

ЛЕКЦИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФИТОПРЕПАРАТОВ

Д. А. Сычев^{1,2}, В. Г. Кулес^{1,2}, Е. В. Ших^{1,2}, В. М. Булаев²,
Г. В. Раменская^{1,2}, С. В. Колхир^{1,2}

В настоящее время наряду с лекарственными средствами (ЛС) пациенты применяют различного рода фитопрепараты. Накопилось большое количество данных о возможности фармакокинетического взаимодействия между ЛС и фитопрепаратами. Наибольшее клиническое значение имеет способность компонентов, входящих в состав фитопрепаратов, индуцировать или ингибировать изоферменты цитохрома Р-450 и (или) гликопротеин-Р. При этом фитопрепараты способны как снизить эффективность совместно применяемых с ними ЛС, так и спровоцировать возникновение нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие, фитопрепарат, изоферменты цитохрома Р-450, гликопротеин-Р

На сегодняшний день фитопрепараты³ применяют около 14 % населения США [25]. В 1997 г. рынок фитопрепаратов в США составил 5 млрд. долларов [13].

Фитопрепараты врачи чаще всего применяются у детей [34], пожилых [13], а также беременных и лактирующих женщин [28]. При этом наиболее частыми показаниями для назначения фитопрепаратов являются тревожность, депрессия, деменция, болевой синдром, мигрень, доброкачественная гиперплазия простаты [22]. И хотя имеются данные о фармакологических эффектах многих фитопрепаратов, проведено ограниченное число рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность при данных заболеваниях [22].

Однако фитопрепараты не всегда назначаются лечащим врачом, часто больной начинает принимать их самостоятельно [3]. По данным разных авторов, от 20 до 30 % больных, длительно получающих те или иные лекарственные средства (ЛС), дополнительно самостоятельно принимает различные фитопрепараты [25]. При этом лишь 20 – 25 % больных, принимающих фитопрепараты дополнительно, сообщают об этом лечащему врачу [27]. Пациенты либо боятся неодобрения со стороны врача приема фитопрепарата, либо не считают важным подобное информирование. Однако большинство пациентов не подозревают о возможности взаимодействия между ЛС и фитопрепаратами, а лечащие врачи его недооценивают. С одной стороны, это

можно объяснить недостатком информации о клинически значимых взаимодействиях ЛС и фитопрепаратов, с другой — неверным представлением пациентов и даже врачей (!) о том, что “природное” происхождение фитопрепаратов автоматически означает абсолютную безопасность как в отношении развития нежелательных реакций, так и в плане взаимодействия с другими ЛС. На самом деле взаимодействия ЛС с фитопрепаратами могут приводить к клинически значимым изменениям фармакологического ответа — снижению эффективности и (или) безопасности фармакотерапии. Так, по некоторым данным, нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при совместном применении ЛС и фитопрепаратов встречаются в 16 % случаев [14].

Наиболее часто в состав фитопрепаратов входят растения, указанные в табл. 1 [24].

Взаимодействие между ЛС с фитопрепаратами активно изучается, имеется ряд сообщений о клинически значимых взаимодействиях подобного рода. В настоящее время наиболее изученным является фармакокинетическое взаимодействие между ЛС и фитопрепаратами. Как известно, результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС в плазме крови. Следует отметить, что механизмы межлекарственного взаимодействия и могут происходить при всасывании, распределении, метаболизме (биотрансформации) и выведении. При этом различные компоненты, содержащиеся в фитопрепаратах, могут влиять на ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450) и транспортеры ЛС (гликопротеин Р и др.), выступая в роли их индукторов (повышают активность) или ингибиторов (снижают активность) [2].

¹ Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, 119992, ул. Б. Пироговская, 2 – 6.

² Институт клинической фармакологии ФГУ “НЦЭСМП” Минздрава России, Москва.

³ Термином “фитопрепараты” обозначены препараты или биологически активные добавки к пище, содержащие растительное сырье.

Таблица 1. Растения, наиболее часто входящие в состав фитопрепаратов

Гинкго билоба (<i>Ginco biloba</i>)
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)
Жень-шень (<i>Panax spp</i>)
Чеснок (<i>Allium sativum</i>)
Эхинацея (<i>Echinacea spp</i>)
<i>Serenoa palmetto</i>
Кава-кава (<i>Piper methysticum</i>)

Для предупреждения развития НЛР и предотвращения снижения эффективности, которые могут явиться следствием подобных взаимодействий, врач должен учитывать эту информацию при проведении фармакотерапии и активным образом интересоваться у больного о приеме фитопрепаратов [2].

Влияние фитопрепаратов на активность изоферментов цитохрома P-450

Изоферменты цитохрома P-450 катализируют реакции I фазы биотрансформации (окисления). Наибольшую роль в биотрансформации ЛС играют изоферменты CYP3A4 (метаболизует блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы гистаминовых H₁ рецепторов, циклоспорин, гормональные контрацептивы для энтерального введения глюкокортикостероиды), CYP2D6 (метаболизует β-адреноблокаторы, антипсихотические ЛС, антидепрессанты), CYP2C9 (метаболизует непрямые антикоагулянты, НПВС, антагонисты ангиотензиновых рецепторов), CYP2C19 (метаболизует ингибиторы протонного насоса,

Таблица 2. Растения, входящие в состав фитопрепаратов, компоненты которых являются индукторами изоферментов цитохрома P-450

Растения (соединения, ответственные за индукцию)	Индуктируемые изоферменты цитохрома P-450	Литература
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i> (гиперфорин)	CYP3A4, CYP2E1, CYP1A2 (у женщин)	[42]
Эхинацея пурпурная <i>Echinacea purpurea</i>	CYP3A4 (в печени)	[16]
Зеленый чай <i>Camellia sinensis</i>	CYP3A4 (в печени)	[11]
Пуерерия лопастная <i>Pueraria lobata</i> (пуерарин)	CYP1A1, CYP1A2	[31]
Розмарин лекарственный <i>Rosmarinus officinalis</i>	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2E1, CYP3A4	[44]
Чистец <i>Stachytarpheta cayennensis</i> (β-микрен)	CYP2B1, CYP2B6	
Хмель обыкновенный <i>Humulus lupulus</i> (β-микрен)	DYP2B1, CYP2B6	
Цимбопегон лимонный или лимонное сорго <i>Symbopogon citrates</i> (β-микрен)	CYP2B1, CYP2B6	
Лавр благородный <i>Laur nobilis</i> (β-микрен)	CYP2B1, CYP2B6	

противосудорожные ЛС), CYP2E1 (метаболизует парацетамол) [1].

Как указывалось выше, компоненты, входящие в состав фитопрепаратов, могут быть как индукторами, так и ингибиторами изоферментов цитохрома P-450. Индукторы изоферментов цитохрома P-450 ускоряют биотрансформацию ЛС, что приводит к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов [1]. Ингибиторы изоферментов цитохрома P-450, наоборот, замедляют биотрансформацию ЛС, что приводит к повышению их концентрации и увеличению риска развития НЛР [1].

Среди фитопрепаратов, индуцирующих изоферменты цитохрома P-450, наиболее изучены фитопрепараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного. В исследовании [42] продемонстрировано, что экстракт зверобоя является эффективным индуктором CYP3A4 и CYP1A2 (только у женщин), при этом он не оказывал влияние на активность CYP2C9 и CYP2D6. Кроме того, экстракт зверобоя в большей степени снижает концентрацию мидазолама (“маркерный” субстрат CYP3A4) при его энтеральном введении, чем при внутривенном [42]. Этот феномен скорее всего связан с тем, что экстракт зверобоя индуцирует не только печеночный CYP3A4, но и CYP3A4 стенки кишечника. При сравнении влияния экстрактов зверобоя, чеснока, гинкго билоба и жень-шеня на активность различных изоферментов цитохрома P-450 [13] было показано, что экстракт зверобоя индуцирует не только CYP3A4, но и CYP2E1 [19]. Высказывается предположение, что способность экстракта зверобоя индуцировать CYP2E1, изофермент, участвующий в биоактивации канцерогенов, может способствовать повышению риска злокачественных заболеваний у лиц длительно принимающих экстракт зверобоя и одновременно контактирующих с проканцерогенами (нитрозамины и др.) [36]. По некоторым данным, индуцирующая способность экстракта зверобоя по отношению к CYP3A4 сопоставима с “универсальным” индуктором микросомального окисления рифампицином [16]. Экстракт зверобоя более интенсивно индуцирует CYP3A4 у женщин, чем у мужчин, что объясняется более интенсивной экспрессией гена CYP3A4 у женщин [15]. Показано значимое снижение концентрации и эффективности гормональных контрацептивов для приема внутрь (субстраты CYP3A4) на фоне приема экстракта зверобоя [15]. На фоне двухнедельного приема экстракта зверобоя концентрация симвастатина значительно понижается [40]. Этот эффект также, по-видимому, связан с индукцией CYP3A4 под действием экстракта зверобоя. Концентрация правастатина при этом не изменялась, т.к. этот препарат не является субстратом CYP3A4. В работе [37] продемонстрировано, что на фоне применения экстракта зверобоя концентрация циклоспорина снижается более чем на 50 %, что сопровождается повышением риска возникновения реакции отторжения трансплантата у больных после пе-

ресадки почки. Представляет интерес работа [8], в которой авторы показали, что экстракт зверобоя не повышает концентрацию карбамазепина (субстрат CYP3A4) у больных эпилепсией длительно его принимающих. Авторы объясняют это тем, что карбамазепин является индуктором CYP3A4, поэтому экстракт зверобоя не может вызвать индукцию уже индуцированной системы [8]. Предполагают, что способность экстракта зверобоя индуцировать CYP3A4 связана с содержащимися в нем гиперфоринном, в меньшей степени — адгиперфоринном [29]. Эти соединения являются лигандами внутриклеточного прегнат-Х-рецептора, при этом образовавшийся комплекс проникает в ядро клетки и, влияя на регуляторную область гена CYP3A4, стимулирует экспрессию гена этого изофермента [30] (табл. 2).

Компоненты, входящие в состав фитопрепаратов, могут также ингибировать изоферменты цитохрома P-450 (табл. 3).

Экстракт чеснока за счет диаллил сульфида является ингибитором CYP2E1 и снижает его активность более чем на 30 % [43]. Клиническое значение этого феномена требует уточнения. Установлена способность экстракта эхинацеи пурпурной ингибировать CYP1A2 и CYP2C9 в печени, CYP3A4 кишечника, при этом экстракт эхинацеи оказался индуктором CYP3A4 печени. Авторы делают вывод о том, что эти свойства эк-

ракта эхинацеи могут иметь клиническое значение при ее совместном применении с ЛС-субстратами данных изоферментов (теофиллином, фенитоином, циклоспорином) [16].

Экстракт сока грейпфрута входит в состав ряда фитопрепаратов. Известна способность сока грейпфрута ингибировать CYP3A4. Совместное применение сока грейпфрута с ЛС-субстратами CYP3A4 увеличивает их биодоступность [29], что сопровождается увеличением риска НЛР (табл. 4). Так, сок грейпфрута увеличивает биодоступность нифедипина, мидазолама, триазолама, цизаприда, циклоспоринола более чем на 50 % [29]. Сок грейпфрута в большей степени ингибирует активность CYP3A4 в стенке кишечника, чем в печени [29]. При этом ингибирование CYP3A4 сохраняется в течение 24 ч после приема 200 мл сока. Причем ингибирующая способность сока грейпфрута зависит от сорта: так, сок белых грейпфрутов является более сильным ингибитором CYP3A4, чем красных. Предполагают, что активным компонентом сока грейпфрута, ингибирующим CYP3A4 являются фумарокумарин 6,7-гидроксибергамотин, и в меньшей степени ниренгинин [22].

Экстракт красного вина входит в состав многих фитопрепаратов. В исследованиях *in vitro* показано, что ингибитором CYP3A4 является флавоноид красного вина ресвератрол. Его ингибирующая способность со-

Таблица 3. Растения и фрукты, входящие в состав фитопрепаратов, компоненты которых являются ингибиторами изоферментов цитохрома P-450

Фрукты и растения (соединения, ответственные за ингибирование)	Ингибируемые изоферменты цитохрома P-450	Литература
Грейпфрут — сок и плоды <i>Citrus paradisi</i> (6',7'-дигидроксибергамотин)	CYP3A4 (в кишечнике)	[29]
Лайм — сок и плоды <i>Citrus aurantifolia</i> (бергамотин)	CYP3A4 (в кишечнике)	[15]
Помела — плоды <i>Citrus grandis</i>	CYP3A4 (в кишечнике)	[12]
Апельсин — кожура <i>Citrus aurantium</i>	CYP3A4	[18]
<i>Растения</i>		
Расторопша пятнистая	CYP2C9, CYP3A4	[39]
Эхинацея пурпурная <i>Echinacea purpurea</i>	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)	[16]
Зеленый чай <i>Camillia sinensis</i>	CYP3A4 (в кишечнике)	[13]
Чеснок <i>Allium savitum</i> (диаллил сульфид)	CYP2E1	[43]
Пуэрерия лопастная <i>Pueraria lobata</i> (пуэрерарин)	CYP2B1, CYP2E1, CYP3A4	[17]
Лимонник <i>Schisandra fruit</i> (гомисин С)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	[23]
Дудник даурский <i>Angelica dahurica</i>	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	[44]
Большой <i>Peumus boldus</i>	CYP1A2, CYP3A4	
Элеутерококк колючий <i>Eleutherococcus senicosus</i>	CYP3A4	[38]
Кошачий коготь <i>Uncaria tomentosa</i>	CYP3A4	[7]
Ромашка аптечная <i>Matricatia chamonilla</i>	CYP3A4	
Бузина черная <i>Sambucus Canadensis</i>	CYP3A4	[7]
Желтокорень канадский <i>Hydrastis Canadensis</i>	CYP3A4, CYP2D6	
Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i>	CYP3A4	
Черемуха поздняя <i>Prunus serotina</i>	CYP3A4	
Нотоптеригамус надрезанный <i>Notopterygium incisum</i>	CYP3A4	[18]
Дудник китайский <i>Angelica sinensis</i>	CYP3A4	
Сапожниковия растопырчатая <i>Saposhnikovia divaricata</i>	CYP3A4	

Таблица 4. Нежелательные реакции, возникающие при совместном применении лекарственных средств (ЛС) и сока грейпфрута [4]

Лекарственные средства	Нежелательные реакции
Гиполипидемические ЛС: ловастатин, симвастатин, аторвастатин	Разрушение скелетной мускулатуры (рабдомиолиз)
Антигипертензивные ЛС: фелодипин, никардипин, нифедипин, нисодипин, нитрендипин	Гипотензия, тахикардия
Гипогликемические ЛС: репаглинид	Гипогликемия
ЛС для лечения эректильной дисфункции: силденафил, тадалафил, варденафил	Гипотензия

поставима с макролидами (эритромицин, тролеандомицин) [9]. Однако авторам не удалось найти связь между содержанием ресветрола в красном вине и его ингибирующей активностью по отношению к СYP3A4. Это скорее всего связано с тем, что и другие флавоноиды красного вина ингибируют СYP3A4 [9]. Так, показано, что другой флавоноид красного вина эпселон-винеферин (димер ресвератрола) является сильным ингибитором СYP3A4. Кроме того, он ингибирует СYP1A1, СYP1B1, СYP2B6 [35]. Способность флавоноидов красного вина ингибировать изоферменты цитохрома P-450 может иметь клиническое значение при его взаимодействии с ЛС. В настоящее время имеется небольшое количество клинических исследований, в которых изучалось влияние красного вина на фармакокинетику ЛС. Так, у здоровых добровольцев красное вино (Cabernet Sauvignon 1999; Ernest & Julio Gallo, Modesto, Calif) достоверно удлиняет время наступления максимальной концентрации фелодипина (субстрат СYP3A4) и его метаболита дигидрофелодипина [5]. В другом исследовании на фоне приема красного вина имела тенденция к повышению максимальной концентрации цизаприда (субстрат СYP3A4) в плазме крови. Кроме того, достоверно удлинялось время ее наступления [32]. Изменение фармакокинетики ЛС под влиянием красного вина не приводило к изменению фармакодинамики, что, скорее всего, связано с тем, что эти исследования проводились при однократном, а не курсовом применении ЛС. Однако в работе [41] показано, что красное вино (Blackstone Merlot, 1996; Blackstone Winery, Graton, Calif), напротив, снижает биодоступность и максимальную концентрацию циклоспорина в плазме крови [41]. Можно предположить, что противоречивые результаты упомянутых исследований связаны с различным содержанием флавоноидов, обладающих ингибирующим действием.

Влияние фитопрепаратов на активность гликопротеина-Р

Гликопротеин-Р представляет АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на апикальной мембране клеток слизистой кишечника (энтероцитах), гепатоцитов, эпителиоцитов почечных канальцев. Суб-

стратами гликопротеина-Р являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, макролиды, фторхинолоны, ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины, многие противоопухолевые средства. В кишечнике гликопротеин-Р препятствует всасыванию ЛС, а в почках и в печени способствует активной секреции в мочу и в желчь, соответственно [1].

Индукторы гликопротеина-Р способствуют угнетению всасывания ЛС и ускорению их выведения, приводя к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов. Напротив, ингибиторы гликопротеина-Р повышают всасывание ЛС и угнетают их выведение, что приводит к повышению их концентрации и повышению риска развития НЛР [1].

Имеются данные о том, что экстракт зверобоя является индуктором гликопротеина-Р [11]. Совместное применение препаратов зверобоя с ЛС-субстратами гликопротеина-Р приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии [10, 11]. Так, показано, что по описанному механизму экстракт зверобоя снижает концентрацию ингибиторов ВИЧ-протеиназ индинавира и саквинавира [33], следовательно, и эффективность этих ЛС у больных ВИЧ-инфекцией. Изучена фармакокинетика дигоксина у больных, одновременно принимающих экстракт зверобоя, оказалось, что экстракт зверобоя почти в 2 раза снижал концентрацию дигоксина [10]. На основании экспериментальных работ высказывается предположение, что из всех компонентов экстракта зверобоя ответственным за индукцию гликопротеина-Р является гиперфорин [42]. В исследовании *in vitro* показано, что экстракт клевера лугового (*Trifolium pretense*) способен индуцировать гликопротеин-Р, предположительно за счет биоханина А [45]. Следствием этого является повышение всасывания и угнетение выведения дигоксина и винбластина под действием экстракта клевера лугового [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем данных о неблагоприятных взаимодействиях ЛС с фитопрепаратами постоянно растет. Эта проблема ставит вопрос: каким образом можно обеспечить высокую эффективность совместного применения ЛС и фитопрепаратов? На наш взгляд этот вопрос должен решаться комплексно. С одной стороны, необходимо повысить уровень информированности врачей и пациентов о неблагоприятных взаимодействиях ЛС с фитопрепаратами, с другой — наладить систему экспертизы фитопрепаратов “прицельно” на предмет их взаимодействия с ЛС. Очевидно, для проведения подобной экспертизы необходимо проводить исследования по изучению влияния фитопрепаратов и их компонентов на активность изоферментов цитохрома P-450 и гликопротеина-Р. Данные, полученные в подобных исследованиях, должны найти отражение в тексте инструкций по применению фитопрепаратов. Так, FDA в

директиве, выпущенной в феврале 2000 г., указывает: “не рекомендуется совместное применение экстракта зверобоя с гормональными контрацептивами для энтерального введения, селективными ингибиторами захвата серотонина и ингибиторами ВИЧ-протеиназы” [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Кукес, *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*, Реафарм, Москва (2004).
2. В. Г. Кукес, Е. В. Ших, Д. А. Сычев и др., *Вопр. питания*, **72**(5), 39 – 43 (2003).
3. Т. П. Пилат, А. А. Иванов, *Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение)*, Москва (2002), сс. 184 – 190, 646 – 656.
4. D. G. Bailey, G. K. Dresser, *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **4**(5), 281 – 97 (2004).
5. D. G. Bailey, G. K. Dresser, J. Bend, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**; 23 – 27 (2003).
6. G. W. Barone, B. J. Gurley, B. L. Ketel, and S. R. Abul-Ezz, *Transplantation*, **71**, 239 – 41(2001).
7. J. Budzinski, B. Foster, and S. Vandenhoeck, *Phytomedicine*, **7**(4), 273 – 82 (2000).
8. A. Burstein, et al., *Clin. pharmacol. and Ther.*, **68**(6), (2000).
9. W. K. Chan and A. B. Delucchi, *Life Sci.*, Nov. 10; **67**(25), 3103 – 3112 (2002).
10. K. Dresser, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 32 – 43(2003).
11. D. Dürr, B. Stieger, G. A. Kullak-Ublick, K. M. Rentsch, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 598 – 604 (2000).
12. K. Egashira, E. Fukuda, T. Onga, et al., *Transplantation*, Apr. 15, **75**(7), 1057 (2003).
13. D. Foster, R. Phillips, M. Hamel, and DM. Eisenberg, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **48**, 1560 – 1565(2000).
14. A. Fugh-Berman, E. Ernst, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 587 – 95 (2001).
15. J. C. Gorski, M. A. Hamman, Z. Wang, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**, 25 (2002).
16. C. Gorski, H. M. Huang, A. Pinto, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**, 36 – 48 (2004).
17. M. C. Guerra, E. Speroni, M. Broccoli, et al., *Life Sci.*, Nov. 3, **67**(24), 2997 – 3006 (2000).
18. L. Q. Guo, M. Taniguchi, Q. Y. Chen, et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, Apr., **85**(4), 399 – 408 (2001).
19. J. Gurley, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(3), 2002.
20. J. Henney, *J. American Medical Association*, **283**(13), 2000.
21. D. D. Hensrud, D. D. Engle, S. M. Scheitel, *Mayo Clin. Proc.*, **74**, 443 – 7 (1999).
22. S. M. Huang, S. Hall, P. Watkins, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**(1). 2 – 14 (2004).
23. H. Iwata, Y. Tezuka, S. Kadota, et al., *Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in schisandra fruit wextract*, *DMD* **32**, 1351 – 1358 (2004).
24. A. A. Izzo and E. Ernst, *Drugs*, **61**, 2163 – 75 (2001).
25. D. W. Kaufman, J. P. Kelly, L. Rosenberg, et al., *JAMA*, **287**, 337 – 44 (2002).
26. R. C. Kessler, R. B. Davis, D. F. Foster, et al., *Ann Intern. Med.*, **135**, 262 – 268 (2001).
27. T. B. Klepser, W. R. Doucette, M. R. Horton, et al., *Pharmacother.*, **20**, 83 – 7 (2000).
28. S. S. Kristoffersen, P. A. Atkin, and G. M. Shenfield, *Lancet.*, **347**, 972 (1996).
29. K. S. Lown, D. G. Bailey, R. J. Fontana, et al., *J. Clin. Invest.*, **99**, 2545 – 2553 (1997).
30. L. B. Moore, B. Goodwin, S. A. Jones, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 7500 – 7502 (2000).
31. M. Nishikawa, N. Ariyoshi, A. Kotani, et al., *Drug. Metab. Pharmacokin.*, **19**(4), 280 – 289 (2004).
32. E. M. Offman, D. J. Freeman, G. K. Dresser, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, Jul., **70**(1), 17 – 23 (2001).
33. S. C. Piscitelli, A. H. Burstein, D. Chaitt, et al., *Lancet*, **355**, 547 – 8 (2000).
34. R. Pitetti, S. Singh, D. Hornyak, et al., *Pediatr. Emerg. Care*, **17**, 165 – 169 (2001).
35. B. Piver, F. Berthou, Y. Dreano, and D. Lucas, *Life Sci.*, Jul. 18, **73**(9), 1199 – 213 (2003).
36. J. L. Raucy, *Toxicol.*, **105**, 217 – 23 (1995).
37. F. Ruschitzka, P. J. Meier, M. Turina, et al., *Lancet*, **355**, 548 – 9 (2000).
38. M. Smith, K. Lin, Y. Zheng, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, Feb., **69**(2), Abstract PIII-89 (2001).
39. C. Sridar, T. Goosen, U. Kent, et al., *DMD*, **32**, 587 – 594 (2004).
40. K. Sugimoto, M. Ohmori, S. Tsuruoka, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 518 – 24 (2001).
41. S. tsunoda, R. harris, U. Christians, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 462 – 7 (2001).
42. Z. Wang, J. C. Gorski, M. A. Hamman, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 317 – 26 (2001).
43. C. S. Yang, S. K. Chhabra, J. Hong, T. J. Smith, *J. Nutr.*, **131**, 1041S – 1045S (2001).
44. Y. R. Yoon, M. J. Kim, M. S. Shin, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, Feb., **69**(2), Abstract PIII-97 (2001).
45. S. Zhang, M. E. Morris, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Mar., **304**(3), 1258 – 67 (2003).
46. S. Zhang and M. E. Morris, *Pharm. Res.*, Aug., **20**(8), 1184 – 91 (2003).

Поступила 21.06.04

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE PHARMACOKINETIC INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND PHYTOPREPARATIONS

D. A. Sychev^{1,2}, V. G. Kukes², E. V. Shikh^{1,2}, V. M. Bulaev², G. V. Ramenskaya^{1,2}, and S. V. Kolkhir^{1,2}

¹ Sechenov Medical Academy, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2 – 6, Moscow, 119992 Russia

² Institute for Clinical Pharmacology, State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In modern clinics, the pharmacotherapy is frequently accompanied by the administration of phytopreparations (by which are implied any preparations based on or containing plant materials). There are many data indicative of the possible pharmacokinetic interactions between drugs and phytopreparations. Among the most important issues is the ability of components of phytopreparations to induce or inhibit the isoenzymes of cytochrome P-450 and/or glycoprotein P. For this reason, phytopreparations can either increase or decrease the efficacy of jointly administered drugs, as well as provoke the development of undesired side reactions.