

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Савченко Е.В.¹, Лукша Е.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лукша Елена Александровна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, г. Омск, ул. 20 лет РККА, 15, farmchemistry@rambler.ru

Резюме

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) являются самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста. Тяжесть клинической картины и невозможность полного излечения заставляют прибегать врачей к альтернативной медицине для облегчения симптомов пациентов. На сегодняшний день наиболее доступной и известной альтернативой в лечении ДЗ является фитотерапия. Популярность препаратов на основе растительного сырья среди пациентов обуславливает необходимость поиска достоверно безопасных и эффективных препаратов, которые могут быть рекомендованы лечащим врачом и научным сообществом. Распространение знаний о фитопрепаратах среди практикующих врачей не менее важно, так как это позволит неврологам и терапевтам давать пациентам рекомендации с большей долей достоверности.

Ключевые слова: растительное сырье, демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, фитотерапия.

Предметом интереса в настоящей статье выступают возможности использования растительных средств в коррекции заболеваний нервной системы, основным морфологическим проявлением которых являются очаги демиелинизации. У лиц молодого и среднего возраста они свидетельствуют о наличии демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, обычно рассеянного склероза (РС). Несмотря на то, что РС страдают всего примерно 2,5 миллиона человек на Земле, он является самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста [13]. РС отличается широкий спектр клинических проявлений, в том числе нарушение чувствительности, мышечная слабость, спастичность, атаксия. Топографическая неоднородность патологических очагов объясняет широту симптомов, следовательно, схем лечения вышеуказанных заболеваний. Однако основой лечения неизменно являются сильные иммуносупрессоры и противовоспалительные препараты, действие которых направлено на главное звено патогенеза – аутоиммунное воспаление. По данным множества исследований, интерферон- β - наиболее часто назначаемый препарат для длительной иммуномодулирующей терапии РС, и зачастую с его применением связывают большое количество побочных эффектов, которые заставляют пациентов задуматься о смене препарата и модуляции терапии [8, 20, 23, 27, 35, 38]. Неврологи не рекомендуют считать ни один из побочных эффектов лекарственной терапии причиной для отказа от нее [28]. Исследование, опубликованное в 2017 году, доказывает, что приверженность традиционному лечению (иммуносупрессоры + противовоспалительные средства) ассоциируется с уменьшением случаев госпитализации по поводу обострений на 50 % [22], а потому одной из основных задач лечащего врача является убедить пациента с РС в необходимости продолжения терапии и замене препарата в случае появления серьезных побочных эффектов.

Однако на сегодняшний день появляется все больше доказательств эффективности препаратов на основе растительного сырья, которые представляют большой интерес в связи с их малой токсичностью. По данным американских ученых, от 33 % до 80 % пациентов в развитых странах используют препараты на основе растительного сырья в качестве дополнения к лечению или альтернативной терапии [29]. Согласно проведенному в 2016 году исследованию, 18 % пациентов получили данные рекомендации от своего лечащего врача, а основной мотивацией являлась малая токсичность фитопрепаратов [32]. Коррекция симптомов РС средствами, которые не только безопасны, но и эффективны в качестве дополнения к основной терапии, – ключевая задача исследователей, разрабатывающих препараты на основе растительного сырья. Распространение знаний о фитопрепаратах среди практикующих врачей не менее важно, так как это позволит неврологам и терапевтам давать пациентам рекомендации с большей долей достоверности. РС – воспалительное заболевание центральной нервной системы, имеющее аутоиммунную природу, при котором происходит поражение сначала миелиновой оболочки, а со временем и самих клеток нервной ткани [4]. Воспаление – одно из ключевых звеньев патогенеза РС, а потому целесообразно дополнять терапию препаратами, содержащими активные вещества растительного сырья, обладающие противовоспалительными свойствами. В исследовании, проведенном в 2015 году E. Mauriz, D. Vallejo и их соавторами, была доказана эффективность экстракта *Lippia citriodora* (вербены лимонной) в отношении снижения воспаления. 30 пациентов с РС на протяжении 28 дней принимали капсулы с экстрактом *L. citriodora* в дозировке 600 мг в день перед завтраком, в то время как группе-плацебо была предложена кристаллическая микроцеллюлоза. В группе, принимавшей капсулы с экстрактом вербены лимонной, было отмечено значительное снижение показателя С-реактивного

белка (СРБ), ИФ-[gamma], ИЛ-12 в сравнении с контрольной группой ($p < 0.005$, $p < 0.05$ и $p < 0.05$ соответственно) и с показателями, зарегистрированными в начале исследования [18]. Все пациенты получали необходимое лечение, и прием препарата на основе экстракта вербены лимонной был только дополнением к основной линии терапии. Однако проведенные исследования позволяют рекомендовать фитопрепараты с экстрактом *L. citriodora* в качестве безопасного и эффективного средства, направленного на снижение воспаления.

В 2015 году М. Mohajeri в качестве противовоспалительного средства впервые был предложен препарат на основе экстракта *Curcuma longa* (куркумы длинной). В эксперименте была доказана эффективность экстракта куркумы длинной в отношении снижения лабораторных показателей провоспалительных агентов ИЛ-1 и ИЛ-17 [27]. В 2018 году иранскими учеными S. Dolati et al. было проведено крупное шестимесячное испытание препарата нанокуркумина в форме капсул среди пациентов с ремиттирующей-рецидивирующей формой РС. Ежедневный прием 80 мг препарата позволил значительно снизить экспрессию генов маркеров воспаления: микро-РНК 45 ($p < 0.001$), микро-РНК 32 ($p < 0.0039$), интерферона-[gamma] ($p < 0.0025$), транскрипционного фактора NF-kB ($p < 0.0001$) [17]. Полученные результаты фактически означают эффективность экстракта куркумы длинной в форме наночастиц в качестве противовоспалительного средства. Тенденция на изучение наноформ растительного сырья в составе лекарственных средств сохраняется и в 2020 году. Исследование S.Z. Moradi доказывает, что наноформы растительного сырья могут использоваться в лечении многих нейродегенеративных заболеваний, а потому создание препарата на их основе имеет все шансы стать основным вектором в вопросе фитотерапии неврологических заболеваний [25].

Наиболее изученным растением, используемым в производстве препаратов для

терапии симптомов РС, является *Cannabis sativa* (конопля посевная) [16]. В России *C. sativa* попадает под закон «О наркотических средствах и психотропных веществах», а также статьи 228-233 Уголовного кодекса РФ и относится к I списку запрещенных веществ (вещества, изъятые из гражданского оборота без исключений) [5]. Из-за юридических особенностей говорить о лекарственных средствах на основе *C. sativa* как о полноценной альтернативе действующим препаратам не представляется возможным, а потому в данном обзоре они будут рассматриваться только как теоретически возможный вариант коррекции некоторых проявлений РС. Первое упоминание *C. sativa* в качестве растительного сырья для производства препаратов для лечения РС относится к 1981 году, когда D.J. Petro и C. Jr. Ellenberger впервые представили результаты доклинического испытания 9-тетрагидроканнабинола в купировании спазмов у пациентов с РС [31]. Это исследование положило начало широкому изучению вопроса использования конопли посевной для симптоматического лечения РС, которому было посвящено впоследствии еще 417 статей. Наиболее убедительные результаты были получены при исследовании экстракта *C. sativa* в качестве средства, купирующего мышечные спазмы. Прием миорелаксантов, например, баклофена, обычно не избавляет полностью от этого симптома, что вызывает потребность в использовании другого, более безопасного и эффективного препарата [10]. Набиксимол – это пероральный препарат на основе каннабиноида, содержащий тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол в пропорции примерно 1:1. Влияние препарата на выраженность спастичности впервые было изучено в 2004 году в Германии C. Vaney, M. Heinzl-Gutenbrunner et al [19]. 57 пациентов участвовали в исследовании, в ходе которого были сформированы две группы: группа А, в которой пациенты принимали препарат на протяжении

всего исследования, и группа Б, участники которой после 14 дня эксперимента получали плацебо. По итогам у 37 пациентов, из которых лишь 6 были участниками группы Б, достоверно было отмечено снижение частоты спазмов и повышение мобильности согласно индексу Ривермид. Исследование 2020 года, проведенное в Америке J. Rice, C. Hugos et al, также подтвердило эффективность экстракта *C. sativa* в купировании болевого синдрома, что отметили 85 % участников эксперимента, и спастичности у 79 % пациентов. Обзор литературы показал, что большинство исследований *C. sativa* на данный момент посвящено перспективе использования его в качестве симптоматического лечения двух проявлений РС: нейропатической боли и мышечной спастичности. Влияние экстракта *C. sativa* на снижение других симптомов РС было, наверное, случайной находкой и не являлось основным результатом ни в одном из исследований в виду незначительного количества пациентов, отметивших улучшение [30]. Остро встает вопрос о безопасности вещества, потому как использование ТКГ per os приводит к образованию в печени 11-гидрокси-ТКГ – потенциально психоактивному метаболиту. В связи с тем, что пик концентрации активного вещества при пероральном приеме достигается с некоторым отставанием в сравнении со вдыхаемыми формами, высок риск передозировки вещества при самостоятельном приеме препарата пациентом [11]. Несмотря на широкий спектр альтернативных лекарственных форм, зарубежные врачи все же не рекомендуют их своим пациентам в виду недостаточного количества клинических исследований, подтверждающих, что преимущества альтернативных форм превышают риск их использования. Неоднозначность полученных результатов большинства исследований, недостаточная эффективность препарата в отношении купирования большинства серьезных проявлений РС, за исключением боли и спазмов, и опасения практикующих

неврологов в странах, где прием препаратов на основе конопли посевной легализован, объясняют настороженность врачей и в России. Тем не менее, заинтересованность ученых в проблеме коррекции симптомов РС с помощью *C. sativa* остается на стабильно высоком уровне, что дает основания предположить, что в будущем будет проведено достаточно клинических исследований, которые позволят поставить точку в вопросе роли *C. sativa* в симптоматической терапии РС.

По данным российских и швейцарских ученых, распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20 % до 95 % [1, 3, 13, 14, 15]. Зачастую из-за переключения внимания врача на другие проявления РС данный симптом остается вне его ведения, а потому пациент не получает должных рекомендаций для коррекции этого состояния [2, 6]. Самым изученным растительным сырьем, используемым для этого, является *Ginkgo biloba* (гинкго двулопастное). Наиболее ясное представление об эффективности препаратов на основе экстракта *G. biloba* дает серия из трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в течение недели, 4 недель и 12 недель независимыми группами ученых [12, 25, 37] в дозировке 240 мг/день. Результаты семидневного эксперимента Brochet et al. (n=104) говорят о неэффективности ежедневного приема данной дозы препарата на основе экстракта *G. biloba* в отношении модуляции когнитивных нарушений. В 4-недельном исследовании (n=23) также не было зарегистрировано значительного улучшения когнитивной функции пациентов, однако тестирование по модифицированной Шкале оценки тяжести усталости (Modified Fatigue Impact Scale) позволило отметить достоверное снижение уровня усталости (p=0.024). Использование препарата на основе экстракта *G. biloba* курсом 12 недель (n=43) показало улучшение некоторых когнитивных функций, в том числе внимания, ретроспективной памяти и субъективной

оценки качества жизни [26]. Таким образом, становится очевидна зависимость результата приема экстракта от длительности терапии, безусловно, это нужно учитывать врачу, назначающему препарат с целью улучшения когнитивных способностей пациента. Необходимо понимать, что препарат неэффективен при краткосрочном приеме у пациентов с РС, а потому следует назначать его курсом не менее 12 недель. Однако неоспорима роль экстракта для коррекции легких когнитивных нарушений. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором на протяжении трех месяцев участвовали 52 пациента, показало, что схожий результат может быть получен при ежедневном приеме 250 мг экстракта *Panax ginseng* (женьшень настоящий) [21]. Наиболее значимые результаты были получены в отношении снижения усталости, что было определено с помощью Шкалы оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale) ($p=0.046$), а также улучшения общего качества жизни, зафиксированного опросником MS Quality-of-Life Questionnaire ($p<0.0001$). Представляет интерес одноцентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 56 пациентов с РС, в котором показатели усталости в группе приема были примерно одинаковы с таковыми в группе плацебо ($p=0.48$ и $p=0.23$ по шкалам Fatigue Severity Scale и Modified Fatigue Impact Scale соответственно) [9]. Стоит обратить внимание, что в исследованиях также использовались разные дозировки и виды женьшеня: *P. ginseng* в дозировке 250 мг у всех пациентов в первом исследовании и *P. quinquefolius* (женьшень пятилистный) в дозировках 100, 200 и 400 мг - во втором. Женьшень настоящего корни входят в действующую фармакопею, а потому уже сейчас могут широко использоваться в клинической медицине в качестве симптоматического средства терапии РС.

Еще одним официальным растением, используемым в симптоматическом лечении РС, является *Hypericum perforatum*. Гиперицин, содержащийся в нем, действует как антидепрессант, ингибируя ферменты МАО и проявляя аффинность к $[\sigma]$ -рецепторам дофамина [7]. Помимо этого, исследование *in-vitro* на нейтрофилах пациентов с РС показало, что *H. perforatum* обладает протективным эффектом в отношении оксидативного стресса, регулируя активность кальциевых каналов в клетках [24]. На сегодняшний день не проведено клинических исследований, подтверждающих эффективность травы зверобоя продырявленного на пациентах с РС, однако реальная клиническая практика показывает, что пациенты активно используют ее в качестве дополнения к лечению, что отражено в исследовании A. Loraschi: более 21% пациентов самостоятельно или по рекомендации своего лечащего врача принимают *H. perforatum* для купирования астенического синдрома и нормализации эмоционального фона [41]. Таким образом, обзор выявил недостаточность проведенных клинических исследований, позволяющих заявить о фитотерапии как о полноценном звене в лечении РС. Однако он позволил определить ряд лекарственных средств, которые доказали свою эффективность в отношении снижения воспаления и иммунной аутоагрессии, выступая в качестве дополнения к патогенетической терапии. Так, экстракты вербены лимонной и куркумы могут быть использованы одновременно с основной линией терапии, регулируя частоту и выраженность приступов. Подобным образом в ряде испытаний проявил себя и *C. sativa*, который достоверно снижает выраженность болевого синдрома и спастичности, однако является предметом спора в отношении безопасности его использования. Экстракты гинкго двулопастного и корней женьшеня настоящего зарекомендовали себя как доступное и безопасное средство в рамках симптоматической терапии РС, уменьшая выраженность астенического

синдрома и когнитивной недостаточности. Все большее внимание уделяется наноформам экстрактов растений, о чем свидетельствует рост числа публикаций, посвященных лечению нейродегенеративных заболеваний препаратами на основе наночастиц растительного сырья. Однако ни один препарат не закреплен в действующих клинических рекомендациях, значит, может быть лишь рекомендован врачом для облегчения и регулирования основных проявлений демиелинизирующих заболеваний. Проблему представляет также то, что большая часть представленных в обзоре растений не относится к списку официальных, значит, на сегодняшний день не может отпускаться в аптеках и активно использоваться клиницистами. Природное происхождение не является гарантом безопасности растительных препаратов, а потому проблема появления побочных эффектов должна быть исследована подробнее. Недостатком представленных исследований считается и то, что в выборку попадали пациенты только в пе-

риод обострения болезни, тогда как пациенты в ремиссии остались вне ведения исследователей, значит, ни одно из средств не может использоваться для предупреждения обострения. Однако препараты на основе растительного сырья имеют очевидное преимущество перед иммуносупрессорами в плане сравнительно низкой токсичности. Внедрение фитотерапии в лечение демиелинизирующих заболеваний также может дать пациенту ощущение контроля над течением своего заболевания ввиду возможности самостоятельного приема, о чем говорит исследование А. Loraschi [41]. Снижение тревожности в отношении тяжести болезни может повлиять как на общий эмоциональный фон пациента, так и на комплаенс, пациенту будет проще принять лечение как часть его новой реальности. Растущая доказательная база, проведение новых клинических испытаний и результаты практикующих врачей дают надежды на дальнейшее активное изучение этого направления фарминдустрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Т. Г., Ениколопова Е.В. Комплексный подход к оценке когнитивной сферы у больных рассеянным склерозом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2002; 102: 20-25.
2. Алифирова В.М. и соавт. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины 2008; 3: 62-67.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Нефть и газ: 1997.
4. Клинические рекомендации: Рассеянный склероз под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт; 2018. с. 116.
5. Петров С.Ю., Вострухин С.В. Применение каннабиноидов в медицине. Национальный журнал Глаукома 2016; 15 (4): 95-100.
6. Ульянова О.В. и соавт. Психологические расстройства у пациентов с рассеянным склерозом. Научно-практический журнал 2018; 21 (2): 146-151.
7. A review of herbal therapy in multiple sclerosis. Advanced Pharmaceutical Bulletin 2018; 8(4): 575-590.
8. Albertsdottir A. Prevalence of poor sleep quality in Icelanders with Multiple Sclerosis / A. Sigurdardottir, B. Thorleifsdottir. Laeknadbladid. The Icelandic Medical Journal 2019; 9: 379-384 .
9. Kim E et al. American ginseng does not improve fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2011; 17(12): 1523-1526.
10. Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management. Expert Rev. Neurother. 2015; 13(3): 3-7.
11. G. Ingram et al. Cannabis and multiple sclerosis. Pract. Neurol. 2019; 19: 310-315.
12. Chinese herbal medicine in patients with relapse of multiple sclerosis. Complementary Therapy in Medicine 2017; 31: 71-81.
13. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. Kesselring J et al. J. Neurol. 2001; 248: 180-183.
14. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction. S.

M. Rao *Neurology* 1991; 41: 685-691.

15. Cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a multicentre in Argentina / S. Vannotti *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 141.

16. Daly L. Caring for people with multiple sclerosis who use cannabis *British J of Community Nurs.* 2019; 24(6): 265-271.

17. Dolati S. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacological reports* 2018; 6: 1158-1167.

18. Effects of supplementation with verbena on inflammatory markers of multiple sclerosis E. Mauriz *Nutrición Hospitalaria* 2015; 31 (2): 764-771.

19. Efficacy an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 417.

20. Erbay Ö. Factors Affecting the adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis . *American association of neuroscience nurses* 2018; 50 (5): 291 – 297.

21. Etemadifar M. Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis 2015; 123(7): 480.

22. Gerber B. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017; 18: 218-224.

23. Guedes R., Peixoto de Sousa C., Curral R. et al., Depression in interferon-beta treated

Multiple Sclerosis patients, - 31st ECNP Congress: pp. 638 – 2018.

24. Modulation of oxidative stress in patients with multiple sclerosis by hypericum perforatum *Nutr Neurosci* 2015; 17(5): 214-21.

25. Nanoformulations of herbal extracts in treatment of neurodegenerative disorders *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020; 8: 1-20.

26. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis *Cochrane Database Syst Rev.*; 2013.

27. Polimerizes Nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of MS *Neuropharmacology* 2015; 99: 156-167.

28. Pozzilli C. Management of multiple sclerosis spasticity: experiences from recent studies *Expert Reviews* 2015; 13(12): 49-54.

29. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. V. Yadav et al. *Neurology* 2015; 82: 1083–1092.

30. The use of cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18 (2): 235-246.

31. Petro A. Treatment of human spasticity with Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21(1): 413-416.

32. Use of herbal remedies by multiple sclerosis patients: a nation-wide survey in Italy *Neurol Sci.* 2016; 37(4): 613-622.