

Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19

Таубэ А. А. 

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Аннотация

Согласно данным ряда исследований, лекарственные растения и лекарственные препараты (ЛП) на их основе могут быть использованы в качестве ингибиторов различных вирусных инфекций, включая вирус SARS-CoV-2, на разных стадиях их проявления и развития. В ряде стран разработаны официальные рекомендации по самостоятельной и вспомогательной терапии COVID-19 лекарственными растениями и ЛП на их основе. Однако в сочетании с ЛП, разработанными для лечения COVID-19, могут возникать различные взаимодействия, в том числе неблагоприятные.

Цель: проведение систематизации и анализа данных по возможным взаимодействиям лекарственных растений и природных биологически активных веществ, являющихся мажорными действующими веществами в растительном сырье, с ЛП, рекомендованными для лечения COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании были отобраны ЛП, рекомендованные к лечению COVID-19 на различных стадиях и различной степени тяжести, с различным механизмом действия. Использовалась открытая информация о подтвержденных межлекарственных взаимодействиях на сайте международной базы данных <https://go.drugbank.com/>.

Результаты и обсуждение. Выявлены результаты возможных взаимодействий со следующими лекарственными растениями: Зверобой, Наперстянка, Барвинок, Безвременник, Хинное дерево, Строфант, Спорынья, Перец, Лимон, Кофе, Чай, дерево Йохимбе, Чеснок, Примула вечерняя, Мак опийный, Раувольфия змеиная.

Заключение. Рассмотрены ЛП, применяемые для лечения COVID-19, разных анатомо-терапевтических групп, выявлены возможные изменения их терапевтической эффективности при одновременном приеме с лекарственными растениями или биологически активными веществами растительного происхождения, содержащимися в продуктах питания и пищевых добавках. Показано, что не все взаимодействия могут быть нежелательными. Влияние лекарственных растений на фармакокинетику ЛП изучено недостаточно и представляется важным и перспективным аспектом деятельности по фармаконадзору. Выявлены интересные взаимодействия: зверобой продырявленный и ЛП на его основе способны вызвать индукцию CYP3A и снижение терапевтического эффекта при совместном применении с ЛП: лопинавиром, ремдесивиром, умифеновиром, нирматрелвиром; кардиотоксический эффект интерферона может быть снижен за счёт применения лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды; сочетание приема феруловой кислоты с пэгинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений. Обнаружено, что база данных Drugbank не содержит сведений о межлекарственных взаимодействиях лекарственных растений с молнупиравиром.

Ключевые слова: лекарственное растение; лекарственное растительное сырьё; COVID-19; лекарственные взаимодействия; фармаконадзор; безопасность лекарств; фавипиравир; молнупиравир; умифеновир; лопинавир; ремдесивир; нирматрелвир; тоцилизумаб

Для цитирования: Таубэ А. А. Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19 // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;1(2): 28-35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-9>.

Поступила: 01 марта 2022 г. Одобрена: 03 марта 2022 г. Опубликована: 15 марта 2022 г.

Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19

Taube A.A. 

FGBU "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products" of the Ministry of Health of Russia, Moscow
FGBOU VO "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Abstract

According to a number of studies, medicinal plants and drugs based on them can be used as inhibitors of various viral infections, including the SARS-CoV-2 virus at different stages of their manifestation and development. In a number of countries, official recommendations have been developed for independent and auxiliary therapy of COVID-19 with medicinal plants and drugs based on them. However, in combination with drugs developed for the treatment of COVID-19, various interactions, including adverse ones, may occur.

Purpose: to systematize and analyze data on possible interactions of medicinal plants and natural biologically active substances, which are major active substances in plant raw materials, with medicinal products recommended for the treatment of COVID-19.

Materials and methods. The study selected drugs recommended for the treatment of COVID-19 at various stages and severity with different mechanisms of action. We used open information on confirmed drug interactions on the website of the international database <https://go.drugbank.com/>.

Results and discussion. The results of possible interactions with the following medicinal plants were revealed: St. John's wort, Digitalis, Periwinkle, Colchicum, Cinchona, Strophanth, Ergot, Pepper, Lemon, Coffee, Tea, Yohimbe tree, Garlic, Evening primrose, Poppy opium, Rauwolfia serpentina.

Conclusion. The drugs used for the treatment of COVID-19 of different anatomical and therapeutic groups are considered, possible changes in their therapeutic efficacy are identified when taken simultaneously with medicinal plants or biologically active substances of plant origin contained in food and nutritional supplements. It is shown that not all interactions may be undesirable. The effect of medicinal plants on the pharmacokinetics of drugs has not been studied enough and seems to be an important and promising aspect of pharmacovigilance activities. Interesting interactions have been identified: St. John's wort and drugs based on it can cause the induction of CYP3A and reduce the therapeutic effect when used together with drugs: lopinavir, remdesivir, umifenovir, nirmatrelvir; the cardiotoxic effect of interferon can be reduced through the use of medicinal plant materials containing cardiac glycosides; the combination of ferulic acid with peginterferon alfa-2a increases the risk and severity of bleeding. It was found that the Drugbank database does not contain information on drug-drug interactions of medicinal plants with molnupiravir.

Keywords: medicinal plant; medicinal plant materials; COVID-19; drug interactions; pharmacovigilance; drug safety; favipiravir; molnupiravir; umifenovir; lopinavir; remdesivir; nirmatrelvir; tocilizumab

For citation: Taube AA. Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2022;1(2):28-35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-9>.

Received: March 01, 2022. **Accepted:** March 03, 2022. **Published:** March 15, 2022.

Введение

За время пандемии COVID-19 были изучены и одобрены лекарственные препараты (ЛП), а также разработаны клинические рекомендации для терапии COVID-19. Имеющиеся на сегодняшний день данные по эффективности и безопасности ЛП, применяемых для профилактики и лечения COVID-19, остаются противоречивыми. Кроме того, способность вируса SARS-CoV-2 к мутациям может привести к снижению эффективности уже существующих ЛП.

Согласно данным ряда исследований, лекарственные растения и ЛП на их основе могут быть использованы в качестве ингибиторов различных вирусных инфекций, включая вирус SARS-CoV-2, на разных стадиях их проявления и развития [1–3]. В Китае в апреле 2020 г. [4] было официально одобрено применение лекарственных растительных препаратов традиционной китайской медицины при COVID-19 в комбинированной терапии с другими ЛП. *Shi et al.* в 2020 г. было показано, что несколько составных формул китайской медицины (такие как отвар Qingfei Paidu, гранулы Jingyin и капсулы Lianhua Qingwen) способны облегчать умеренные и лёгкие симптомы у некоторых пациентов с COVID-19 [4]. В большинстве случаев ЛП

китайской традиционной медицины часто назначают пациентам с COVID-19 одновременно с другими противовирусными лекарственными средствами (такими как ремдесивир и лопинавир) [4].

Противовирусные препараты прямого действия против SARS-CoV-2 можно разделить на два класса: моноклональные антитела (мАт), направленные против белка Spike, и малые молекулы, препятствующие репликации вируса [5].

Фавипиравир — РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы широкого спектра действия — подавляет репликацию SARS-CoV-2 при значительно более низких концентрациях, чем минимальные уровни в плазме, достигаемые при применении в дозах, утверждённых для лечения гриппа. Фавипиравир значительно сокращал время выздоровления у пациентов с лёгкой формой пневмонии COVID-19 [6]. Однако данные об эффективности фавипиравира при COVID-19 противоречивы [7].

Молнупиравир (МК-4482 или EIDD-2801) — пероральный противовирусный препарат, пролекарство нуклеозидного аналога EIDD-1931 (β -D-N4-гидроксицитидин) — является ингибитором вирусного RdRp и первоначально был разработан против различных РНК-вирусов, таких как грипп [5]. Было показано, что применение мол-

нупиравира у пациентов с COVID-19 приводит к ускоренному клиренсу РНК SARS-CoV-2 [8]. В декабре 2021 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) выдало разрешение на экстренное применение препарата у взрослых пациентов, которые подвержены высокому риску прогрессирования заболевания в тяжёлую форму и для которых альтернативные варианты лечения COVID-19 недоступны или клинически неприемлемы [5]. В Великобритании молнупиравир одобрен для использования у людей с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 и у которых есть по крайней мере один фактор риска развития тяжёлого заболевания (сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, возраст старше 60 лет) для предотвращения тяжёлых исходов. Исследования показали, что препарат эффективен и безопасен только при раннем назначении, а именно при использовании в течение первых 5 дней с момента появления клинических проявлений [9] и при лёгкой форме COVID-19. Молнупиравир был не эффективен при средней и тяжёлой формах COVID-19 и в случаях, когда лечение начинали на более поздних стадиях развития болезни [10]. Результаты доклинических исследований эффективности комбинированной терапии молнупиравира с фавипиравиром при лечении животных с COVID-19 показали, что при сочетании субоптимальных доз молнупиравира и фавипиравира наблюдается синергия. Обнаружено снижение титров SARS-CoV-2 на $5 \log_{10}$ в лёгочной ткани у $>60\%$ животных после лечения комбинацией препаратов. При задержке начала лечения на один день титры SARS-CoV-2 в лёгочной ткани животных снижались на $2,4 \log_{10}$. Более того, было установлено, что применение комбинированной терапии предотвращает передачу SARS-CoV-2 контрольным животным при совместном содержании с инфицированными [11].

Другим примером репрофилирования препарата для терапии COVID-19 является ремдесивир, изначально разработанный для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Ремдесивир — монофосфорамидатное пролекарство нуклеозида GS-441524, ингибитор RdRp SARS-CoV-2. В течение первого года пандемии, в связи с неопределённостью в назначении этиотропной терапии и при отсутствии других низкомолекулярных противовирусных препаратов, стали широко в массовых количествах применять ремдесивир. Изначально ремдесивир применяли в рамках клинических испытаний и *off-label* в экстренных случаях, но затем препарат получил одобрение для лечения COVID-19 [12]. Это был первый противовирусный препарат, одобренный или разрешённый для экстренного использования при лечении COVID-19 сразу в нескольких

странах. При терапии ремдесивиром наблюдалось улучшение клинических исходов у пациентов, госпитализированных с заболеванием средней и тяжёлой степени. Кроме того, при назначении пациентам, находящимся на амбулаторном лечении, наблюдалось отсутствие прогрессирования заболевания [5, 13].

Умифеновир — ингибитор слияния мембран, широкого спектра действия. Был одобрен в Китае и России для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа [14], атипичной пневмонии и Ласса [15]. Препарат был предложен и протестирован в нескольких исследованиях в качестве терапевтического средства против COVID-19. Предположительно [16], умифеновир эффективен на начальных этапах заболевания, за счёт предотвращения прикрепления вируса и ингибирования высвобождения вирусных частиц из внутриклеточного пространства. На сегодняшний день умифеновир одобрен в России для лечения COVID-19. В то же время более ранние клинические испытания показали противоречивые результаты в отношении его эффективности [16]. Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности умифеновира против COVID-19 показали эффективность при лёгких формах течения заболевания [16] и неэффективность при тяжёлых формах: умифеновир не влиял на время до клинического улучшения и смертность. Также подтверждено, что умифеновир не сокращает продолжительность госпитализации и потребность в инвазивной искусственной вентиляции лёгких [17].

Лопинавир и ритонавир представляют собой комбинацию ингибиторов протеазы, обычно используемых при лечении ВИЧ-инфекции. Проведённые клинические исследования эффективности комбинации лопинавир/ритонавир при терапии COVID-19 не доказали их эффективность [18, 19], однако препараты продолжают применять, так как нет достоверных данных о полной неэффективности комбинации [20].

Нирматрелвир (PF-07321332) — необратимый ингибитор вирусной протеазы Mpro SARS-CoV-2, в состав которого входит ритонавир, допускающий пероральный путь введения. Исследования показали, что лечение нирматрелвиром, начатое в первые дни после появления симптомов, обеспечивает 90%-ную защиту от тяжёлого течения COVID-19 и госпитализации [5]. Несмотря на непрерывные эволюционные мутации коронавирусов, предполагается, что противовирусная активность нирматрелвира снижаться не будет [5]. Исследования противовирусной активности *in vitro* ремдесивира и его исходного нуклеозида GS-441524, молнупиравира и его исходного нуклеозида EIDD-1931, а так-

же нирматрелвира в отношении предкового штамма SARS-CoV-2 и пяти последующих мутаций, включая Омикрон, показали, что молекулы обладают одинаково мощной противовирусной активностью против родового вируса и новых штаммов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон [5]. Разрешён FDA в комбинированной терапии с лопинавиром и ритонавиром для лечения COVID-19 средней и лёгкой степени тяжести. ЕМА выдало условное разрешение на продажу.

Интерферон-альфа (IFN- α) — комбинированная терапия рибавирина/IFN- α не улучшала клинические исходы у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о том, что при лечении COVID-19 следует избегать терапии рибавирина/IFN- α [21]. В то же время пегилированный интерферон- α 2b показал эффективность и безопасность — у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [22].

Тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6. Тоцилизумаб снижает воспалительную реакцию при цитокиновом шторме, который является одним из механизмов развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19. Тоцилизумаб оказался эффективен при развитии пневмонии, вызванной COVID-19, существенно снижая потребность пациентов в искусственной вентиляции лёгких [23, 24].

Широкое распространение COVID-19 и вызванная его негативными последствиями озабоченность населения способствуют учащению случаев самолечения и применения методов народной медицины для профилактики и лечения COVID-19. Кроме того, лекарственные травы также применяются при лечении других заболеваний или поступают в организм в составе биологически активных добавок к пище и травяных чаёв. Одновременное использование растительных лекарственных средств с терапевтическими средствами может вызвать клинически значимые взаимодействия или нежелательные реакции, поэтому необходимо оценить потенциальные риски при лечении COVID-19.

Цель: проведение систематизации и анализа данных по возможным взаимодействиям лекарственных растений и природных биологически активных веществ, являющихся мажорными действующими веществами в растительном сырье, с лекарственными препаратами, рекомендованными для лечения COVID-19.

Материалы и методы

Использовалась открытая информация о подтверждённых межлекарственных взаимодействиях на сайте международной базы данных <https://go.drugbank.com/>

Проведён анализ публикаций ресурса PubMed, отечественных временных методических рекомен-

даций по лечению COVID-19: «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)», версия 14 (27/12/2021). Исходя из российских рекомендаций, а также международной практики лечения были выбраны следующие объекты: фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, умифеновир, интерферон-альфа (пэгинтерферон), лопинавир, нирматрелвир, тоцилизумаб.

Результаты и обсуждение

Международная база данных Drugbank аккумулирует информацию о зарегистрированных и исследуемых ЛП, в том числе выявленные взаимодействия и их характер с другими ЛП, биологически активными веществами, растениями, продуктами питания. Были изучены в разделе «Взаимодействия» вкладки: «Одобрённые» (approved), «Пищевые продукты» (nutraceutical). Выявленные результаты возможных взаимодействий представлены в таблице.

Таблица. Взаимодействия лекарственных препаратов против COVID-19 с лекарственными растениями

Растение	Лекарственный препарат
Зверобой	Тоцилизумаб
	Ремдесивир
	Нирматрелвир
	Умифеновир
Наперстянка	Лопинавир
	Тоцилизумаб
Барвинок	Интерферон
	Лопинавир
	Фавипиравир
Безвременник	Тоцилизумаб
	Интерферон
Хинное дерево	Фавипиравир
	Лопинавир
Строфант	Фавипиравир
Спорынья	Интерферон
	Тоцилизумаб
Перец	Лопинавир
	Интерферон
Лимон	Интерферон
Кофе, чай	Интерферон
	Тоцилизумаб
Дерево Йохимбе	Интерферон
	Тоцилизумаб
Чеснок	Лопинавир
Примула вечерняя	Лопинавир
Мак опийный	Лопинавир
	Тоцилизумаб
Раувольфия змеиная	Лопинавир
	Тоцилизумаб

Исследование показало, что в базе данных содержится мало информации о взаимодействиях непосредственно с лекарственными растениями. Так, **Зверобой продырявленный** (*St. John's wort*, *Hypericum perforatum*) ускоряет метаболизм и выведение четырёх ЛП: ремдесивира, умифеновира, лопинавира, нирматрелвира — за счёт индукции изофермента цитохрома P450 CYP3A. Одновременное применение с ЛП или пищевыми продуктами, содержащими зверобой, может привести к снижению концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, снижению терапевтической эффективности ЛП. Необходимо это учитывать при совместном назначении и либо исключать приём данного лекарственного растения, либо, при невозможности отмены, корректировать терапевтические дозы. Рекомендации по применению лекарственного растительного сырья на основе зверобоя в соответствии с данными Drugbank: беспокойство, ожоги первой степени, депрессия, дерматит, дерматит, жар, бессонница, миалгия, обсессивно-компульсивное расстройство, сезонное аффективное расстройство, соматизированное расстройство. Интересно, что данные ЛП относятся к разным анатомо-терапевтическим группам (АТХ), но механизм и результат взаимодействия со зверобоем аналогичен. Тоцилизумаб, напротив, ускоряет метаболизм и выведение зверобоя.

Наперстянка (*Digitális*), содержащая сердечные гликозиды, применяется в качестве кардиотонического средства как в виде самого сырья (листья) наперстянки, так и кардиологических препаратов: дигоксина и ланатозида Ц [25]. Фавипиравир и лопинавир могут снизить скорость выведения дигоксина и дигитоксина, что может привести к повышению уровня сердечных гликозидов в сыворотке крови.

Совместное применение пэгинтерферона альфа-2а и ланатозида Ц показывает пример положительного взаимодействия — сердечный гликозид способен снижать кардиотоксическую активность интерферонов.

Тоцилизумаб, напротив, ускоряет выведение дигоксина и ланатозида Ц при совместном применении.

Барвинок (*Vinca rosea L.*, *Catharanthus roseus*). Мажорными биологическими активными веществами барвинка являются винкрестин и винбластин, фармакокинетика которых меняется при совместном применении с фавипиравиром. Концентрация в сыворотке крови винкрестина и винбластина может повышаться при сочетании с фавипиравиром за счёт уменьшения экскреции. Метаболизм винбластина, винкрестина, наоборот, может усиливаться при сочетании с тоцилизумабом, и их концентрация будет меньше ожидаемой. Следует обратить внимание на совместный приём интерферона с ЛП, содержащими винбластин и винкрестин, так как

при совместном приёме с интерферонами интерферон будет увеличивать частоту и тяжесть связанных с их приёмом нежелательных реакций.

Клубнелуковицы безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev.*) — средство, влияющее на обмен мочевой кислоты, — содержат алкалоид колхицин, проявляющий противоопухолевую активность [25]. При совместном применении как с фавипиравиром, так и с лопинавиром замечена повышенная концентрация в сыворотке крови уровня колхицина.

Кора хинного дерева, основные алкалоиды которой хинидин — антиаритмическое средство и хинин — противомалярийное средство. Их концентрация в сыворотке крови в сочетании с фавипиравиром может повышаться.

Различные виды рода строфанта, например **семена строфанта комбе** (*Semen Strophanthi*), являются источником сердечных гликозидов, первичным гликозидом является К-строфангизид. Лекарственное растительное сырьё строфанта применяется для производства ЛП списка А при тяжёлых формах хронической недостаточности, в качестве кардиотонического средства [25]. В базе данных Drugbank обнаружена информация о том, что цимарин, содержащийся в растениях рода строфант, так же как ланатозид Ц, способен снижать кардиотоксическую активность интерферона.

Йохимбин — основной алкалоид **дерева Йохимбе** (*Pausinystalia yohimbe*), содержится также в **раувольфии змеиной**. Тоцилизумаб способен усиливать фармакокинетику йохимбина.

Раувольфия змеиная (*Rauvolfia serpentina*) содержит алкалоид резерпин. На основе лекарственного растительного сырья изготавливаются ЛП, седатирующие ЦНС, гипотензивные и снотворные препараты [25]. Лопинавир может снизить скорость выведения резерпина, что может привести к повышению его уровня в сыворотке крови.

Спорынья (*Secale cornutum*) применяется для усиления сокращения матки и остановки маточных кровотечений [25]. Выявлено, что уровень концентрации алкалоидов спорыньи и их производных — дигидроэргокристина, дигидроэрготамина, эрготамина — в сыворотке крови ниже при сочетании с тоцилизумабом, напротив, лопинавир способен повышать концентрацию алкалоидов спорыньи в сыворотке крови.

Перец (красный) стручковый, настойку которого (*Capsici anni tinctura*) используют для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения [25], содержит алкалоид капсаицин. Отмечено, что интерфероны способны снижать фармакокинетические параметры капсаицина.

Семена кофе (*Semina coffeae*) используются как стимулирующее средство при умственной усталости

сти, от головной боли и как средство первой помощи при отравлениях [25], содержат алкалоид пуринового ряда кофеин. Кроме того, кофеин содержится в чае (*Folia Theae*), энергетических и прохладительных напитках. Следует обратить внимание на то, что при сочетании с интерферонами кофеин выводится из организма медленнее и уровень кофеина в сыворотке крови повышается. Тоцилизумаб, напротив, ускоряет выведение кофеина из организма.

В народной медицине принято для профилактики и при первых симптомах простуды применять растения народной медицины, например чеснок, лимон. Лимон — в качестве лекарственного растительного сырья: применяется **кожура плодов лимона** (*Exocarpium citri*), содержит комплекс веществ, обладающих Р-витаминной активностью, в том числе флавоноид гесперидин, оказывающий венопротекторное и антиоксидантное действие [25]. Гесперидин также содержат **плоды аронии черноплодной свежие** (*Aronia melanocarpaecens fructus*), которые применяются для профилактики Р-витаминной недостаточности, лечения артериальной гипертензии 1-й и 2-й стадии и других заболеваний, сопровождающихся повышением артериального давления [25]. Обнаружено, что интерфероны замедляют метаболизм гесперидина.

Зафиксировано взаимодействие лопинавира с чесноком. **Чеснок** (*Allium sativum*) может вызвать снижение всасывания лопинавира, что приводит к снижению концентрации в сыворотке крови и, возможно, к снижению эффективности.

Мак снотворный, или опийный (*Papaver somniferum*), используется в качестве успокаивающего, снотворного и противодиарейного средства [25]. Лопинавир снижает время выведения ЛП на основе опийного мака, а тоцилизумаб усиливает выведение кодеина, входящего в состав алкалоидов мака.

Дурман (*Folia Stramonii* и *Semina Dature innoxiae*) содержит алкалоид скополамин [25]. Скорость выведения скополамина из организма может быть снижена при совместном назначении с лопинавиром.

В Drugbank содержится информация о возможных межлекарственных взаимодействиях пэгинтерферона альфа-2а с феруловой кислотой. Феруловая кислота относится к оксикоричным кислотам, содержится во фруктах, например апельсинах, яблоках, ананасах, и крупах — коричневом рисе, обладает широким фармакологическим спектром действия и входит в большое количество различных пищевых добавок, а также косметических средств. В растениях синтезируется из кофейной кислоты. Сочетание приёма феруловой кислоты с пэгинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений.

Следует упомянуть **куркуму**, которая используется в индийской аюрведической и китайской традиционной медицине, при её совместном применении с нирматрелвиром замедляет фармакокинетику нирматрелвира в организме.

Масло **примулы вечерней** разрешено к применению в составе БАД в качестве источника омега-6 жирных кислот. Лопинавир может снизить скорость выведения масла примулы вечерней, что может привести к повышению уровня в сыворотке крови её компонентов.

Гвоздичное масло применяется в стоматологии при пародонтозе, пульпитах и кариесе. Лопинавир может снизить скорость экскреции гвоздичного масла, что может привести к повышению его уровня в сыворотке крови.

Заключение

Рассмотрены ЛП, применяемые для лечения COVID-19, разных АТХ, выявлены возможные изменения их терапевтической эффективности при одновременном приёме с лекарственными растениями или биологически активными веществами растительного происхождения, содержащимися в продуктах питания и пищевых добавках. Показано, что не все взаимодействия могут быть нежелательными. Однако следует учитывать взаимное влияние ЛП против COVID-19 с ЛП растительного происхождения и продуктами питания. Влияние лекарственных растений на фармакокинетику ЛП изучено недостаточно и представляется важным и перспективным аспектом деятельности по фармаконадзору. Выявлены интересные взаимодействия: зверобой продырявленный и ЛП на его основе способны вызвать индукцию СYP3A и снижение терапевтического эффекта при совместном применении с ЛП: лопинавиром, ремдесивиром, умифеновиром, нирматрелвиром; кардиотоксический эффект интерферона может быть снижен за счёт применения лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды; сочетание приёма феруловой кислоты с пэгинтерфероном альфа-2а повышает риск и тяжесть кровотечений. Представляются интересными выявленные межлекарственные взаимодействия с кофеином, который содержат напитки, широко употребляемые в пищу.

Обнаружено, что база данных Drugbank не содержит сведений о межлекарственных взаимодействиях лекарственных растений с молнупиравиром.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов в связи с данной работой.

Одобрение комитетом по этике. Обзорная статья не требовала одобрения Комитетом по этике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Таубэ Александра Альбертовна — к. фарм. н., ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

email: aleksandra.taube@pharminnotech.com 
<https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>

Литература

- Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese–Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med.* 2020;48:737–63. doi: [10.1142/S0192415X20500378](https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378)
- Vellingiri B, Rajagopalan K. COVID-19: a promising cure for the global panic. *Science of The Total Environment.* 2020;725:138277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>.
- Bhuiyan FR, Howlader S, Topu Raihan T, Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:444. doi: [10.3389/fmed.2020.00444](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00444)
- Yang Y. Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. *The Lancet.* 2020;395(10238):1689–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31143-0).
- Vangeela L, Chiu W, Jonghe SD, Maes P, Slechten B, Raymenants J, André E, Leyssen P, Neyt-sa J, Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research* 2022;(198):105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>.
- Kimiyasu Shiraki K, Noriaki Sato N, Sakai K, Shirou Matsumoto Sh, Kaszynski RH, Takemoto M. Antiviral therapy for COVID-19: Derivation of optimal strategy based on past antiviral and favipiravir experiences. *Pharmacology & Therapeutics.* 2022;235:108121. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108121>.
- Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, Alturkistani H, Alhagan Kh, Alshahrani S, Tolbah A, Musattat A, Alanazi M, Jaha R, Sultana Kh, Alqahtani H, AlAamer K, Jasser S, Alsaedy A, Alaskar A. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.12.026>.
- Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Current Opinion in Virology.* 2021;50:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.06.003>.
- Kumar A, Singh Akriti S, Singh R, Misracde A. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2022;16(2):102396. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102396>.
- Kumar A, Singh Akriti S, Singh R, Misracde A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021;15(6):102329. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>.
- Abdelnabi R, Foo Caroline S, Kaptein Suzanne JF. The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *eBioMedicine* 2021;72:103595. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103595>.
- Focosi D, Maggi F, McConnell S, Casadevall. A Very low levels of remdesivir resistance in SARS-COV-2 genomes after 18 months of massive usage during the COVID19 pandemic: A GISAID exploratory analysis. *Antiviral Research.* 2022; 198:105247. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105247>.
- Falcone Marco, Suardi Lorenzo Roberto, Tiseo Giusy. Early Use of Remdesivir and Risk of Disease Progression in Hospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Clinical Therapeutics.* Available online 17 January 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.007>.
- Choudhary S, Silakari O. Scaffold morphing of arbidol (umifenovir) in search of multi-targeting therapy halting the interaction of SARS-CoV-2 with ACE2 and other proteases involved in COVID-19. *Virus Research.* 2020;289:198146. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198146>.
- Kiselev YuYu, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, Krykov AV, Sychev IN, Matveev AS, Mirzaev KB, Otdelenov VA, Tsvetov VM, Dmitriev AV, Porokov VV, Sychev DA. Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(4S):75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80>.

16. Ramachandran Ravishankar, Bhosale Vivek, Reddy Himanshu. Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Efficacy, Safety and Tolerability of Antiviral drug Umifenovir vs Standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;115:62–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.025>.
17. Alavi Darazam I, Shokouhi Sh, Mardani M, Pourhoseingholi MA, Rabiei MM, Hatami F, Shabani M, Moradi O, Gharehbagh FJ, Irvani SSN, Amirdosara M, Hajiesmaeili M, Rezaei O, Khoshkar A, Lotfollahi L, Gachkar L, Dehbsneh HSh, Khalili N, Soleymannia A, Kusha AH, Shoushtari MT, Torabinaid P. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107969. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107969>.
18. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(12):1826–37. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.020>.
19. Patel Tejas K, Patel Parvati B, Barvaliya M. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(6): 740–8. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.015>.
20. Owa Adewale Bayode, Owa Olufunke Tolupe. Lopinavir/ritonavir use in Covid-19 infection: is it completely non-beneficial? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(5):674–5.
21. Li Hui, Xiong Nian, Li Changjun. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:641–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.055>.
22. Bhushan BLS, Wanve S, Koradia P. Efficacy and safety of pegylated interferon- α 2b in moderate COVID-19: a phase 3, randomized, comparator-controlled, open-label study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;111:281–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.044>.
23. Mushtaq Muhammad Z, Mahmood Saad BZ, Almas A. Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study. *International Immunopharmacology*. 2022;102:108384. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108384>.
24. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;99:491–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.024>.
25. Murav'eva DA, Samylina IA, Yakovlev GP. Farmakognoziya. M.: Medicina, 2002:656. 