

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИТОТЕРАПИИ

М. С. Коротаева ✉, А. В. Сидоров, И. Г. Тихонова

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Обзор посвящен вопросам безопасности лекарственных растительных средств. Помимо наиболее известных нежелательных эффектов — аллергических реакций, раздражения слизистых оболочек, при применении целого ряда растительных средств могут возникать гормональные нарушения, органотоксические реакции, расстройства ЦНС. Актуальной является проблема интоксикации при бесконтрольном приеме препаратов растительного происхождения, зачастую обусловленная легкомысленным отношением к ним как «натуральным», а значит безопасным средствам. Такая убежденность возникает в том числе в результате неэтичной рекламы БАД в СМИ. Наконец, немаловажным фактором безопасности терапии является всесторонний учет потенциальных лекарственных взаимодействий фитопрепаратов между собой и с синтетическими лекарственными средствами. Цель статьи — привлечь внимание к более взвешенному отношению к фитотерапии с точки зрения ее безопасности, как при назначении лекарственных препаратов врачами, так и при самолечении пациентами.

Ключевые слова: фитотерапия, нежелательные реакции, передозировка, лекарственные взаимодействия

Вклад авторов: М. С. Коротаева — анализ материала, подготовка рукописи; А. В. Сидоров — концепция публикации, редактирование; И. Г. Тихонова — подбор материала.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Сергеевна Коротаева
просп. Октября, д. 17Д, Ярославль, 150040, Россия; mkorotaeva@rambler.ru

Статья поступила: 22.10.2022 **Статья принята к печати:** 24.11.2022 **Опубликована онлайн:** 29.12.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.064

ETHICAL ASPECTS OF PHYTOTHERAPY

Korotaeva MS ✉, Sidorov AV, Tichonova IG

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The review is devoted to safety issues of herbal medicinal products. Apart from the most known adverse effects such as allergic reactions and irritation of mucous membranes, use of a number of herbal medicines results in hormonal disturbances, organotoxic reactions and CNS disturbances. The problem of intoxication is pressing in case of uncontrolled administration of herbal remedies, which is often accompanied by a carefree attitude towards them as natural and thus safe agents. This assurance is developed in the result of non-ethical advertising of dietary supplements in mass media. Finally, an important factor of safe therapy is comprehensive accounting of potential herb-herb and herb-drug interactions. The purpose of the article is to attract attention to a weighted attitude towards phytotherapy concerning its safety both in administration of traditional herbal medicinal products by doctors and during self-treatment by patients.

Key words: phytotherapy, adverse reactions, overdose, drug interactions

Author contribution: Korotaeva MS — data analysis, manuscript preparation; Sidorov AV — concept of publication, editing; Tichonova IG — data selection.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina S. Korotaeva
Oxyabr avenue, 17D, Yaroslavl, 150040, Russia; mkorotaeva@rambler.ru

Received: 22.10.2022 **Accepted:** 24.11.2022 **Published online:** 29.12.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.064

К лекарственным растениям (ЛР) относятся дикорастущие и культивируемые растения, применяемые для профилактики и лечения болезней человека и животных. В настоящее время используется около 20 тысяч видов ЛР. По данным ВОЗ, около 70% населения мира в настоящее время использует лекарственные травы в качестве дополнительной или альтернативной медицины [1]. В целом, за последние годы отмечается существенный рост потребления ЛР, как в народной, так и официальной медицине. Этот рост обусловлен несколькими факторами: безрецептурной продажей препаратов ЛР, использованием ЛР в составе биологически активных добавок (БАД), в ряде случаев ценовой доступностью (по сравнению с синтетическими лекарственными средствами). Однако для большинства апологетов фитотерапии определяющим фактором в выборе лекарственного препарата является распространенное мнение о безопасности препаратов растительного происхождения. Этому способствует не всегда этичная реклама таких препаратов и БАД в средствах массовой информации. Причем зачастую

лекарственные растительные средства используются населением не по рекомендации врача, а в целях самолечения.

Тем не менее, наряду с определенными преимуществами, растительные лекарственные средства (РЛС) имеют существенные недостатки, связанные со стандартами их качества, безопасности и терапевтической эффективности.

Проблема безопасности ЛР имеет большое практическое значение, так как препараты ЛР в РФ составляют до 30% аптечного ассортимента и отпускаются без рецепта [2]. Большинство потребителей РЛС не консультируются с врачом относительно безопасности и эффективности этих препаратов, то есть принимают их бесконтрольно — без учета показаний и противопоказаний, сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий, как между действующими началами отдельных растений в случае приема нескольких препаратов или, например, сбора, изготовленного «по домашним рецептам», так и с препаратами химической промышленности.

Кроме того, производство РЛС сопряжено с потенциальными рисками, влияющими на эффективность и безопасность терапии: ошибочная идентификация ЛР (при сборе, поставке сырья и т. п.), контаминация сырья (продуктами жизнедеятельности грызунов, насекомых, пылью других растений и пр.) или наличие примесей схожих растений (которые в лучшем случае не обладают биологической активностью), нестабильность активных ингредиентов, вариабельность процедур сбора сырья [3].

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 [4].

ПРОБЛЕМА ПЕРЕНОСИМОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К наиболее частым побочным эффектам РЛС относятся аллергические реакции. Достаточно распространенным явлением при приеме РЛС является также раздражающее действие на слизистые ЖКТ и кожные покровы [5].

Потенциальную опасность представляют ЛР, содержащие токсичные вещества. Такие ЛР часто входят в состав сборов, при этом некоторые сборы содержат два потенциально токсичных вещества. Например, в сборах для лечения бронхолегочных заболеваний может одновременно содержаться багульник болотный (*Ledum palustre*) и мать-и-мачеха (*Tussilago farfara*). Ледол, содержащийся в эфирном масле багульника, даже в терапевтических дозах может оказывать раздражающее действие и вызывать воспаление слизистой желудочно-кишечного тракта [6]. Пирролизидиновые алкалоиды, содержащиеся в мать-и-мачехе, обладают выраженным гепатотоксическим свойством [7]. Некоторые сборы, применяемые для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, содержат три потенциально токсичных ЛР: полынь горькая (туйон), аир болотный (β -азарон), мята перечная (пулегон в минорных концентрациях). Например, за счет наличия туйона прием настоев травы полыни горькой может вызывать рвоту, спазмы желудка и кишечника. Соединение β -азарон, содержащийся в эфирном масле корневищ аира, обладает мутагенными и канцерогенными свойствами, а пулегон — гепатотоксическим действием [7]. Опасность заключается еще и в том, что большинство этих веществ накапливаются в организме, а их токсический эффект развивается медленно [2].

В настоящее время известно более 40 лекарственных растений, способных вызывать гормональные изменения в организме. Лишь немногие из них используются для производства лекарственных средств и БАД. В частности, средства на основе пигеума (*Pygeum africanum*), серенои ползучей (*Serenoa repens*), прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) и цимицифуги ветвистой (*Cimicifuga racemosa*) используются для лечения дисгормональных расстройств и заболеваний: нарушений менструального цикла, предменструального синдрома, мастодинии, вегето-сосудистых нарушений в период менопаузы, пре- и постменопаузы, аденомы предстательной железы, простатита. У остальных ЛР гормональная активность рассматривается как нежелательное побочное действие. Так, растения с окситоциноподобной активностью

оказывают abortивное действие (вербена лекарственная (*Verbena officinalis*), гарпагофитум распростертый (*Harpagophytum procumbens*), ракичник метельчатый (*Cytisus scoparius*)), лекарственные растения с кортикостероидной активностью повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов (женьшень (*Panax ginseng*), элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), восковница восконосная (*Myrica cerifera*)); растения с преимущественной эстрогенной активностью способны вызывать нарушения микроциркуляции и тромбоэмболические осложнения (анис обыкновенный (*Anisum vulgare*), ваточник клубненосный (*Asclepias tuberosa*), клевер луговой (*Trifolium pratense*), ферула вонючая (*Ferula foetida*), соя культурная (*Glycine max*), хмель обыкновенный (*Humulus lupulus*), цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*)) [8].

Гормональная активность таких растений, как анис обыкновенный, пажитник сеной (*Trigonella foenum-graecum*), вербена лекарственная (*Verbena officinalis*), гарпагофитум распростертый (*Harpagophytum procumbens*), ракичник метельчатый (*Cytisus scoparius*), ферула вонючая (*Ferula assa-foetida*), выявлена в ходе опытов *in vitro* и *in vivo*. Гормональная активность женьшеня (*Panax ginseng*), клевера лугового (*Trifolium pratense*), пигеума африканского (*Pygeum africanum*), серенои ползучей (*Serenoa repens*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), сои культурной (*Glycine max*), хмеля (*Humulus lupulus*), цимицифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa*), элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*) подтверждена как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [9, 10].

Следует заметить, что некоторые растения, обладающие гормональными эффектами, широко используются также в пищевой промышленности. Например, хмель широко используется в пивоварении, а пажитник — в сыроварении.

Ряд растений содержит вещества, обладающие прямым органотоксическим действием. Например, нефротоксическое действие оказывают багульник болотный (*Ledum palustre*), барбарис обыкновенный (*Berberis vulgaris*), рута душистая (*Ruta graveolens*). Нейротоксические эффекты описаны у полыни горькой (*Artemisia absinthium*), петрушки кудрявой (*Petroselinum crispum*), папоротника мужского (*Dryopteris filix-mas*) [2]. Это говорит о необходимости информирования пациентов о данных нежелательных эффектах профильными специалистами.

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 [11]. Этот тип нежелательных реакций развивается медленно (в течение нескольких недель-месяцев-лет) и не проявляет себя клинически выраженной симптоматикой в процессе развития.

ПРОБЛЕМА ПЕРЕДОЗИРОВКИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Часто развитие нежелательных явлений ЛР связано с передозировкой их действующих начал. Для передозировки большинства РЛС характерны однотипные

общетоксические нежелательные реакции легкой степени: головная боль, тошнота, рвота и т. п. Однако длительный прием повышенных доз средств из таких популярных растений, как лаванда и имбирь, может привести к более серьезным последствиям — угнетению ЦНС и дыхания, судорогам и аритмиям.

Передозировка других РЛС вызывает специфические осложнения. В частности, неконтролируемый прием препаратов куркумы (*Curcuma longa*) может привести к внутренним кровотечениям. Экстракт крушины ломкой (*Frangula alnus*) при длительном использовании может привести к гипокалиемии, атонии кишечника, альбуминурии и гематурии. При применении больших доз ЛРС стимулирующего типа, например экстракта / настойки женьшеня (*Panax ginseng*), может возникать артериальная гипертензия, повышенная возбудимость, бессонница [12]. В больших дозировках эфирное масло багульника болотного (*Ledum palustre*) угнетает ЦНС, вызывает спастические параличи, в том числе и дыхательной мускулатуры [6].

Длительное применение полыни горькой (*Artemisia absinthium*) в дозах, превышающих терапевтические, может вызвать судороги и галлюцинации [7].

Одним из популярных растений, используемым в научной и народной медицине, является солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), лекарственные формы из которой обладают отхаркивающим действием. При превышении рекомендуемых дозировок и продолжительном приеме препаратов солодки могут развиваться специфические побочные эффекты: гиперальдостеронизм (повышение артериального давления, отеки, гипокалиемия), энцефалопатия, мышечная слабость, ретинопатия, нарушения сердечной деятельности [12].

ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

По меньшей мере порядка 30% больных, длительно получающих лекарственные препараты, дополнительно самостоятельно принимают фитопрепараты, но только 20% из них сообщают об этом своему лечащему врачу. До 70% пациентов, применяющих фитотерапию, не информированы о возможных побочных реакциях, в том числе вследствие лекарственных взаимодействий. Серьезные нежелательные явления при этом возникают в 16% случаев, однако достоверной информации о частоте и характере лекарственных взаимодействий с фитопрепаратами нет. Врачу необходимо знать, что как минимум 80 ЛР имеют клинически значимые взаимодействия с лекарственными препаратами [13]. Вместе с тем, врачи зачастую даже не подозревают о возможном взаимодействии РЛС с синтетическими лекарственными препаратами по ряду причин. Большинству квалифицированных врачей не хватает достаточных знаний по фармакологии РЛС, в особенности, об их потенциальных лекарственных взаимодействиях. Кроме того, при сборе лекарственного анамнеза врачи часто игнорируют вопросы о приеме РЛС, а пациенты не считают важным сообщать об этом врачу проактивно [14]. Дополнительные проблемы могут быть связаны с самим РЛС, например, содержание примесей, обладающих дополнительной (не ожидаемой) фармакологической активностью (см. выше).

Для РЛС характерны как фармакодинамические (без изменения концентрации вещества в крови), так и фармакокинетические (с изменением концентрации

вещества в крови) лекарственные взаимодействия с синтетическими препаратами. Результатом благоприятных или неблагоприятных лекарственных взаимодействий может быть усиление или ослабление эффекта лекарственного препарата, принимаемого одновременно с РЛС.

Способность синергетического действия ЛР и синтетических лекарственных веществ используется в производстве комбинированных препаратов, в частности, отхаркивающих средств. Например, сочетание амброксола гидрохлорида, натрия гидрокарбоната, натрия глицирризината, сухого экстракта термопсиса в препарате Коделак Бронхо, обладающего отхаркивающим и противовоспалительным действием. Аналогичным образом прием отдельных препаратов амброксола или бромгексина совместно с фитопрепаратами алтея, тимьяна, плюща и др. для усиления отхаркивающего действия является примером положительного фармакодинамического взаимодействия [15]. Напротив, прием отхаркивающих сборов одновременно с противокашлевыми средствами, в особенности, сильно подавляющих кашлевой центр (кодеин, бутамират), является примером антагонистического взаимодействия и нерациональной терапии бронхита, которая может осложниться феноменом «заблочивания бронхов». Другим, достаточно частым, примером фармакодинамического антагонизма может служить одновременный прием ЛРС из растений, обладающих кровоостанавливающим действием (крапива двудомная (*Urtica dioica*), пастушья сумка (*Capsella bursa-pastoris*), кровохлебка лекарственная (*Sanguisorba officinalis*) и антиагреганта, например, ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбозов [14].

Фармакокинетические взаимодействия ЛРС с синтетическими лекарственными препаратами могут осуществляться на всех этапах — при всасывании, распределении, метаболизме и экскреции веществ. Однако наибольшее значение имеют взаимодействия на этапе метаболизма препаратов, обусловленные модуляцией активности ферментов биотрансформации, прежде всего, цитохромов. Цитохромы СYP1, СYP2, СYP3 и СYP4 являются наиболее важными для метаболизма ЛП; при этом изоформа СYP3A4 наиболее распространена в организме и, как известно, метаболизирует до 60% лекарственных препаратов [16].

Известно, что зверобой (*Hypericum*) за счет компонента гиперфорина способен индуцировать, как минимум, две изоформы цитохрома P450 (СYP3A4, СYP2C9) [17, 18]. Эхинацея, напротив, ингибирует микросомальную систему (СYP1A, СYP2C9, СYP3A4) [19]. Эти свойства ЛР могут иметь клиническое значение при совместном применении РЛС с лекарственными препаратами-субстратами данных изоформ цитохрома P450, коих насчитывается уже несколько сотен в разных терапевтических областях. Повышение активности (индукция) цитохромов приведет к ускорению метаболизма лекарственного препарата-субстрата и снижению его эффективной концентрации в плазме крови. Ингибирование активности цитохромов, напротив, может спровоцировать замедление метаболизма лекарственного препарата и повышение его концентрации в крови, что повлечет за собой симптомы передозировки.

Например, при одновременном приеме РЛС, содержащих гинкго (*Ginkgo biloba*), с варфарином или с клопидогрелем возможно избыточное повышение концентраций лекарственных веществ в крови и

возникновение кровотечений [13]. Важно учитывать такие взаимодействия у пациента, которому планируется оперативное вмешательство. Напротив, совместный прием женьшеня или зверобоя с варфарином способствует снижению концентрации варфарина и повышению риска тромботических осложнений.

Другой важный, но недооцененный механизм фармакокинетических взаимодействий — влияние на активность Р-гликопротеина — транспортера лекарственных препаратов-ксенобиотиков из клетки во внеклеточную среду. В частности, Р-гликопротеин «выбрасывает» лекарственные препараты из энтероцита назад в просвет кишки, а из эндотелия капилляров мозга обратно в кровь. Ингибирование Р-гликопротеина приводит к повышению всасывания лекарственных веществ-субстратов из кишечника, увеличивает их поступление в головной мозг. Индукция Р-гликопротеина приводит к противоположным последствиям. Так, например, зверобой, известный индуктор цитохрома Р450, является также индуктором Р-гликопротеина и, в частности, может уменьшать всасывание оксикодона из ЖКТ, а также ускорять его метаболизм, что в итоге способно негативно отразиться на эффективности обезболивания [20]. Другим примером препарата, одновременно являющимся субстратом СYP3A4 и кишечного Р-гликопротеина, является amitriptilin, плазменная концентрация которого может снижаться при одновременном приеме со зверобоем (растительным антидепрессантом) в желании ускорить или усилить терапевтический эффект [21].

Следует помнить, что факторами риска нежелательных побочных реакций при совместном применении РЛС и синтетических препаратов считаются возраст больного (дети и пожилые), сопутствующие заболевания (особенно,

печени и почек), полипрагмазия (необоснованное применение пяти и более лекарственных препаратов), беременность и лактация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующее положение дел диктует необходимость привлечения внимания и комплекса мер, повышающих безопасность фитотерапии. Во-первых, в инструкциях по применению препаратов лекарственных растений, разрешенных в РФ для медицинского применения, необходимо унифицировать разделы, отражающие безопасность препарата; указать все установленные нежелательные реакции препарата, подробно описать противопоказания к применению, меры предосторожности и лекарственные взаимодействия. Особенно это касается сборов, в инструкциях которых крайне скудно перечисляются побочные эффекты или даже указывается об их отсутствии, не приводится информация о возможном применении с другими лекарственными средствами. В инструкциях по применению фитопрепаратов должны быть указаны те показания, которые основаны на клинических данных, в идеале полученных с использованием критериев доказательной медицины (плацебо-контролируемые или сравнительные клинические исследования). Во-вторых, нужны более жесткие требования к рекламе препаратов и БАД из растений с обязательным подробным освещением вопросов безопасности, не ограничивающимся дисклеймером о необходимости консультации врача и/или потенциальном вреде для здоровья. В-третьих, необходимы актуализация образовательных программ и усиление внимания к вопросам безопасности фитотерапии при подготовке специалистов врачей и фармацевтических работников.

Литература

1. Wills RB, Bone K, Morgan M. Herbal products: active constituents, modes of action and quality control. *Nutr Res Rev.* 2000; 13 (1): 47–77.
2. Ших Е. В., Булаев В. М., Демидова О. А. Проблемы оценки безопасности лекарственных растений. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2015; 2: 23–29.
3. Boullata JI, Nace AM. Safety Issues with Herbal Medicine. *Pharmacotherapy.* 2000; 20 (3): 257–269.
4. Самылина И. А., Булаев В. М. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества. *Фармация.* 2009; 3: 6–8.
5. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Herbal medicines.* London, Chicago: Pharmaceutical Press. 2007; 721 p.
6. Привалова Е. Г., Минович В. И. Основы фитотоксикологии. Обзор растительных объектов. Элементы фитохимического анализа. Иркутск: ИГМУ. 2018; 102 с.
7. Булаев В. М., Ших Е. В., Сычев Д. А. Безопасность и эффективность лекарственных растений. М.: Практическая медицина. 2013; 272 с.
8. Ших Е. В., Булаев В. М., Демидова О. А., Крутикова Н. М., Сокова Е. А. Безопасность применения лекарственных растительных препаратов: лекарственные растения с гормональной активностью. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2013; 3: 49–52.
9. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacology *Humulus lupulus L.* (hops) with an emphasis on estrogenic of properties. *Phytomedicine.* 2006; 13: 119–131.
10. Cos P, De Bruyne T, Apers S et al. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med.* 2003; 69 (7): 589–599.
11. Тутельян В. А., Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Безопасность и эффективность биологически активных веществ растительного происхождения. Новосибирск: ЭКОР-КНИГА. 2007; 316 с.
12. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H et al. A first prospective, randomized, doubleblind, placebo controlled study on the use of standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas.* 2006; 54 (2): 164–175.
13. Тарловская Е. И., Козилова Н. А., Чесникова А. И. Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал.* 2016; 1: 51–59.
14. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 69.
15. Кирилюк А. А., Петрище Т. Л. Особенности влияния биологически активных веществ лекарственных растений на фармакологическую активность лекарственных средств. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2017; 2.
16. Грибакина О. Г., Колыванов Г. Б., Литвин А. А. и др. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома Р450 СYP2C9. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016; 1: 21–32.
17. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, et al. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metabolism and Disposition.* 2004; 32 (5): 512–518.
18. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70 (4): 317–326.
19. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75 (1): 89–100.

20. Solhaug V, Molden E. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics — Importance of drug interactions and pharmacogenetics *Scandinavian Journal of Pain*. 2017; 17 (1): 193–200.
21. Johne A, Schmider J, Brockmöller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 46–54.

References

1. Wills RB, Bone K, Morgan M. Herbal products: active constituents, modes of action and quality control. *Nutr Res Rev*. 2000; 13 (1): 47–77.
2. Shih EV, Bulaev VM, Demidova OA. Problemy ocenki bezopasnosti lekarstvennyh rastenij. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2015; 2: 23–29. Russian.
3. Boullata JI, Nace AM. Safety Issues with Herbal Medicine. *Pharmacotherapy*. 2000; 20 (3): 257–269.
4. Samylina IA, Bulaev VM. Problemy bezopasnosti lekarstvennyh rastenij, sodержashchih endogennye toksichnye veshchestva. *Farmaciya*. 2009; 3: 6–8. Russian.
5. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Herbal medicines*. London, Chicago: Pharmaceutical Press. 2007; 721 p.
6. Privalova EG, Mirovich VI. Osnovy fitotoksikologii. *Obzor rastitel'nyh ob"ektov. Elementy fitohimicheskogo analiza*. Irkutsk: IGMU. 2018; 102 s. Russian.
7. Bulaev VM, Shih EV, Sychev DA. *Bezopasnost' i effektivnost' lekarstvennyh rastenij*. M.: *Prakticheskaya medicina*. 2013; 272 s. Russian.
8. SHih EV, Bulaev VM, Demidova OA, Krutikova NM, Sokova EA. *Bezopasnost' primeneniya lekarstvennyh rastitel'nyh preparatov: lekarstvennye rasteniya s gormonal'noj aktivnost'yu*. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2013; 3: 49–52. Russian.
9. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacology *Humulus lupulus L.* (hops) with an emphasis of properties. *Phytomedicine*. 2006; 13: 119–131.
10. Cos P, De Bruyne T, Apers S, et al. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med*. 2003; 69 (7): 589–599.
11. Tutel'yan VA, Belousov YuB, Gurevich KG. *Bezopasnost' i effektivnost' biologicheskii aktivnyh veshchestv rastitel'nogo proiskhozhdeniya*. Novosibirsk: EKOR-KNIGA. 2007; 316 s. Russian.
12. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, et al. A first prospective, randomized, doubleblind, placebo controlled study on the use of standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006; 54 (2): 164–175.
13. Tarlovskaya EI, Koziolova NA, Chesnikova AI. Vliyanie obraza zhizni na effektivnost' i bezopasnost' lekarstvennyh preparatov v kardiologicheskoy praktike: chto dolzhen uchityvat' vrach? *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016; 1: 51–59. Russian.
14. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol*. 2012; 3: 69.
15. Kirilyuk AA, Petrishche TL. Osobennosti vliyaniya biologicheskii aktivnyh veshchestv lekarstvennyh rastenij na farmakologicheskuyu aktivnost' lekarstvennyh sredstv. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. 2017; 2. Russian.
16. Gribakina OG, Kolyanov GB, Litvin AA, et al. *Farmakokineticheskie vzaimodejstviya lekarstvennyh veshchestv, metaboliziruemyh izofermentom citohroma P450 CYP2C9*. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016; 1: 21–32. Russian.
17. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, et al. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004; 32 (5): 512–518.
18. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70 (4): 317–326.
19. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75 (1): 89–100.
20. Solhaug V, Molden E. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics — Importance of drug interactions and pharmacogenetics *Scandinavian Journal of Pain*. 2017; 17 (1): 193–200.
21. Johne A, Schmider J, Brockmöller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 46–54.