди ЛР, обладающих гормональной активностью, преобладают растения с эстрогенным действием. Первые публикации об эстрогенной активности растений появились в начале 50-х годов XX в. Австралийские химики Bradbury и White (1951) установили причину эпидемии бесплодия у овец — изофлавоны генистеин, содержащийся в клевере. Позднее генистеин и другие соединения с эстрогенной активностью (фитоэстрогены) были выделены из люцерны, сои, хмеля и других растений. В настоящее время описано более 20 фитоэстрогенов, по химической структуре они не являются стероидами, а принадлежат к различным классам хи-

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье	Гормональная активность
Анис обыкновенный (<i>Pimpinella anisum L.</i>)	Плоды	Эстрогенная
Ваточник клубненосный (<i>Asclepias tuberosa L.</i>)	Корни	Эстрогенная
Вербена лекарственная (<i>Verbena officinalis L.</i>)	Трава	Окситоциноподобная
Восковница восконосная (<i>Murica cerifera L.</i>)	Кора	Минералокортикоидная
Гарпагофитум распростертый (<i>Harpagophytum procumbens DC.</i>)	Клубни	Окситоциноподобная
Женьшень настоящий (<i>Panax ginseng C.A. Mey</i>)	Корни	Кортикостероидная
Клевер луговой (<i>Trifolium pratense L.</i>)	Цветки	Эстрогенная
Пажитник сенной (<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>)	Семена	Окситоциноподобная
Пигеум африканский (<i>Pygeum africanum</i>)	Кора	Антиандрогенная
Прутьяк обыкновенный (<i>Vitex agnus-castus L.</i>)	Плоды	Угнетение секреции пролактина
Ракитник метельчатый (<i>Sarothamnus scoparius (L.) Koch.</i>)	Цветки	Окситоциноподобная
Сереноа ползучая (<i>Serenoa repens (Bartr.) Small.</i>)	Плоды	Антиандрогенная
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>)	Корни	Антиандрогенная
Соя культурная (<i>Glycine soja Sieb. et Zucc.</i>)	Семена	Эстрогенная
Ферула вонючая (<i>Ferula foetida (Bunge) Regel.</i>)	Корни	Эстрогенная
Хмель обыкновенный (<i>Humulus lupulus L.</i>)	Соплодия	Эстрогенная
Цимицифуга кистевидная (<i>Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.</i>)	Корневища с корнями	Эстрогенная
Элеутерококк колючий (<i>Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim.</i>)	Корневища и корни	Минералокортикоидная

мических соединений (изофлавоноиды, флавоноиды, стильбены, лигнаны). Все фитоэстрогены связываются с α - и β -эстрогеновыми рецепторами, но существенно отличаются по сродству к ним. Одни фитоэстрогены более активно связываются с α -рецепторами, расположенными в матке, молочной железе, яичниках и почках, другие – преимущественно с β -рецепторами, которые находятся в простате, легких, костной ткани, головном мозгу, а также в матке и яичниках.

Общие показания для применения фитоэстрогенов в клинике: способность ослаблять симптомы менопаузы и контрацептивное действие. Такие же показания и для синтетических эстрогенов. Фитоэстрогены и синтетические эстрогены вызывают побочные эффекты: канцерогенное действие (опухоль молочной железы, матки и других органов у животных), повышают риск развития опухолей молочной железы и матки у женщин, влияют на свертывающую систему крови [1, 4].

В настоящее время наиболее активным эстрогеном считается 8-пренилнارينгенин (8-ПН), выделенный из соплодий хмеля. О гормональной активности хмеля было известно еще в прошлом веке. Тогда же появились первые сообщения о нарушениях менструального цикла у женщин, собирающих хмель. В настоящее время эстрогенная активность 8-ПН изучена как в опытах на животных, так и в клинике. В опытах *in vitro* на эстрогеновых рецепторах матки крыс установлено,

что 8-ПН активнее связывается с α -рецепторами, чем с β -рецепторами. По активности 8-ПН в 100 раз превосходит эстрогенную активность генистеина. Эстрогенный эффект 8-ПН полностью блокируется антагонистом эстрогеновых рецепторов С.182.780. Установлено также, что 8-ПН в опытах *in vitro* обладает антиандрогенной активностью. В опытах на крысах было отмечено, что 8-ПН угнетает половое поведение животных [8,14,15,16]. Эффективность применения 8-ПН при лечении симптомов менопаузы доказана в плацебоконтролируемых исследованиях у 67 женщин, наблюдаемых в течение 6 и 12 нед. 8-ПН назначали в капсулах по 100 и 250 мкг. Оценка активности 8-ПН проводилась по индексу Куппермана, который включает более 10 симптомов менопаузы («приливы», субдепрессия, сухость слизистой влагалища, тахикардия и др.). Как оказалось, 8-ПН выражено ослабляет симптомы менопаузы, причем эффект 8-ПН зависел от дозы препарата. В дозе 250 мкг эффект 8-ПН отличался от действия такового в дозе 100 мкг на 5–10% [6].

Поступление 8-ПН в организм человека происходит не только при приеме ЛР и БАД, содержащих экстракт хмеля, но и с пивом [8,12]. Например в США потребление пива на 1 человека в день составляет 225 мл (данные за 2001 г.), что обеспечивает поступление от 3,3 до 54 мкг 8-ПН (в зависимости от сорта пива). Среднее содержание 8-ПН в 1 л пива в США состав-

ляет примерно 30 мкг (данные по 14 сортам); минимальное содержание — 8 мкг в 1 л, но некоторые сорта содержат 69, 100 и даже 240 мкг 8-ПН в 1 л. Учитывая масштабы потребления пива и высокое содержание 8-ПН в некоторых его сортах, можно согласиться с мнением специалистов о потенциальной опасности действия фитоэстрогенов на здоровье человека. Впервые обосновали такую опасность японские ученые, которые изучали содержание 8-ПН в пиве и генистеина в продуктах сои. Они указали на такие потенциально опасные эффекты фитоэстрогенов, как снижение сексуальных функций, развитие бесплодия, повышение риска роста эстрогензависимых опухолей [13]. Необходимо также проведение мониторинга содержания фитоэстрогенов в пиве и ряде других продуктов [9,11,12,13]. Это позволило бы разработать ПДК по содержанию 8-ПН в экстракте хмеля, который входит в состав ЛС, БАД и в пиво, а также генистеина в продуктах на основе сои. Подобные ПДК уже давно действуют для ЛС и БАД на основе корней солодки, а также для ряда пищевых продуктов, содержащих солодку.

Препараты из корней солодки применяются в качестве отхаркивающего средства и для лечения язвы желудка. Средняя дозировка составляет 60–250 мг в пересчете на глицирризиновую кислоту. Курс при-

ема без консультации врача не должен превышать 4–6 нед. При увеличении рекомендуемых дозировок и продолжительном приеме могут наблюдаться побочные эффекты: гиперальдостеронизм (повышение артериального давления, дисбаланс электролитов), энцефалопатия, мышечная слабость, ретинопатия, нарушения сердечной деятельности. В основе этих ПЭ лежит угнетение глицирризиновой кислотой активности фермента 18-гидроксистероиддегидрогеназы, который превращает гидрокортизон (кортизол) в неактивный кортизон [5].

Солодка широко используется в пищевой промышленности для производства кондитерских изделий и напитков. В США (FDA) и Европе введены ПДК на содержание глицирризина в продуктах и напитках. По данным FDA и ВОЗ, ПДК для глицирризина составляет 100 мг/день. По действующим в настоящее время в США нормативам максимальное потребление глицирризина не должно превышать 3,6 мг/кг в сутки. Однако некоторые специалисты в США на основе анализа потребления солодки считают необходимым снизить максимальную суточную дозу глицирризина до 0,229 мг/кг в сутки [7].

Возможно, учитывая масштабы потребления пива и высокую эстрогенную активность 8-ПН, бу-

дут разработаны нормы ПДК его содержания в пиве. Независимо от процесса разработки ПДК на 8-ПН уже в настоящее время можно осуществить конкретные меры по снижению потенциальной опасности фитоэстрогенов. Действующие инструкции по медицинскому применению ЛР, как правило, не содержат объективной, полной информации о ПЭ, в том числе обусловленных гормональной активностью ЛР. Поэтому необходимо дополнить типовые инструкции разделами о побочных эффектах и противопоказаниях (типовые клинико-фармакологические статьи Государственного реестра лекарственных средств). Для подготовки конкретных предложений целесообразно создать межведомственную комиссию по мониторингу безопасности и эффективности ЛР. Эта работа должна осуществляться в рамках гармонизации нормативов по безопасности, принятых Европейским Союзом и США, с нормативными документами по ЛР, действующими в Российской Федерации.

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА [2]

Лекарственное растение	Лекарственное растительное сырье
Белокудренник черный (<i>Ballota nigra L.</i>)	Трава
Горечавка желтая (<i>Gentiana lutea L.</i>)	Корни
Дягиль обыкновенный (<i>Angelica archangelica L.</i>)	Корни
Коммифора, виды (<i>Commiphora sp. Jacq.</i>)	Смола
Мята перечная (<i>Mentha piperita L.</i>)	Листья
Ноготки лекарственные (<i>Calendula officinalis L.</i>)	Цветки
Пастушья сумка (<i>Capsella bursa-pastoris L.</i>)	Трава
Петрушка огородная (<i>Petroselinum crispum Mill.</i>)	Листья, семена, корни
Пижма обыкновенная (<i>Tanacetum vulgare L.</i>)	Цветки
Пустырник сердечный (<i>Leonurus cardiaca L.</i>)	Трава
Репешок обыкновенный (<i>Agrimonia eupatoria L.</i>)	Трава
Розмарин лекарственный (<i>Rosmarinus officinalis L.</i>)	Листья
Ромашка аптечная (<i>Chamomilla recutita L.</i>)	Цветки
Сельдерей пахучий (<i>Apium graveolens L.</i>)	Плоды
Тимьян обыкновенный (<i>Thymus vulgaris L.</i>)	Трава
Тысячелистник обыкновенный (<i>Achillea millefolium L.s.l</i>)	Цветки
Фитолакка американская (<i>Phytolacca americana L.</i>)	Корни
Центелла азиатская (<i>Centella asiatica (L) Urban.</i>)	Трава
Шалфей лекарственный (<i>Salvia officinalis L.</i>)	Листья

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману. – М., 2006 – С. 1234–1235.
2. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. // Herbal Medicines, 2002, 2ed.
3. Chadwick L.R., Pauli G.F., Farnsworth N.R. The pharmacology Humulus lupulus (hops) with an emphasis of properties // Phytomedicine. – 2006 – Vol. 13. – P.119–131.
4. Cos P., De Bruyne T., Apers S., Berghe D.V., Pieter L., Vlietinck A.J. Phytoestrogens: recent developments // Planta Med. – 2003. – Vol. 69 – P.589–599.
5. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), 2003, 2 ed.
6. Heyerick A., Vervarcke S., Depypere H., Bracke M., Keukeleleu D.D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts // Maturitas. – 2006. – Vol. 54. – P. 164–175.
7. Isbrucker R.A., Burdoek G.A. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sh.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin // Regulat Toxicol and Pharmacol. – 2006. – Vol. 46. – P. 167–192.
8. Milligan S.R., Kalita J.C., Picock V. Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen in hops (Humulus lupulus) and beer // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 1999. – Vol. 83. – P. 2249–2252.
9. Milligan S.R., Kalita J.C., Picock V. Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen 8-prenylnaringenin // Reproduction. – 2002. – Vol. 123. – P. 235–242.
10. PDR for Herbal Medicines, 2004, 3ed.
11. Schaefer O., Hilmpel M., Fritremer K.H. 8-prenylnaringenin is a potent ER α -selective phytoestrogen present in hops and beer // J. Steroid. Biochem. Mol. Biology. – 2003. – Vol. 84. – P. 339–360.

12. Stevens J.F., Page J.E. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to you good health! // Phytochemistry. – 2004. – Vol. 65. – P. 1317–1330.
13. Takamura-Enya T., Ishihara J., Tahara S., Goto S. Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method // Food Chemical Toxicology. – 2003. – Vol. 41. – P. 543–550.
14. Zanolli P., Zavatti M. Pharmacognosic and pharmacological profile of Humulus lupulus // J.Ethnopharmacol. – 2008. – Vol. 116. – P. 383–396.
15. Zanolli P., Zavatti M., Rivasi M., Benelli A. Experimental evidence of the anaphrodisiac activity of Humulus lupulus in naive male rats // J. Ethnopharmacol. – 2009. – Vol. 125. – P. 36–40.
16. Zierau O., Morrissey C., Watson R.W., Schwab P. Antiandrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl) naringenin and 8-prenylnaringenin.

SUMMARY

MEDICINAL PLANTS HAVING HORMONAL ACTIVITY: THE PROBLEM OF THEIR SAFETY

I.A. Samyilina, PhD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; V.M. Bulayev, MD; E. V. Shikh, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

About 40 medicinal plants can cause an adverse hormonal reaction. Among them, plants having an estrogenic effect are prevalent. 8-prenylnaringenin extracted from hop (Humulus) infructescences is most active. Its potential human health hazard is discussed.

Key words: medicinal plants, hormonal activity, adverse reactions, phytoestrogens, 8-prenylnaringenin, hop (Humulus) infructescences, licorice (Glycyrrhiza) roots

© Коллектив авторов, 2011
 УДК 614.2:336.12

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

В.В. Ряженев, канд. фарм. наук, **С.Г. Горохова**, докт. мед. наук, профессор,
Н.Д. Бунятян, докт. фарм. наук, профессор
 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: ryazhenov@mail.ru

Метод «Анализ влияния на бюджет» позволяет оценивать ожидаемые затраты бюджета на этапах до и после внедрения новой технологии (или комбинации технологий) при определенном заболевании. Результаты применения метода демонстрируют возможные изменения бюджетных расходов, приемлемость этих изменений для бюджета и прогнозируемые последствия для финансирования здравоохранения.

Ключевые слова: анализ влияния на бюджет, фармако-экономический анализ, альтернативные медицинские технологии.

В условиях ограничения бюджетного финансирования в системе здравоохранения особого внимания при распределении ресурсов требует выбор рационального метода лечения. Принятие таких решений не может быть результатом случайной мотивации, а должно основываться на анализе существующих альтернативных вариантов медицинских технологий с учетом требований к их реальному ресурсному обеспечению, оценок близких и отдаленных последствий выполнения принятых решений, а также неко-

торых этических аспектов. Изучение альтернатив в диагностике, лечении, профилактике заболеваний с точки зрения сравнения затрат и результатов является предметом фармакоэкономики. В последние годы её рассматривают как важнейший инструмент в обеспечении большей прозрачности и обоснованности принятия решений на всех уровнях здравоохранения [1].

Современная фармакоэкономика предлагает несколько основополагающих методов, применяемых для экономической оценки медицинских вмешательств и целесообразности затрат. Выбор метода зависит от многих конкретных факторов, в числе которых цель исследования и позиция (уровень анализа), исходные данные о вмешательствах. Наиболее широко используется метод «затраты — эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis), с помощью которого определяют соотношение затрат и результатов [1]. По сути его применение является обязательным шагом при выборе из двух и более вмешательств, эффективность которых различна. Однако при неоспоримых достоинствах ме-