

Э.В. Супрун, д.м.н., профессор, кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

# Лекарства и биологически активные добавки: современный взгляд на оценку соотношения эффективность/безопасность

Здоровье – это то, что люди больше всего стремятся сохранить и меньше всего берегут.  
Ж. Лабрюйер.



Э.В. Супрун

**Наше здоровье – это богатство, которое не только радует, но и требует от нас определенного внимания и усилий. Наверное, практически каждый человек хоть раз в жизни пользовался лекарственными препаратами. Это неудивительно, ведь у любого периодически может болеть голова или появляться временное недомогание. Однако, кроме лекарств, чтобы поддержать наш организм в тонусе и не заболеть, мы используем и вспомогательные средства.**

С древних времен люди приписывали целебные свойства определенным пищевым продуктам, а также корням, плодам, коре, листьям, стеблям растений, частям тела и органам различных животных, минералам, металлам. Считается, что они содержат в себе соединения, которые предназначены для устранения в организме дефицита биологически активных веществ.

Питание – один из важнейших факторов, который опосредует связь человека с внешней средой и определяет состояние здоровья населения. Новая область знаний – фармаконутрициология – является пограничной между наукой о питании и фармакологией [11]. Фундаментальной научной основой для развития этого нового направления нутрициологии стали данные масштабных эпидемиологических исследований, достижений в области биохимии, физиологии питания, химии, фармакогнозии, геномики, протеомики, метаболомики и других наук, полученные в последние десятилетия в разных странах. В результате этих работ было установлено, что значительно изменились структура, качество питания населения экономически развитых государств и его энерготраты [30].

Доказано, что современный человек не только нуждается в меньшем количестве калорий, но и в физическом объеме потребляет меньше пищи, чем 100 и даже 50 лет назад. Однако при всем этом потребность человека в жизненно важных эссенциальных пищевых и биологически активных веществах изменилась незначительно, поскольку она определена эволюцией и закреплена на генетическом уровне. Не изменилась и пищевая плотность рациона, то есть насыщенность его пищевыми и биологически активными веществами. Следовательно, возникает дефицит биологически активных соединений, что приводит к снижению резистентности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды (маладаптации), формированию иммунодефицитных состояний, нарушению функции систем антиоксидантной защиты, хронизации болезней, повышению риска развития заболеваний, снижению качества жизни и эффективности лечебных мероприятий. Чтобы обеспечить необходимое количество микронутриентов, современные продукты питания должны иметь повышенную т. н. питательную плотность (содержать на единицу массы больше полезных для организма компонентов). Для этого существует 3 основных подхода [5].

Первый из них – это модификация питания, чтобы сделать его более здоровым и полноценным [25]. К примеру, в Финляндии за 20 лет внедрения эффективной государственной политики в области здорового питания (с 1972 по 1992 год финны стали в 2-3 раза больше есть овощей и фруктов, снизили потребление сала, за счет чего на 16% уменьшилось

потребление холестерина с пищей) смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась на 55% у мужчин и 68% у женщин [47].

Второй способ – обогащение продуктов, составляющих основу рациона, таких, например, как соль (йодом), мука (витаминами и минеральными веществами), растительное масло и маргарин (витамины А и Д). Так, обязательное обогащение муки фолиевой кислотой в США с 1994 г. на 40-50% снизило частоту рождения детей с тяжелыми пороками нервной трубки – анэнцефалией и spina bifida [1].

Третий путь – использование специальных биологически активных пищевых добавок для решения проблемы качественного питания как основы оптимального состояния организма. Именно этот момент привел к возникновению одной из наиболее актуальных на сегодняшний день проблем здравоохранения в Украине и во всем мире – проблеме качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), специальных пищевых продуктов (СПП), в состав которых входят пищевые добавки (ПД). Это связано с наличием на фармацевтическом рынке Украины огромного ассортимента торговых наименований ЛС и СПП, в состав которых входят ПД [51]. Чем же эти группы отличаются между собой?

Начнем с определений. ЛС – химические соединения природного или синтетического происхождения и их сочетания, применяемые для лечения, предупреждения и диагностики заболеваний человека и животных. К лекарственным относят также препараты для предупреждения беременности.

Определения понятия «диетические добавки» (ДД) или «биологически активные добавки» (БАД) различаются в разных странах и в регуляторной документации (табл. 1) [1, 10, 33].

Суммируя вышесказанное, можно определить ДД/БАД как пищевые продукты, которые служат дополнительным источником в рационе человека необходимых, дефицитных в питании пищевых соединений, а также биологически активных веществ, а контроль за их производством и оборотом находится в компетенции государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

Следует избегать отождествления ДД/БАД с ПД. Последние нужны для придания лекарственной форме определенных свойств и качеств, а также обеспечения сохранности компонентов препарата. К ПД относят эмульгаторы, консерванты, ароматизаторы и другие вспомогательные вещества. ДД/БАД применяют с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами [12].

Таким образом, ДД/БАД к пище не являются ЛС, предназначенными для лечения или диагностики заболеваний человека.

## Классификация

ЛС классифицируют по системному принципу: терапевтическое применение (например, противоопухолевые, антиангинальные, противомикробные средства); фармакологическое действие (вазодилататоры, антикоагулянты, бронхолитики); химическое строение (гликозиды, алкалоиды, стероиды, бензодиазепины).

Классификации БАД многочисленны; в их основе лежат компоненты БАД, их физиологическое действие и функциональное назначение, способы получения и формы производства, а также другие признаки [19]. Так, по функциональному назначению БАД делят на 2 группы: нутрицевтики и парафармацевтики [22].

Нутрицевтики – БАД, применяемые для коррекции химического состава пищи человека (дополнительные источники нутриентов: белка, аминокислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон). Конечной целью использования нутрицевтиков является улучшение пищевого статуса человека, укрепление здоровья и профилактика ряда заболеваний [16].

Парафармацевтики – БАД, применяемые для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем. Это натуральные средства, которые имеют направленное физиологическое действие и применяются для профилактики разных болезней. К БАД-парафармацевтикам относят, например, эубиотики (или пробиотики) – БАД, в состав которых входят живые микроорганизмы и/или их метаболиты, оказывающие нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта [18].

Компанией DSM Group используется классификатор БАД по физиологическому воздействию на определенные органы, системы или организм человека в целом, что отражает потребности современного фармацевтического рынка указанных продуктов и имеет практическое значение для применения в фармации [32]. Классификатор БАД состоит из 17 разделов и отражен в таблице 2.

Таблица 1. Определение термина ДД/БАД в украинском и зарубежном законодательстве

Страна	Нормативный документ	Определение
Соединенные Штаты Америки	Федеральный акт «О пищевых продуктах, медицинских препаратах и косметических средствах» (1999 г.)	Продукт (кроме табака), предназначенный для дополнения пищи путем увеличения потребления пищевых веществ, содержащий один или несколько из перечисленных ниже ингредиентов: витамин; минерал; лекарственная трава или другое растение; аминокислота; другая субстанция, предназначенная для дополнения пищи путем увеличения потребления пищевых веществ; концентрат, метаболит, экстракт или их комбинация
Страны Евросоюза	Директива Европейского парламента 2002/46/ЕС от 10.06.2002 «О единых законах о биологически активных добавках в странах – участниках ЕС»	Пищевые продукты для дополнения нормального рациона питания, которые представляют собой концентрированные источники питательных веществ и других субстанций с питательным или физиологическим действием, отдельно или в сочетании. Выпускаются в капсулах, пастилках, таблетках, пилюлях и других похожих формах, в пакетиках с порошком, ампулах с жидкостью, флаконах с дозатором и других сходных формах жидкостей и порошков, пригодных для приема в небольших отмеренных количествах
Украина	Закон Украины от 23.12.1997 № 771/97-ВР «Об основных принципах и требованиях к безопасности и качеству пищевых продуктов»	Диетическая добавка – пищевой продукт, потребляемый в небольших определенных количествах дополнительно к обычному пищевому рациону, который является концентрированным источником питательных веществ, в том числе белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ (этот перечень не является исчерпывающим), и изготовлен в виде таблеток, капсул, драже, порошков, жидкостей или в виде других форм
Таможенный союз Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации	«Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (2010 г.)	Продукты, содержащие пищевые и/или биологически активные вещества (их концентраты) природного происхождения или идентичные им вещества искусственного происхождения, а также пребиотические компоненты и пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления с пищей с целью оптимизации рациона человека и не являющиеся единственным источником пищи или диетического питания
Республика Казахстан	Кодекс Республики Казахстан от 18.09.2009 № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»	Добавки к продуктам, предназначенные для улучшения состояния здоровья при регулярном их употреблении и содержащие в себе компоненты натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ с целью обогащения ими рациона питания человека

Таблиця 2. **Класифікація БАД (DSM Group, 2016)**

№	Назва групи
1.	БАД, діючі на траварну систему
2.	БАД, діючі на кровотворну систему
3.	БАД для підтримки функцій серцево-судинної системи
4.	БАД, застосовані для усунення різних проблем з шкірою та волоссям
5.	БАД, впливаючі на репродуктивну систему
6.	БАД, впливаючі на функцію заліза внутрішньої секреції
7.	БАД, підтримуючі функцію імунної системи
8.	БАД, застосовані при вірусних, бактеріальних та грибових захворюваннях
9.	БАД, застосовані при захворюваннях кісткової системи
10.	БАД, впливаючі на функції центральної нервової системи
11.	БАД, застосовані для лікування та профілактики онкологічних захворювань (крім опухлевих захворювань репродуктивної системи)
12.	БАД, застосовані при захворюваннях дихальної системи
13.	БАД, діючі на органи чутств
14.	БАД, застосовані при отруєннях та інтоксикаціях
15.	БАД, діючі на мочевидільну систему
16.	БАД, діючі на організм в цілому
17.	БАД для похудіння та очищення організму

Регістр лікарських засобів (РЛС) Росії пропонує ще один варіант класифікації БАД, за основу взято став БАД (табл. 3) [24].

Таблиця 3. **Класифікація БАД (РЛС Росії, 2016)**

№	Назва групи
1.	БАД – бальзамы, чай, узвары, сборы
2.	БАД – белки, аминокислоты и их производные
3.	БАД – витаминно-минеральные комплексы
4.	БАД – витамины, витаминоподобные вещества и коферменты
5.	БАД – естественные метаболиты
6.	БАД – жиры, жироподобные вещества и их производные
7.	БАД – макро- и микроэлементы
8.	БАД – полифенольные соединения
9.	БАД – пробиотики и пребиотики
10.	БАД – продукты пчеловодства
11.	БАД – продукты растительного, животного или минерального происхождения
12.	БАД – углеводы и продукты их переработки
13.	БАД – ферменты растительного или микробного происхождения
14.	Другие БАД
15.	Сырье для БАД

### Состав и дозировка

Відміння ДД/БАД від ЛС заключається в тому, що лікарство має строгую хімічну формулу, а біодобавка представляє собою коктейль або суміш із активних речовин. В відміння від ЛС, вводимих в організм як *per os*, так і парентерально, ДД/БАД застосовуються тільки *per os* з їжею або після їди [28].

Ще однією відмінною рисою ДД/БАД від ЛС є те, що останні завжди стандартизовані за вмістом діючої речовини в препараті – чітка дозування активної речовини обов'язково прописана в інструкції. Як правило, в БАД вміст діючої речовини не нормується, не визначається і зазвичай може коливатися в достатньо широких межах – від неефективного до небезпечного. Тому в нинішній час на ринку можна спостерігати ситуацію, коли з двох однакових за складом препаратів один реалізується як лікарство, а інший – як БАД. Наприклад, препарати Дюфалак (застосовується як ЛС) і Лактусан (позиціонується

як БАД) мають в своєму складі єдину біологічно активну речовину – пребіотик лактулозу в концентрації близько 67%.

### Механізм дії, ефекти

Кожне ЛС має свою точку призначення, тобто вибірково діє, при цьому ефекти достовірно визначені та вказані в інструкції. Результат впливу після застосування відносно швидко, але він, як правило, закінчується після припинення введення препарату.

Ефекти ДД/БАД не є вибірково діючими і в більшості випадків реалізуються шляхом ініціації універсальних механізмів адаптації організму до зовнішніх та внутрішніх факторів різної природи. При цьому їх складно спостерігати, оскільки вони складаються з попередження виникнення захворювань і частіше досягаються тільки через декілька років [48]. Це вимагає тривалого прийому ДД/БАД. Так, вживання риб'ячого жиру через декілька років робить судини на 20% більш еластичними, що значно знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Те саме можна сказати про всі добавки, їх основним призначенням є віддалення розвитку деяких захворювань (наприклад, інфаркту або раку). Таким чином, короткотривалі курси ДД/БАД не приносять ніякої користі людині. Розчаровавшись і не отримавши чудесного і швидкого одужання від хронічних захворювань (про що іноді говорять в багатьох рекламних роликах), пацієнт може звернутися до неконтрольованого вживання ДД/БАД, тобто приймати засіб в великих кількостях, а також з несумісними з ним або подавляючими його активність добавками та лікарствами.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.12.2013 № 1114 «Про затвердженні гігієнічних вимог до дієтичних добавок» ДД можуть містити широкий спектр поживних речовин та інших інгредієнтів, в тому числі вітаміни, мінерали, амінокислоти, незамінні жирні кислоти, клітковину, різноманітні рослини та екстракти трав [17]. При цьому кількісні зміни параметрів функціонування систем організму знаходяться в межах їх фізіологічних меж, так як вміст кожного вітаміна і/або мінералу в речовині рекомендується в порції ДД повинно складати від мінімальних 15% рекомендованої (референтної) добової потреби вітаміна і/або мінералу до максимально безпечних рівнів, встановлених шляхом оцінки ризику на основі наукових даних. Все перераховане в списку речовин можна умовно розділити на есенціальні компоненти їжі та мінеральні, не являючись есенціальними. І якщо позитивний вплив перших (білки, жири, вуглеводи, амінокислоти, вітаміни, більшість мікроелементів, омега-3 жирні кислоти і т. д.) не викликає сумніву, то другі можуть бути індиферентні людському організму, надаючи позитивний ефект тільки при певних умовах.

Позитивний вплив від біологічно активних речовин, не належачих до есенціальних або мінеральних компонентів їжі, сумнівний. Більш того, не всі компоненти ДД/БАД можуть бути безпечними для організму [1]. З іншої сторони, ефекти не всіх вказаних складових речовин встановлені та вивчені, а для деяких ДД/БАД діючі речовини ще не визначені. Наприклад, дуже популярний сок нони, отриманий з плодів моринди цитрусової (*Moringa citrifolia*), дійсно містить антиоксиданти (вітаміни А, С, Е)

і здатен покращити роботу шлунково-кишкового тракту за рахунок вмісту в ньому глікозидів-іридоїдів типу асперулозидової кислоти. Однак інформація про виявлення в ньому чудо-компонента ксероніна (панacea від багатьох захворювань, в тому числі онкологічних та СПИДу, відкрито Ральфом Хейніке в 1985 г.) ні одним науковим дослідженням не підтверджена. Значно гірше ситуація з ДД/БАД, що містять в своєму складі морозник *Hellebodus*. Серцеві глікозиди цього зимового квітка, занесені в Червону книгу, раніше застосовувалися для лікування серцевої недостатності виключно як ЛС.

### Показання

Саме головне, чим відрізняється ДД/БАД від лікарства, – це призначення. ДД/БАД краще почати приймати здоровій людині, щоб протидіяти захворюванню [27]. Лікарства ж призначаються пацієнту спеціалістами медицини за потреби та в відповідності з установленними клінічними рекомендаціями після обстеження та діагностування патологічного стану. Назначати їх собі самостійно для лікування або профілактики не рекомендується.

ДД/БАД можуть застосовуватися при різних захворюваннях, але обов'язково поряд з застосуванням специфічної терапії і тільки як елемент лікувальної дієти (дієтичного або лікувального харчування), але ні в жодному разі не в ролі ЛС, оскільки вони не визначені. Однак при цьому необхідно врахувати сумісність складу ДД/БАД з ЛС в час їх спільного застосування, щоб уникнути взаємодії впливу одне на інше. Тому на етикетці кожного ДД/БАД повинно бути позначено, чи є дефіцитних в харчуванні речовин, оскільки це єдине, що є скільки цих речовин присутні в одній порції.

### Ефективність і застосування

Враховуючи загальне визнання методів «медицина, заснована на доказальстві» або доказальної медицини (ДМ) як найбільш адекватних засобів оцінки ефективності та застосування клінічних втручань, в практиці широко застосовуються ЛС, ефективність яких доведена і не викликає сумніву. Особливістю ДМ як інструменту для аналізу ефективності є умисне відхилення від вивчення механізмів дії тестуємого втручання. Це створює безумовні переваги для отримання найбільш об'єктивних результатів, оскільки вирішує задачу порівняння тестуємого і контрольованого втручання незалежно від їх виду к одному алгоритму: розробка дизайну, максимально виключаючого суб'єктивність оцінок, – контроль відповідності дизайну – статистичний аналіз результатів – висновок [21].

Кількість рандомізованих клінічних досліджень (РКИ), що проводяться для аналізу ефективності лікувального клінічного втручання ЛС, зростає, що збільшує кількість достовірно вивчених (для однозначних висновків про доцільність застосування) втручань [43].

В концепції ДМ теоретичні висновки про патогенез не вважаються достовірними підставою для застосування того або іншого медичного втручання. Цінність теоретичних висновків про властивості лікарських препаратів неспірні, але разом з тим їх реальні терапевтичні можливості можна визначити тільки в результаті клінічних досліджень, виконаних за правилами, визначеними міжнародним медичним співтовариством як доказальні [13]. Найбільш повні доказальні результати нових втручань

можуть бути отримані на основі правильно організованих РКИ. При наявності великої кількості досліджень, присвячених одній проблемі, їх результати можуть бути інтегровані за допомогою методик метааналізу, що дозволяють суттєво підвищити якість кінцевого результату [37].

Серед найбільш проблемних з точки зору ДМ лікувальних впливів – застосування ДД/БАД, для яких в абсолютній більшості випадків не доведено ні користі, ні шкоди. В реєстр контрольованих досліджень Кокрановського співтовариства вже включено більше 4 тис. РКИ, присвячених БАД. По цій темі опубліковано більше 200 систематичних оглядів, 40 з них представлені в базі даних Кокрановського співтовариства в формі протоколів або готових оглядів (в тому числі, присвячених оцінці ефективності застосування риб'ячого жиру при ревматоїдному артриті). Однак такі дослідження нерідко мають низьку клінічну цінність [41].

Для зручності обговорення проблеми оцінки ефективності ДД/БАД цілком природно розділити їх на дві великі групи: вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК) та парафармацевтики [6]. Для ДД/БАД, які можна визначити як ВМК, проблема оцінки ефективності аналогічна тій, що для фармакопейних вітамінів та полівітамінних комплексів: доказальні результати отримані тільки для ситуацій вираженого дефіциту вітамінів або мінералів, що мають клінічні прояви. При цьому ВМК мають стандартизований та відтворюваний склад, тому відтворюваність і умови їх клінічних досліджень. Це не можна сказати про значущу частину БАД-парафармацевтиків, що створюються на основі натурального сировини. При наявності в складі БАД лікарських рослин або матеріалів тваринного походження стандартизація складу та відтворюваність їх клінічних досліджень практично неможливі [8].

Вітаміни та мінеральні добавки (застосовані за призначенням ЛС) мають доказану ефективність і застосовуються в терапевтичній практиці вже десятиліттями. Чи означає це, що застосування поживних добавок покращує показники здоров'я та знижує захворюваність і смертність в популяції, забезпеченій достатнім харчуванням? В США, наприклад, майже 50% дорослого населення регулярно приймає одну або декілька добавок до їжі, а ринок ДД/БАД оцінюється в понад 20 млрд доларів. При цьому, за даними державного звіту *Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population (2012)*, тільки менше 10% населення США мають дефіцит мікроелементів в харчуванні [36].

Враховуючи те, що клінічні дослідження абсолютної більшості ДД/БАД або взагалі не проводилися, або їх якість не витримує жодної критики [42]. Лікарі мають певне ставлення до застосування ДД/БАД не частіше, ніж в 20% випадків. Така ситуація при відсутності достовірної інформації про ефекти, пов'язані з вживанням БАД, може вважатися неконтрольованою [31].

### Вторинні ефекти та безпека

Для кожного ЛС вся інформація про зазначені позиції визначена в ході розробки, доклінічних та клінічних досліджень, обороту на фармацевтичному ринку, а також вказана в інструкції.

Багато компонентів, що входять до складу ДД/БАД, протипоказані для застосування в період вагітності та здатні спричинити тяжкі наслідки як

Продолжение на стр. 24.

## Лекарства и биологически активные добавки: современный взгляд на оценку соотношения эффективности/безопасность

Продолжение. Начало на стр. 22.

для плода, так и для матери. Довольно часто ДД/БАД содержат антиоксиданты, которые, как выяснилось, могут быть опасными для беременных и плода [35]. Так, в 2008 г. ученые из Университета Цинциннати (США) провели плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, целью которого было установить влияние антиоксидантов на преждевременный разрыв плодного пузыря. Женщины с установленным диагнозом хронической артериальной гипертензии или ранее перенесенной преэклампсией в период с 12-й по 19-ю неделю беременности назначались витамины С (1000 мг) и Е (400 IU). Вопреки всем ожиданиям, прием витаминов С и Е в данной дозировке может быть ассоциирован с увеличением риска преждевременного разрыва плодного пузыря [40]. Принимая во внимание возможность получения антиоксидантов с пищей, следует тщательно рассматривать целесообразность назначения каких-либо дополнительных средств во время беременности, включая ДД/БАД, с целью предотвращения эффекта кумуляции и развития неблагоприятных побочных реакций (НПР).

В другом исследовании специалистами рассматривалась связь между приемом препаратов для похудения и врожденными пороками развития [46]. Указанные препараты очень часто применяются женщинами репродуктивного возраста. Непреднамеренно или специально возможно использование этих средств и во время беременности. В период с 1998 по 2003 год на территории 10 штатов США проводилось Национальное исследование по предотвращению врожденных пороков развития (the National Birth Defects Prevention Study). Было установлено, что 2,6% матерей исследуемой группы (женщины, чьи беременности разрешились рождением детей с пороками развития) принимали до оплодотворения и на ранних стадиях беременности препараты для похудения; из них 1,3% использовали средства, содержащие эфедру. Эфедринсодержащие препараты ассоциировались преимущественно с развитием анэнцефалопатии, в то время как другие средства – с т. н. декстротранспозицией магистральных сосудов, а также аортальным стенозом. Таким образом, имеется связь между применением средств для похудения в период до оплодотворения, на ранних стадиях беременности и развитием врожденных пороков у плода. Согласно универсальной базе данных натуральных ЛС (Natural Medicines Comprehensive Database) и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) эфедра и эфедринсодержащие средства противопоказаны во время беременности, так как обладают действием, стимулирующим сокращения матки. Другими возможными осложнениями в результате применения эфедрина являются артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, судороги [45, 49].

В 2008 г. в США было досрочно прекращено исследование SELECT, так как более чем 5-летний прием селена и витамина Е (по отдельности и совместно) не приводил к снижению заболеваемости раком простаты [44]. Более того, в 2011 г. было сообщено, что риск рака

простаты у мужчин, принимавших витамин Е, был даже на 17% выше, а селен, возможно, увеличивал риск диабета.

Широкое применение лекарственных растений в составе ДД/БАД вызвало необходимость разработки нормативно-методической базы, позволяющей обеспечивать эффективный контроль за безопасностью и качеством этого вида продукции. И если проблемы безопасности таких продуктов по общепринятым в мировой практике показателям (токсичные элементы, пестициды, микотоксины, санитарно-значимые микроорганизмы, радионуклиды и т. д.) на сегодняшний день в целом решены, то вопрос безопасности добавок к пище с включением лекарственных растений или их экстрактов в методологическом и методическом отношении остается открытым.

В настоящее время лекарственные травы и ДД/БАД привлекают все большее внимание медицинских работников и представителей органов здравоохранения во всем мире, поскольку все чаще стали регистрировать НПР, в том числе и с летальными исходами [3]. В банке данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) имеется около 10 тыс. сообщений о НПР на лекарственные травы, которые являются компонентами многих ДД/БАД. В числе зарегистрированных НПР имеются такие, как тахикардия, анафилактические реакции, гепатиты, бронхоспазм, судороги, галлюцинации, гипертензия, сердечная недостаточность, тромбоцитопения, диарея, угнетение дыхания и др. Анализ данных о безопасности ДД/БАД показал, что:

- в их составе могут быть высокоактивные лекарства и токсичные примеси;
- в информационных материалах нет полных сведений о составе и количестве входящих ингредиентов;
- нет сведений о противопоказаниях к назначению;
- нет сведений о взаимодействиях компонентов ДД/БАД с ЛС;
- в большинстве случаев не доказана безопасность компонентов ДД/БАД для беременных и плода;
- нет четких доказательств их эффективности при использовании по предлагаемым показаниям.

Примером присутствия в составе указанных средств токсичных примесей являются ДД/БАД китайского и индийского производства, в которых была обнаружена аристолохиевая кислота, обладающая нефротоксическими и канцерогенными свойствами. Только в Бельгии было выявлено более 100 случаев нефропатий в результате применения этих натуральных, «безвредных» продуктов. Появился даже термин «нефропатия в результате применения китайских трав». Проведение диализа и трансплантации почек потребовалось 70 из 100 пострадавших больных [26].

Установлено, что в Бельгии около 10 тыс. человек (с 1990 г.) лечились травами, в составе которых была аристолохия. При этом препараты, содержащие аристолохиевую кислоту, в 1980-е гг. были изъяты с рынков Австралии, Германии, Египта и Венесуэлы после появления публикаций, в которых сообщалось о канцерогенных свойствах указанного

вещества. В последующем подобные решения об ужесточении контроля и запрете применения аристолохии были приняты и в других странах.

Например, Комитет по безопасности ЛС Великобритании запретил импорт, продажу и применение т. н. медицинских продуктов, содержащих аристолохию (запрет введен в действие с 28.07.1999). Такое решение последовало после регистрации 2 случаев почечной недостаточности в терминальной стадии, вызванной аристолохией, которую выявили в лекарственных препаратах на основе трав, применяемых для лечения экземы. Так же, как и в Бельгии, в Великобритании были получены доказательства того, что т. н. препараты загрязнены аристолохией или она ошибочно присутствовала вместо других трав (например, вместо клематиса) [2].

Проблемы со здоровьем могут возникать и при использовании многих разрешенных лекарственных трав, если не будут учитываться их свойства, особенности взаимодействия, противопоказания к применению. Примером взаимодействия с некоторыми ЛС, приводящим к изменению их эффектов, является зверобой – частый компонент ДД/БАД. В результате такого взаимодействия эффективность одних препаратов повышается, других – снижается. В странах Европейского Союза контролируемо-разрешительные органы здравоохранения приняли решение о внесении соответствующих дополнений и предостережений в инструкции по применению зверобоя [3].

Существенный сектор среди этой группы продуктов принадлежит ДД/БАД для детей различных возрастных групп. Такие ДД/БАД чаще всего являются источником микронутриентов (витаминов, минералов, отдельных видов полиненасыщенных жирных кислот и др.). Продукция с указанным составом не встречает возражений против ее применения в детской практике, поскольку у детей всех возрастных групп часто выявляется дефицит в рационе этих компонентов. Однако в последние несколько лет в состав ДД/БАД для детей разработчики стали включать различные лекарственные растения, в том числе неофициальные, с выраженным фармакологическим эффектом действия. При этом доказано, что дети до 14 лет особо чувствительны к нетрадиционным воздействиям. Их метаболические системы сформированы еще недостаточно, не всегда способны эффективно противостоять и адекватно отвечать на повышенные нагрузки. Важен также тот факт, что у некоторых детей ДД/БАД применяются без участия врача, что представляет высокую потенциальную угрозу для их здоровья [20].

В связи с этими данными во многих странах пересматриваются требования, предъявляемые к контролю качества и безопасности ДД/БАД. Центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств в настоящее время разрабатывает общие стандартные подходы к контролю лекарственных трав. Эти стандарты будут касаться и подачи информации о них, включая научные названия и терапевтические показания.

### Регуляторный контроль в сфере обращения

В большинстве развитых стран Европы, в США и Японии основными направлениями деятельности регуляторных органов в сфере обращения ЛС являются:

- стандартизация в области контроля качества (Институт фармакопеи);
- система надлежащих практик разработки ЛС, их исследований, производства, дистрибуции и продаж (Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая практика хранения (GSP), Надлежащая практика дистрибуции (GDP) и Надлежащая аптечная практика (GPP);
- фармацевтическая инспекция и контроль оборота продукции на рынке;
- фармаконадзор, представляющий собой сбор информации об эффективности и безопасности ЛС [33].

Система контроля качества в этих странах охватывает все этапы жизненного цикла ЛС: разработку, доклинические и клинические исследования, производство, допуск и оборот ЛС на фармацевтическом рынке. Важным аспектом деятельности регуляторных органов является контроль качества активных субстанций и вспомогательных веществ.

Деятельность по контролю качества, эффективности и безопасности ЛС возложена на регуляторные и надзорные органы страны. Кроме того, инспекционную деятельность осуществляют международные организации, такие как ВОЗ.

Государственная регистрация ЛС в нашей стране проводится МЗ Украины посредством экспертизы качества, безопасности и эффективности. Экспертизу проводит ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины». После регистрации свидетельство выдается сроком на 5 лет, а после перерегистрации – без окончания срока действия (за исключением случаев, когда МЗ принимает решение о проведении дополнительной перерегистрации через 5 лет по обоснованным причинам, связанным с фармаконадзором). Помимо проведения самой процедуры регистрации, также необходимо выполнить ряд требований по управлению безопасностью (фармаконадзору) и качеством ЛС [50].

Рынок ДД/БАД как сегмент фармацевтического рынка функционирует в особом нормативном пространстве [14]. Дело в том, что ДД/БАД – это не лекарства, и они не подпадают под действие Закона Украины от 04.04.1996 № 123/96-ВР «О лекарственных средствах» [9]. Главное нормативное отличие статуса лекарств от статуса ДД заключается в том, что касательно последней не предусмотрено проведение обязательных доклинических и клинических испытаний. Основным документом, удостоверяющим соответствие или несоответствие ее санитарным правилам, является санитарно-эпидемиологическое заключение. Для ввоза и продажи ДД/БАД в Украине необходимо провести государственную регистрацию (получить санитарно-эпидемиологическое заключение). Регистрация проводится МЗ Украины на основании экспертиз качества и безопасности продукта: экспертиза представленной документации и лабораторный анализ образцов. В результате регистрации выдается санитарно-эпидемиологическое заключение сроком действия на 5 лет, информация о продукте вносится в государственный реестр специальных пищевых продуктов. В случае регистрации ДД/БАД не приходится доказывать терапевтический эффект.

Таким образом, процесс регистрации ДД/БАД проходит по упрощенной схеме, в то время как ЛС регистрируются в МЗ по гораздо более строгой процедуре. В связи с отсутствием необходимости

проводить обов'язательные доклинические и клинические испытания стоимость регистрации ДД/БАД в разы меньше, чем ЛС. Это объясняется тем, что крайне высоки затраты на клинические исследования. Так, например, затраты на одно клиническое испытание в США в среднем составляют около 180 млн долларов, в Индии – около 100 млн долларов [23].

Простота и дешевизна регистрации ДД/БАД приводит к тому, что компании, желающие вывести на рынок новый препарат и решающие вопрос о том, в каком качестве его зарегистрировать, делают выбор в пользу ДД/БАД. Ответственные производители ДД/БАД на добровольной основе могут проводить по упрощенной схеме клинические испытания. Но они поставлены в такие условия, что, доказав лечебно-профилактическое действие продукта в клинических исследованиях, не могут заявить об этом прямо (на этикетке, в регистрационном удостоверении), поскольку это не предусмотрено для ДД/БАД [14].

Если обратиться к опыту развитых стран, то Конгресс США еще в 1990 г. принял акт о маркировке продуктов питания (NLEA), позволяющий при одобрении FDA определять продукты, оказывающие влияние на здоровье (на основании наличия или отсутствия в них питательных веществ, которые влияют на состояние здоровья). В 1992 г. в составе FDA была создана специальная структура (Office of Special Nutritionals), призванная заниматься сбором и анализом информации о БАД. В 1994 г. Конгрессом США был принят акт «О внесении изменений в федеральный акт о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах с целью установления стандартов по отношению к пищевым добавкам»; законодательные акты, принятые на федеральном уровне,

установили, что продажа ДД/БАД и продуктов, их содержащих, производится в специальных магазинах и отделах супермаркетов, а также в аптеках [38, 39].

В Германии качество ДД/БАД регламентируют 2 документа: «Положение о деятельности аптек» и «Предписание о декларации пищевой ценности». В Австрии для характеристики ДД/БАД существует такое определение, как *Verzehrgoedter* (среднее между ПП и ЛС). Продажа ДД/БАД в этой стране осуществляется после соответствующей сертификации. Правовые акты, определяющие порядок оборота ДД/БАД, разработаны также в других странах ЕС.

В отношении ДД/БАД в РФ обязательна «Декларация соответствия», то есть наличие документа, подтверждающего качество ДД/БАД самим производителем. Некоторые недобросовестные производители имеют возможность нарушать технологии, рецептуру и выпускать на рынок фактически ЛС, не прошедшие должных испытаний. Такие факты нарушений опасны, например, при введении в оборот ДД/БАД, влияющих на мужскую потенцию. В связи с участвовавшими случаями обнаружения недоброкачественных и фальсифицированных ДД/БАД специалисты отмечают кризис в регулировании оборота ДД/БАД в Украине, России, Казахстане [4, 15, 29].

На сегодняшний день нет достоверных данных, позволяющих точно оценить объем мирового рынка ДД/БАД. По некоторым источникам, эта цифра варьируется в пределах 40–60 млрд долларов. По потреблению биодобавок лидируют Япония (до 90% населения), США (80%), Европа (50%). Первое место по производству принадлежит США (35% всего мирового объема ДД/БАД). Прирост американского рынка БАД составляет

10–14% в год. Вторым крупнейшим мировым производителем является Европа, на долю которой приходится 32% мирового объема [34].

Среди основных европейских производителей ДД/БАД – Германия, Франция, Великобритания и Италия. Третье место занимает Япония – 18% мирового объема ДД/БАД [34].

Производство ДД/БАД столь прибыльно, что вспоминается классическая цитата из «Капитала» К. Маркса: «При 20% капитал оживляется. При 50% положительно готов сломать себе голову. Уже при 100% он попирает все человеческие законы, а если прибыль доходит до 300% – нет такого преступления, на которое он не рискнул бы» [5].

Стоит признать, что ДД/БАД располагают намного более широкими возможностями продвижения, поскольку для лекарств существует большое количество регуляторных ограничений, не применяемых к ДД/БАД:

- регистрации подлежат все ЛС, тогда как только новые ДД/БАД должны быть зарегистрированы;
- обязательными являются доклинические и клинические испытания ЛС, а для ДД/БАД – только токсикологические и гигиенические исследования;
- для лекарств регистрируются конкретные показания, и продвижение их для лечения по другим показаниям запрещено. ДД/БАД же имеют только рекомендации по применению, что дает возможность их производителям достаточно произвольно выбирать акценты при рекламе;
- продажа ЛС разрешена только в аптечных предприятиях, ДД/БАД могут продаваться как в аптеках, так и в любом предприятии торговли, имеющем лицензию на торговлю пищевыми продуктами;

• продвижение ДД/БАД осуществляется не только среди населения, как любых других пищевых продуктов, но и подобно ЛС – среди специалистов, включая врачей, в том числе путем организации клинических испытаний [7].

Еще одним методом смещения границ лекарственного рынка является использование схожих, а одинаковых торговых названий. Например, существует много вариаций названия Бифидумбактерина среди ДД/БАД, а «Кальций-Д<sub>3</sub> с витаминами» копирует широко рекламируемый Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед.

Возвращаясь к началу этого обзора и вопросу, что надо выбирать пациенту – ДД/БАД или ЛС, хочется еще раз подчеркнуть, что ДД не являются лекарствами, которые способны лечить и излечивать. К сожалению, нередко на практике из-за некорректной рекламы ДД/БАД позиционируется как ЛС от конкретного заболевания, что не соответствует истине, вводит в заблуждение пациентов и вынуждает рассматривать ДД как полноценную замену ЛС. Отмечено, что больше всего недобросовестной рекламы различных ДД/БАД наблюдается в таких сегментах, как общеукрепляющие и желудочно-кишечные препараты, средства для лечения эректильной дисфункции. Гораздо реже ДД/БАД переходят границы лекарственного рынка в тех сегментах, где нужно достичь быстрого эффекта. Так, например, ДД/БАД сложно конкурировать с лекарствами в области лечения аллергии, бронхиальной астмы или когда нужно снять острую боль, избавиться от микозов. Для того чтобы избежать разочарований, следует четко понимать, в чем отличие ДД/БАД от лекарств и как соотносится их эффективность/безопасность с точки зрения доказательной медицины.

Список литературы находится в редакции. 3



# ЛІКАРСЬКИЙ КОМПЛЕКС ПРИ КАШЛІ ТА ЗАСТУДІ

**СИРОП  
ПРИ СУХОМУ  
ТА ВОЛОГОМУ  
КАШЛІ**

**ЛЬОДЯНИКИ  
ПРИ КАШЛІ  
ТА ПЕРШІННІ**

**МАЗЬ ПРИ  
ЗАКЛАДЕНОСТІ НОСА,  
НЕЖИТІ, КАШЛІ ТА  
ГОЛОВНОМУ БОЛЮ**



**“ФОРМУЛА  
ФІТО  
БРОНХО”<sup>1</sup>**

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Не для розповсюдження серед споживачів.

<sup>1</sup> «Формула ФІТО БРОНХО» («Фіто Бронхо») – комбінація екстрактів лікарських рослин, що входять до складу препаратів Доктор МОМ<sup>®</sup> згідно з інструкцією. Доктор МОМ<sup>®</sup>, сироп, РП №UA/2408/02/01. Доктор МОМ<sup>®</sup>, мазь, РП №UA/7868/01/01. Доктор МОМ<sup>®</sup>, льодяники зі смаком лимона, РП №UA/2412/01/01. Можливі побічні реакції. Сироп: висипання, кропив'янка, свербіж, нудота, діарея та ін. Мазь: головний біль, запаморочення, збудження, алергічні реакції, включаючи шкірні висипання та ін. Льодяники: алергічні реакції, включаючи висипання та ін.