

Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность.

Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Введение

В первой части нашей обзорной работы представлена информация об основных эффектах и механизмах действия силимарина — основного действующего вещества расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) (Юрьев К.Л., 2010). Напомним, что силимарин представляет собой смесь четырех флавонолигнанов — силибина, или силибинина (основной изомер, на его долю приходится 60–70%), силикрестина, силидианина и изосилибина.

На сегодняшний день достаточно изученными являются следующие интегральные эффекты силимарина и лежащие в их основе основные механизмы действия (Юрьев К.Л., 2010):

Антиоксидантный

- способность вступать в реакции со свободными радикалами (выступать в качестве сквенджера (scavenger) — «уборщика» — свободных радикалов);
- способность подавлять процессы перекисного окисления липидов;
- способность ингибировать цАМФ-зависимую фосфодиэстеразу;
- стабилизация клеточной мембраны;
- уменьшение расходования запасов глутатиона.

Антигепатотоксический

- способность препятствовать проникновению в гепатоциты токсинов путем блокирования их мест связывания и ингибирования транспортных протеинов в мембране;
- регуляторное влияние на проницаемость клеточной и митохондриальной мембраны и мембраностабилизирующий эффект в ответ на повреждающее действие ксенобиотиков;
- способность непосредственно взаимодействовать с компонентами клеточной мембраны (инкорпорироваться в мембрану), предупреждая возникновение нарушений в липидных фракциях, ответственных за поддержание нормальной текучести мембраны;
- угнетение метаболической активации токсинов.

Противовоспалительный и антиаллергический

- угнетение активности липоксигеназы и простагландинсинтазы;
- выраженное подавление образования лейкотриенов (в частности лейкотриена B₄) и простагландинов;
- ингибция ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) — ключевого регулятора воспаления и иммунных реакций;
- стабилизация мастоцитов (тучных клеток), торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов, угнетение активности клеток Купфера;
- подавление высвобождения гистамина из базофильных гранулоцитов.

Стимуляция регенерации ткани печени

- активация ДНК-зависимой РНК-полимеразы I;
- усиление синтеза рибосомальной РНК;
- стимуляция образования зрелых рибосом и биосинтеза протеина.

Антифибротический (способность замедлять или подвергать обратному развитию фиброз печени)

- ингибция NF-κB, протеинкиназ и других киназ, вовлеченных в процессы сигнальной трансдукции;
- торможение активации звездчатых клеток печени;
- способность снижать пролиферацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты.

Эти эффекты удовлетворительно объясняют гепатопротекторное (цитопротекторное) действие силимарина, которое находит широкое применение в клинической практике.

Согласно монографии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по плодам расторопши пятнистой (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002), показанными для применения силимарина, подтвержденными в клинических исследованиях, являются: острый или хронический гепатит и цирроз печени, индуцированные алкоголем, лекарственными средствами или токсинами (в качестве поддерживающей терапии).

Цель второй части нашей работы — представить обзор доказательств в отношении эффективности и безопасности

силимарина при лечении пациентов с болезнями печени.

Токсические поражения печени

Отравления грибами рода *Amanita*

Без сомнения, самый впечатляющий терапевтический эффект силимарина описан при отравлениях грибами рода *Amanita* (Мухомор), представители которого широко распространены в Европе и Северной Америке. К роду *Amanita*, наряду со съедобными, относится и ряд наиболее токсичных из всех известных видов грибов. Напомним, в них содержится два чрезвычайно мощных гепатотоксина — аманитин (α-аманитин) и фаллоидин (LD₅₀ аманитина составляет 0,1 мг/кг массы тела) (Luper S., 1998). Токсины грибов рода *Amanita* ингибируют активность РНК-полимеразы в гепатоцитах, приводя к гибели клеток спустя 12–24 ч (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002). В результате случайного употребления с пищей грибов, содержащих эти токсины, в США и Европе в год регистрируют примерно 60 случаев отравлений, при которых смертность составляет около 30% (Luper S., 1998).

Проведение рандомизированных клинических испытаний¹ при острых отравлениях грибами невозможно по понятным причинам. Поэтому в научной литературе информация о терапевтической эффективности силимарина при отравлениях грибами рода *Amanita* представлена в виде

¹Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) — Randomized Controlled Trial/RCT (син.: randomized clinical trial) — эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например, лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

описаний клинических случаев и серий наблюдений.

Согласно данным, представленным в монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002), в рамках клинического испытания без контроля (Vogel G., 1977*) 60 пациентам в течение 24–36 ч после отравления в результате употребления с пищей бледной поганки (*Amanita phalloides*) внутривенно вводили силибин (20 мг/кг массы тела в сутки в течение 1–2 дней). Выживаемость составила 100%.

В результате многоцентрового исследования (Floersheim G.L. et al., 1982; Hruby K. et al., 1983b; Hruby C., 1984*) описано 252 случая отравления *Amanita phalloides*, при которых внутривенное введение пациентам силибина (20 мг/кг массы тела в сутки в течение 1–2 дней) в комбинации со стандартной терапией способствовало резкому снижению смертности и не сопровождалось побочными эффектами (цит. по: WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

В серии наблюдений K. Hruby и соавторов (1983a, b) 18 пациентов с отравлением *Amanita phalloides* получали силибин внутривенно или внутрь (в 2 случаях) в качестве основной терапии. За исключением одного суицидента с крайне тяжелым отравлением, все пациенты выжили. Авторы отметили эффективность силимарина в предотвращении тяжелого поражения печени, даже при применении препарата в пределах до 48 ч после употребления ядовитых грибов.

A.I. Sabeel и соавторы (1995) проанализировали 41 случай отравления человека грибами рода *Amanita* за 15-летний период. В группе пациентов, которым наряду с другими мероприятиями внутривенно вводили силибин, не умер ни один человек.

В 1996 г. был описан клинический случай, который продемонстрировал эффективность силимарина, назначенного даже через 3 дня после отравления грибами рода *Amanita*. Семью из 4 человек госпитализировали с тяжелым поражением печени. Несмотря на проводимые терапевтические мероприятия, состояние пациентов ухудшалось. В связи с этим на 3-й день было принято решение добавить в схему лечения внутривенное введение силибина дигемисукцината (*silibinin dihemisuccinate*). На фоне проводимой терапии наблюдали быстрое разрешение клинических симптомов заболевания, хотя с учетом данных гепатохимического исследования прогноз оставался неблагоприятным. На 9-й день отравления внутривенное введение силибина дигемисукцината было заменено на прием внутрь силибина бетациклодекстрина. На 10–13-й день пациенты были выписаны из стационара. Спустя 2 мес все гематологические пока-

затели были в пределах нормы, а эхографическое исследование гепатобилиопанкреатической области не выявило каких-либо морфологических изменений (Carducci R. et al., 1996).

Чешскими авторами описан случай очень тяжелого отравления *Amanita phalloides* 7-летней девочки, у которой развилась печеночная кома. Благоприятный исход, которым закончилось отравление, авторы во многом связывают с применением силимарина в сочетании с высокими дозами пенициллина G (Rambousek V. et al., 1993).

Svendsen B.S. и соавторами (2002) описан клинический случай пациента с токсическим поражением печени вследствие употребления с пищей белой поганки (*Amanita virosa*). Пациент выздоровел после симптоматической терапии и применения силибина в качестве неспецифического антидота.

В систематическом обзоре² результатов применения силимарина при болезнях печени, выполненном R. Saller и соавторами (2001), при объединенном анализе данных 452 клинических наблюдений пациентов с отравлениями *Amanita phalloides* установлено высокостойкое снижение смертности при применении силибина по сравнению со стандартным лечением — соответственно 9,8% vs 18,3% ($p < 0,01$). В своем более позднем (обновленном) систематическом обзоре и метаанализе R. Saller и соавторы (2008) также делают вывод об обоснованности применения силимарина при ведении пациентов с отравлениями *Amanita phalloides*.

F. Enjalbert и соавторы (2002) представили результаты ретроспективного анализа клинических данных 2108 пациентов, которые были госпитализированы на протяжении 20-летнего периода в Северной Америке и Европе с отравлениями аматоксином вследствие употребления с пищей грибов 35 видов. Статистический анализ с применением критерия χ^2 в подгруппах выживших/умерших и получавших/не получавших лечение показал, что применение силибина (в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами) является одним из наиболее эффективных терапевтических опций у этой категории пациентов.

Гепатопротекторные свойства силимарина при отравлениях грибами рода *Amanita* отмечают авторы многих обзорных работ (Luper S., 1998; Wellington K., Jarvis B., 2001; Pradhan S.C., Girish C., 2006; Saller R. et al., 2008), а отдельные сообщения о положительных результатах применения силимарина при лечении этой кате-

гории пациентов продолжают появляться в научной литературе (Ennecker-Jans S.A. et al., 2007; Unverir P. et al., 2007).

В заключение этого раздела отметим, что в настоящее время проводится многоцентровое интервенционное клиническое испытание открытого типа, с историческим контролем, направленное на изучение эффективности и безопасности внутривенного применения силибина при печеночной недостаточности, развившейся вследствие отравления грибами рода *Amanita* (<http://clinicaltrials.gov>; NCT00915681).

Другие токсические поражения печени

За исключением отравлений грибами рода *Amanita*, терапевтические эффекты силимарина при токсических поражениях печени у людей изучены недостаточно (в отличие от экспериментальных исследований — см. Юрьев К.Л., 2010). В литературе представлены единичные работы по оценке эффектов препарата при отравлениях органическими соединениями и ятрогенных (лекарственных) поражениях печени (Saller R. et al., 2001; 2008).

Так, в рамках контролируемого клинического испытания S. Szilárd и соавторы (1988) изучали влияние стандартизованного препарата силимарина на функциональное состояние печени у 30 пациентов, подвергавшихся профессиональному (на протяжении 5–20 лет) воздействию паров толуола и/или ксилола. У пациентов, которые принимали силимарин (перорально по 140 мг 3 раза в сутки на протяжении 30 дней), по сравнению с контрольной группой ($n=19$) отмечено значимое улучшение функции печени и свертывающей системы крови — снижение исходно повышенных уровней аспартатаминотрансферазы (AsAT) и аланинаминотрансферазы (AlAT) в плазме крови, повышение исходно сниженного количества тромбоцитов (цит. по: WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

В другом же исследовании (Boari C. et al., 1981*) с участием 14 пациентов, подвергавшихся хроническому воздействию малатиона (фосфорорганического инсектицида), значимого улучшения функции печени при лечении силимарином (420 мг/сут) по сравнению с контролем (10 здоровых добровольцев) отмечено не было (цит. по: WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Palasciano и соавторов (1994*) с участием 60 пациентов, постоянно принимающих психотропные препараты (бутирофеноны или фенотиазины), оценивали эффективность применения силимарина для профилактики лекарственного поражения печени. Терапия силимарином в дозе 800 мг/сут на протяжении 90 дней способствовала улучшению функции печени и уменьшению ее оксидативного поражения (по данным определения концентрации в сыворотке крови маломолекулярного диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот) (цит. по: WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

*Здесь и далее в статье отмечены цитируемые по монографии ВОЗ публикации, которые не представлены в электронном архиве Национальной медицинской библиотеки США (PubMed; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и не включены в список литературы к данной статье. Их полную библиографию — см. WHO monographs on selected medicinal plants (2002).

²Систематический обзор — Systematic review (systematic overview) — обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления которого использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов, включенных в обзор исследований, проводят с применением статистических методов (метаанализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

В небольшом клиническом исследовании Р. Saba и соавторов (1976*) с участием 19 пациентов, принимающих психотропные препараты, улучшение биохимических показателей функции печени отмечено через 6 мес лечения силимарином (цит. по: WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

Целью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Н. Allain и соавторов (1999) было оценить способность силимарина уменьшать гепатотоксические эффекты антихоллестеразного препарата такрин у пациентов с болезнью Альцгеймера (продолжительность исследования — 12 нед; количество включенных в анализ участников — 217). Применение силимарина не позволило предотвратить обусловленное такрином повышение АлАТ, но способствовало снижению частоты возникновения побочных эффектов препарата (со стороны желудочно-кишечного тракта и холинергических) без какого-либо влияния на когнитивный статус пациентов. Авторы сделали вывод об обоснованности дополнительного применения силимарина (420 мг/сут) на начальных этапах лечения пациентов с болезнью Альцгеймера такрином для улучшения переносимости последнего.

Алкогольная болезнь печени

Гепатопротекторную эффективность силимарина и способность препарата улучшать функцию печени у пациентов с патологией печени алкогольного генеза тестировали в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях. Обобщенные результаты многих из них представлены в монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002). Так, в 6 плацебо-контролируемых испытаниях изучали эффективность силимарина при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени (цирроз, гепатит) (Varis K. et al., 1978*; Fintelmann V., Albert A., 1980*; Salmi H.A., Sarna S., 1982; Feher J., Lang I., 1988*; Fehér J. et al., 1989; Trinchet J.C. et al., 1989; Ferenci P. et al., 1989). В большинстве этих исследований участвовали 50–100 пациентов, в одном из них (Ferenci P. et al., 1989) — 170 пациентов. Как правило, пациенты получали внутрь стандартизованный препарат силимарина в дозе 280–420 мг/сут (по 140 мг 2 или 3 раза в сутки) или плацебо.

В исследовании Р. Ferenci и соавторов (1989) период лечения составлял до 4 лет, а в качестве оценки исхода использовали показатели выживаемости. Результаты этого исследования показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение смертности (повышение выживаемости) в группе пациентов, получавших силимарин.

В исследовании J. Fehér и соавторов (1989) продолжительностью 6 мес у пациентов с алкогольной болезнью печени после лечения силимарином наблюдали нормализацию в плазме крови уровня общего билирубина и печеночных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), а также снижение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)

и уровня N-терминального пропептида коллагена III типа (маркера активного фиброгенеза). В конце исследования показатели в группе активного лечения статистически значимо отличались как от исходных, так и от таковых в группе плацебо. Кроме того, в группе силимарина наблюдали улучшение гистологической картины печени, которая осталась без изменений в группе плацебо.

В 6-месячном двойном слепом исследовании J. Feher, I. Lang (1988*) оценивали эффективность силимарина у пациентов с гистологически верифицированным хроническим алкогольным гепатитом. В результате лечения отмечены положительные изменения в отношении гистологической картины заболевания, пролиферации лимфоцитов и перекисного окисления липидов.

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях с участием 163 пациентов (Fintelmann V., Albert A., 1980*; Salmi H.A., Sarna S., 1982) в группе активного лечения (силимарин) по сравнению с группой плацебо наблюдали снижение активности печеночных ферментов в сыворотке крови и улучшение функции печени, а также нормализацию уровня сульфобромофталеина.

В рандомизированном двойном слепом исследовании J.C. Trinchet и соавторов (1989) терапевтические эффекты силимарина изучали у 116 пациентов с алкогольным гепатитом (и циррозом печени у 58 из них). Пациенты получали 420 мг/сут силимарина или плацебо на протяжении 3 мес. Улучшение было отмечено как в экспериментальной, так и в контрольной группе ($p < 0,05$); однако статистически значимых преимуществ силимарина по сравнению с плацебо не установлено. Во время исследования от печеночной недостаточности умерли 4 пациента — 1 из группы активного лечения, 3 — из группы плацебо (различия достоверны).

В 4 исследованиях в результате лечения силимарином в дозе 420 мг/сут на протяжении 6 мес наблюдали снижение в плазме крови уровня билирубина, пептида проколлагена III типа (procollagen III peptide/PIIIP) и печеночных ферментов, а также повышение активности глутатионпероксидазы и лектин-индуцированной трансформации лимфобластов (Láng I. et al., 1988; Fehér J. et al., 1989; Deák G. et al., 1990; Múzes G. et al., 1990). Еще в одном плацебо-контролируемом исследовании (Berenguer J., Carrasco D., 1977*) с участием 20 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени в результате 13 мес лечения силимарином в дозе 420 мг/сут наблюдали улучшение гистологической картины печени (по сравнению с группой плацебо).

В неконтролируемом исследовании С. Held (1992*) изучали антифибротическую эффективность стандартизованного препарата силимарина (420 мг/сут) у 277 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени. При фиброзе печени наблюдается повышение уровня

PIIIP. В результате лечения силимарином на протяжении 4 нед отмечено снижение исходно повышенных уровней этого показателя. Сходные результаты применения силимарина — снижение уровня PIIIP и печеночных ферментов по сравнению с исходными показателями — получены этим автором и в наблюдательном исследовании с участием 108 пациентов с алкогольным гепатитом (Held C., 1993*).

В рамках рандомизированного испытания с участием 60 пациентов с сахарным диабетом и алкогольным циррозом печени в результате лечения силимарином в дозе 600 мг/сут на протяжении 6 мес (в дополнение к стандартной терапии) наблюдали снижение уровня глюкозы, МДА, суточной потребности в экзогенном инсулине и инсулинемии натощак по сравнению с пациентами, не получавшими силимарин ($p < 0,05$), а также по сравнению с исходными значениями (Velussi M et al., 1993*; Velussi M. et al., 1997).

В дополнение к данным, представленным в монографии ВОЗ, ниже приведены результаты отдельных клинических исследований и метаанализов относительно эффективности силимарина при алкогольной болезни печени, идентифицированные нами в электронной базе данных PubMed.

L. Benda и соавторы (1980) в рандомизированном двойном слепом исследовании получили статистически значимые данные о более высокой выживаемости пациентов с алкогольным циррозом печени при лечении силимарином.

А. Pár и соавторы (2000) оценивали эффекты силимарина в неконтролируемом исследовании с участием пациентов с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С (в исследование были включены 5 пациентов с алкогольным гепатитом, 13 — с алкогольным циррозом печени, 10 — с хроническим гепатитом С). В результате лечения силимарином на протяжении 1 мес у половины пациентов нормализовался уровень билирубина и АсАТ в сыворотке крови, а также МДА в гемолизате эритроцитов. Также отмечали достоверное повышение в сыворотке крови каротиноидов и глутатиона восстановленного (мощные биоантиоксиданты).

В систематическом обзоре R. Saller и соавторов (2001) обобщены результаты 4 клинических испытаний по изучению эффектов силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени. Как недостаток этих исследований авторы отмечают отсутствие в них клинических конечных точек. Вместе с тем, в результате лечения силимарином зарегистрировано улучшение гистологической картины печени (в 2 исследованиях), значимое улучшение протромбинового времени (объединенные результаты 2 исследований), а также согласующиеся данные о снижении уровней печеночных трансаминаз. В связи с этим авторы считают обоснованным применение силимарина в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени.

Также R. Saller и соавторы (2001) провели объединенный анализ данных 5 ис-

пытаний в целом с участием 602 пациентов с циррозом печени. При применении силимарина по сравнению с плацебо установлено статистически незначимое снижение общей смертности на 4,2% (отношение шансов (ОШ)³=0,75; 95% доверительный интервал (ДИ)⁴=0,5–1,1). Но, с другой стороны, лечение силимарином привело к статистически значимому снижению смертности вследствие заболеваний печени на 7% (ОШ=0,54; ДИ=0,3–0,9; $p<0,01$). Кроме того, в 1 исследовании отмечено снижение удельного веса энцефалопатии на 8,7% ($p=0,06$). Также в 1 исследовании у пациентов с циррозом печени и сахарным диабетом отмечено снижение потребности в инсулине на 25% ($p<0,01$). Авторы делают вывод о том, что существующие доказательства позволяют рассматривать силимарин в качестве дополнительного средства в терапии цирроза печени, в том числе алкогольного генеза.

В своем более позднем (дополненном) систематическом обзоре и метаанализе R. Saller и соавторы (2008) проанализировали и объединили результаты 19 клинических испытаний. В группе пациентов с алкогольной болезнью печени, получавших силимарин, по сравнению с группой плацебо выявлено достоверное снижение уровня АсАТ ($p=0,01$). При циррозе печени (в основном алкогольного генеза) общая смертность составила 16,1% при лечении силимарином и 20,5% — в группе плацебо (различия недостоверны); смертность вследствие заболеваний печени — 10,0 и 17,3%, соответственно ($p=0,01$). Основываясь на этих новых данных, авторы систематического обзора подтверждают свои предыдущие выводы и отмечают, что с учетом соотношения риск/польза представляется обоснованным применение силимарина в качестве вспомогательного элемента в терапии цирроза печени, алкогольного и класса «А» по классификации Чайлда.

В заключение этого раздела считаем необходимым отметить следующее. Несмотря на то что силимарин обладает выраженным гепатопротекторным эффектом при хроническом алкогольном поражении печени, он не оказывает прямого влияния на метаболизм этанола. Так, в исследова-

нии М. Varga и соавторов (1991) установлено отсутствие эффекта силибина в отношении уровня этанола в крови или скорости элиминации этанола из организма. Таким образом, силимарин не следует использовать в качестве средства для «отрезвления» (цит. по: Luper S., 1998).

Вирусные гепатиты

Острые вирусные гепатиты

Количество исследований по изучению терапевтических эффектов силимарина при острых вирусных гепатитах невелико. В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлены результаты 3 контролируемых испытаний, в которых оценивали эффективность силимарина при лечении пациентов с острыми вирусными гепатитами (Cavalieri S., 1974*; Plomteux G. et al., 1977*; Magliulo E. et al., 1978).

В рандомизированном двойном слепом исследовании E. Magliulo и соавторов (1978) 57 пациентов с острыми вирусными гепатитами А или В получали 420 мг стандартизованного препарата силимарина или плацебо ежедневно в течение 3 нед. У 40% пациентов группы активного лечения нормализовался уровень билирубина в плазме крови по сравнению с 11% — группы плацебо; у 82% пациентов, получавших силимарин, нормализовался уровень АсАТ в плазме крови по сравнению с 52% — группы плацебо.

В исследовании S. Cavalieri (1974*) установлено сокращение продолжительности пребывания в стационаре больных, которые получали силимарин, по сравнению с теми, кто получал поддерживающую терапию (соответственно 23,3 и 30,4 сут). У пациентов с вирусным гепатитом В лечение силимарином приводило к сокращению времени до развития иммунитета (30,4 сут) по сравнению с теми, кто получал только поддерживающую терапию (41,2 дня).

В двойном слепом исследовании G. Plomteux и соавторов (1977*) показано, что ежедневный прием силимарина в дозе 420 мг (по 140 мг 3 раза в сутки) пациентами с острым вирусным гепатитом способствует снижению частоты развития осложнений инфекции.

В систематическом обзоре K.E. Mayer и соавторов (2005), посвященном оценке терапевтической эффективности силимарина при вирусных гепатитах, представлены еще 2 исследования по изучению эффектов препарата при острых вирусных гепатитах (Bode J.C. et al., 1977; Flisiak R., Prokopowicz D., 1997).

В немаскированном исследовании J.C. Bode и соавторов (1977) с участием 151 пациента с острым вирусным гепатитом не выявлено различий между группой активного лечения (силимарин в дозе 420 мг/сут) и контроля по изучаемым параметрам (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, протромбиновое время) (цит. по: Mayer K.E. et al., 2005).

В исследовании R. Flisiak, D. Prokopowicz (1997) были вовлечены 52 пациента

с острым гепатитом В (алкоголизм, а также гепатит С и D были исключены), которые принимали мизопроустол (синтетический аналог простагландина E_1 , обладающий цитопротекторными свойствами), силимарин в дозе 210 мг/сут или не получали лечение (контрольная группа). На 5-й неделе наблюдения статистически значимые различия между группой пациентов, принимавших силимарин, и контрольной группой были выявлены только в отношении уровня ЩФ (по другим изучаемым показателям — гепатомегалия, билирубин, АлАТ, АсАТ, ГГТ — группы достоверно не отличались). Через 6 мес элиминацию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) отметили у 85% пациентов основной группы и у 83% — контрольной (цит. по: Mayer K.E. et al., 2005).

В 2001 г. авторы систематического обзора по силимарину сделали заключение о том, что несмотря на ряд положительных результатов, сделать окончательный вывод о значении силимарина при острых вирусных гепатитах не представляется возможным (Saller R. et al., 2001). Этот вывод не изменился и в следующей версии обзора (Saller R. et al., 2008).

Вместе с тем исследования в этой области продолжаются и приносят новые сведения. Так, в 2009 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного с целью оценить терапевтическую эффективность силимарина при остром гепатите, вне зависимости от этиологии последнего (El-Kamary S.S. et al., 2009). В исследование были включены 105 пациентов с клиникой острого гепатита и уровнями АлАТ, более чем в 2,5 раза превышающими верхнюю границу нормы. Пациенты получали силимарин (по 140 мг 3 раза в сутки) или плацебо на протяжении 4 нед, после чего следовал 4-недельный период последующего наблюдения. Основными оценками исходов вмешательства служили симптомы и признаки острого гепатита, а также лабораторные показатели функционального состояния печени на 2; 4 и 7-й день, а также на 2; 4 и 8-ю неделю. В группе пациентов, принимавших силимарин, установлено более быстрое разрешение симптомов заболевания, обусловленных задержкой желчи (темная моча ($p=0,013$), желтуха ($p=0,02$), иктеричность склер ($p=0,043$)), а также редукцию непрямого билирубина ($p=0,012$). В отношении других показателей (прямой билирубин, АлАТ, АсАТ) статистически значимых различий не выявлено. Авторы сделали вывод о потенциальной терапевтической эффективности силимарина при остром гепатите, несмотря на недостаточный эффект в отношении биомаркеров воспалительного процесса в гепатоцитах.

Хронические вирусные гепатиты

В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлены результаты лишь 1 исследования E. Kiewewetter и соавторов (1977), объединивших данные 2 двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний по оценке эффек-

³Отношение шансов (ОШ) — Odds ratio (OR) — наступления события в экспериментальной группе (группе вмешательства) к шансам наступления события в контрольной группе. Шанс — это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило, к числу лиц, у которых данное событие не наступило. ОШ, равное единице, свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОШ менее единицы подтверждает эффективность вмешательства, направленного на снижение риска этого исхода. При низкой частоте события ОШ приблизительно равно относительному риску (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).
⁴Доверительный интервал (ДИ) — Confidence interval (CI) — область, в пределах которой «истинная» величина (например, величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например, 95% или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

тивности силимарина при лечении пациентов с хроническим гепатитом (с наличием или отсутствием цирроза печени). Пациенты (n=36) получали стандартизованный препарат силимарина (420 мг/сут) или плацебо на протяжении 3–12 мес. В конце исследования уровень билирубина и печеночных ферментов в плазме крови пациентов группы активного лечения и плацебо достоверно не отличался. Вместе с тем, у пациентов, получавших силимарин, наблюдали улучшение гистологической картины печени.

Более обширный анализ эффектов силимарина при хронических вирусных гепатитах представлен в систематическом обзоре К.Е. Мауер и соавторов (2005). Его основные результаты приведены в таблице.

Обсуждая результаты проведенного систематического обзора К.Е. Мауер и соавторы (2005) прежде всего отмечают методологические недостатки исследований эффектов силимарина у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В или С: малое количество двойных слепых или плацебо-контролируемых исследований, малое количество участников, объединение пациентов с гепатитами различной этиологии в одну категорию (например хронических, неалкогольных гепатитов), возмущающее влияние эффекта употребления алкоголя, использование нескольких вмешательств одновременно без возможности разделения их эффектов, зачастую отсутствие анализа биохимических маркеров и других исходов в зависимости от информирования. Интерпретацию и сравне-

ние результатов исследований затрудняют также различия в отношении дозировки, продолжительности лечения и конечных точек (исходов).

Следует отметить, что на методологических недостатках проведенных клинических исследований, невозможности сформулировать более четкие выводы и необходимости дальнейших исследований в этой области акцентируют внимание авторы многих обзорных работ, систематических обзоров и метаанализов, в том числе и совсем недавних (Mulrow C. et al., 2000; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Post-White J. et al., 2007; Rambaldi A. et al. 2007; Tamayo C., Diamond S., 2007; Verma S., Thuluvath P.J., 2007; Saller R. et al., 2001; 2008).

Так, в систематическом обзоре (мета-анализе) Кокрановского сотрудничества⁵ A. Rambaldi и соавторы (2007) проанализировали эффекты применения препара-

⁵Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration, <http://www.cochrane.org>) — международная организация, цель которой — помощь в принятии основанных на достоверной информации решений по вопросам здоровья. Для этого Кокрановское сотрудничество занимается подготовкой, обновлением и обеспечением доступности систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств. Подробно о Кокрановском сотрудничестве см. «Укр. мед. часопис», 2000, 6(20): 6–15 (<http://www.umj.com.ua/rus/archive/20/998.html>; http://www.umj.com.ua/archive/20/pdf/998_rus.pdf).

тов расторопши пятнистой в 18 рандомизированных клинических испытаниях с участием 1088 пациентов с алкогольной болезнью печени и/или вирусными гепатитами В или С. Методологическое качество исследований в целом было низким (высоким критериям соответствовали лишь 28,6% испытаний). В качестве основной оценки исходов служила смертность.

Лечение расторопшей по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства не оказывало статистически значимого эффекта в отношении смертности (относительный риск (ОР⁶) = 0,78, 95% ДИ = 0,53–1,15), осложнений болезней печени (ОР = 0,95, 95% ДИ = 0,83–1,09) или гистологической картины печени.

Статистически значимое снижение смертности вследствие заболеваний печени при применении расторопши было установлено при объединении данных всех

⁶Относительный риск (отношение рисков) — Relative Risk (RR) (risk ratio) — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Таблица Исследования по изучению эффектов силимарина у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая вирусные гепатиты (Mayer K.E. et al., 2005)

Исследование	Препарат	Участники	Дизайн	Эффект
Buzzelli G. et al., 1994	Силимарин + ФХ ¹ 360 мг/сут × 2 мес	10 пациентов с вирусным гепатитом С, не ответивших на лечение интерфероном α2b	Перекрестное двойное слепое рандомизированное	Достоверное снижение уровня АсАТ по сравнению с исходным в группе силимарина, отсутствие такого эффекта в группе плацебо Отсутствие достоверных изменений уровней АлАТ, ЩФ, ГГТ, билирубина
Buzzelli G. et al., 1993	Силимарин + ФХ 480 мг/сут × 1 нед	20 пациентов с хроническими вирусными гепатитами: 8 — с гепатитом С, 5 — с гепатитом В, 7 — с гепатитом С и В	Рандомизированное контролируемое	Достоверное снижение уровня АсАТ, АлАТ и ГГТ по сравнению с группой плацебо Достоверное снижение уровня АсАТ, АлАТ, ГГТ и общего билирубина по сравнению с исходными в группе силимарина, отсутствие такого эффекта в группе плацебо
Pár A. et al., 2000	Силимарин 300 мг/сут × 1 нед, затем 200 мг/сут × 1 мес	16 пациентов: 6 пациентов с хроническим гепатитом С, 4 пациента с алкогольным гепатитом, 6 пациентов с алкогольным циррозом печени	Неконтролируемое	Достоверное снижение уровня АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназы и билирубина после лечения силимарином по сравнению с исходными Достоверное повышение в сыворотке крови каротиноидов и глутатиона, снижение — МДА
Parés A. et al., 1998	Силимарин 450 мг/сут × ≥2 года	200 пациентов с хроническим алкогольным циррозом печени	Рандомизированное контролируемое	Тенденция (p=0,059) к повышению выживаемости в подгруппе пациентов с выявленными антителами к вирусу гепатита С, принимавших силимарин (по сравнению с аналогичными пациентами группы плацебо) ² Тенденция к снижению частоты энцефалопатии и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди пациентов, принимавших силимарин
Vailati A. et al., 1993	Силимарин + ФХ 160, 240 или 360 мг/сут × 2 нед	25 пациентов с вирусным гепатитом, 35 пациентов с алкогольным гепатитом	Фаза II ³ , рандомизированное открытое	Достоверное снижение уровня АлАТ и АсАТ по сравнению с исходными у пациентов, получавших силимарин в дозах 240 и 360 мг/сут Статистически значимая зависимость доза — эффект для уровня АсАТ, но не для уровня АлАТ
Kiesewetter E. et al., 1977	Силимарин 420 мг/сут × 3–12 мес	36 пациентов с хроническим, предположительно вирусным, гепатитом	Объединенный анализ 2 двойных слепых исследований	Отсутствие достоверных различий между уровнем печеночных ферментов в группе силимарина и плацебо Некоторое улучшение гистологической картины печени (в отношении мезенхимальной реакции) в группе силимарина по сравнению с плацебо (p<0,05)

¹Силимарин + ФХ — комплекс силимарина и фосфатидилхолина.

²Ни один из 13 пациентов этой подгруппы не умер, тогда как в группе плацебо умерли 4 из 16 пациентов с выявленными антителами к вирусу гепатита С.

³II фаза клинических испытаний — это первый опыт применения препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается его использовать. Главной целью II фазы является доказательство клинической эффективности лекарственного средства при испытании на определенной группе пациентов (Мальцев В.И. и др. (ред.), 2006).

исследований (OR=0,50, 95% ДИ 0,29–0,88), но не результатов испытаний высокого методологического качества (OR=0,57, 95% ДИ=0,28–1,19).

Главный вывод авторов обзора состоит в необходимости проведения рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний препаратов расторопши адекватного дизайна и надлежащего методологического качества.

Вместе с тем, по результатам проведенного систематического обзора К.Е. Мауер и соавторы (2005) отмечают, что, несмотря на определенные трудности в оценке эффектов силимарина у пациентов с вирусными гепатитами, все же общим трендом в исследованиях является нормализация в результате лечения препаратом уровня трансаминаз (и ряда других биохимических показателей) по сравнению с исходным (и/или группой сравнения). Обсуждая проблему взаимоотношения суррогатных (биохимических) и клинических исходов (прогрессирование заболевания печени до терминальной стадии и смерть) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, авторы отмечают, что в ряде долгосрочных неконтролируемых исследований с участием пациентов с вирусным гепатитом С выявлено значимо более низкую частоту возникновения цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с устойчивым биохимическим ответом на терапию интерфероном по сравнению с пациентами, у которых биохимические показатели не изменялись под влиянием терапии. Это свидетельствует о важной роли тех видов лечения, которые направлены не только на элиминацию вируса, но и на достижение биохимического ответа.

Такие же данные получены и в отношении пациентов с вирусным гепатитом В. Более высокий уровень АлАТ обычно отражает более сильный иммунологический ответ на вирус гепатита В и более обширное поражение гепатоцитов. В недавнем проведенных исследованиях установлено, что стабильно повышенный уровень АлАТ является независимым фактором развития цирроза печени, декомпенсации функций печени и ГЦК; и даже незначительно повышенный уровень АлАТ в сыворотке крови, в пределах верхних значений нормы, существенно ассоциируется с риском смерти вследствие заболеваний печени (Бабушкина А.В., 2010). Таким образом, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В эффективный контроль активности заболевания может способствовать улучшению отдаленных исходов.

Несмотря на то что силимарин не влияет на репликацию вирусов, S.C. Pradhan, С. Girish (2006) также разделяют мнение о целесообразности его применения в терапии вирусных гепатитов благодаря способности препарата ингибировать ряд звеньев воспалительного и цитотоксического каскадов, индуцируемых вирусной инфекцией, а также улучшать регенерационные процессы в печени и нормализовать уровень печеночных ферментов.

В электронной базе данных PubMed нами выявлено еще несколько клинических испытаний по проблеме, результаты которых были опубликованы после систематического обзора К.Е. Мауер и соавторов.

С целью изучить возможности силимарина в профилактике осложнений хронического гепатита С M.D. Tanamly и соавторы (2004) провели рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 12 мес с участием 177 жителей египетской деревни. Лечение силимарином в рекомендуемых дозах на протяжении 1 года способствовало улучшению симптомов заболевания и общего самочувствия, но не оказало эффекта в отношении вирусемии, уровня АлАТ, других биохимических и ультразвуковых маркеров фиброза печени. Авторы считают, что для решения поставленной цели необходимо более продолжительное исследование и применение силимарина в более высоких дозах.

В австралийском пилотном исследовании A. Gordon и соавторов (2006) у 17 пациентов с хроническим гепатитом С не выявлено значимого эффекта силимарина (600 или 1200 мг/сут на протяжении 12 нед) в отношении титра РНК вируса гепатита С, уровня АлАТ, а также качества жизни и психологического статуса.

L.B. Seeff и соавторы (2008) проанализировали эффекты применения силимарина участниками исследования HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis) — пациентами с поздними стадиями вирусного гепатита С, не ответившими на предшествующее противовирусное лечение, но пожелавшими продолжить терапию пегилированным интерфероном. В результате лечения силимарином выявлено уменьшение выраженности симптомов заболевания и некоторое улучшение показателей качества жизни, но отсутствие влияния на уровень АлАТ и РНК вируса гепатита С в сыворотке крови. Однако поскольку это исследование не было контролируемым, авторы считают, что решению вопроса о преимуществах применения силимарина у этой категории пациентов может способствовать проспективное исследование адекватного дизайна.

Таким образом, доказательства эффективности силимарина при вирусных гепатитах менее устойчивы по сравнению с представленными в предыдущих разделах нашей работы (особенно, как отмечают многие авторы, в отношении клинических исходов). Однако, с другой стороны, эта патология является областью интенсивных клинических исследований силимарина. Одним из направлений научного поиска является тестирование гипотезы о целесообразности повышения дозы препарата (ввиду его низкой абсорбции при пероральном применении).

В исследовании P. Ferenci и соавторов (2008) с участием пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию комбинацией пегилированный интерферон + рибавирин, применяли внутривенную форму силибинина, которая, как отмечают авторы, позволяет назначать

препарат в существенно более высоких дозах. При применении силибинина в дозах 5; 10; 15 и 20 мг/кг/сут установлены хорошая переносимость препарата и дозозависимое снижение вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С). Эти результаты позволили авторам сделать вывод о мощном противовирусном эффекте силибинина у этой категории пациентов.

Учитывая патогенетическое значение оксидативного стресса при вирусном гепатите и антиоксидантные свойства силимарина, A. Pár и соавторы (2009) в двойном слепом исследовании предприняли попытку оценить эффективность препарата (2 раза в сутки по 166 мг на протяжении 3 мес) у пациентов с хроническим гепатитом С, получающих лечение комбинацией пегилированный интерферон + рибавирин. В группе силимарина по сравнению с плацебо наблюдали улучшение показателей антиоксидантной защиты, но отсутствие вирусологического ответа и эффекта в отношении уровня АлАТ. Эти противоречивые результаты авторы объясняют ошибкой при рандомизации (большее количество предикторов отрицательного ответа у пациентов группы силимарина). Учитывая результаты собственного исследования, а также данные о влиянии силибинина на репликацию вируса гепатита С *in vitro* и данные его последних клинических исследований, авторы считают, что в дальнейших клинических испытаниях силимарина у этой категории пациентов дозу препарата следует повысить более чем в 3 раза.

Целью исследования R.L. Hawke и соавторов (2010) было оценить безопасность применения силимарина в дозах, значительно превышающих традиционные. Пациенты с компенсированным хроническим вирусным гепатитом С и отсутствием цирроза печени после безуспешной интерферонотерапии получали силимарин перорально в дозах 140; 280; 560 и 700 мг каждые 8 ч на протяжении 7 дней. В результате исследования установлена безопасность и хорошая переносимость перорального применения силимарина в дозах до 2,1 г/сут. Авторы делают вывод о возможности преодоления низкой биодоступности силимарина путем повышения дозы препарата ≥ 700 мг.

Безопасность и переносимость

Высокая безопасность и хорошая переносимость силимарина отмечается во всех публикациях — и в отдельных клинических исследованиях, и в обзорных работах, и в систематических обзорах (метаанализах).

Как в исследованиях на животных, так и у человека, продемонстрировано отсутствие токсичности силимарина даже при применении в высоких дозах (>1500 мг/сут) (Luper S., 1998; Pradhan S.C., Girish C., 2006). А в уже упоминавшемся выше исследовании R.L. Hawke и соавторов (2010) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость перорального применения силимарина в дозах до 2,1 г/сут.

При приеме препарата в высоких дозах возможен легкий слабительный эффект вследствие усиления секреции и выделения желчи. В клинических исследованиях наиболее часто отмечали побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, сопоставимые по частоте с таковыми при приеме плацебо (2–10%). Также были легкие аллергические реакции. Однако побочные эффекты не достигали степени тяжести, требующей прекращения лечения (Luper S., 1998; Saller R. et al., 2001; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Mayer K.E. et al., 2005; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлена информация о 2 наблюдательных исследованиях, в которых безопасность и эффективность силимарина были оценены у более 3500 пациентов. В 1 из них 2637 пациентов с различной патологией печени принимали стандартизованный препарат силимарина (в дозе 560 мг/сут, разделенной на 4 приема) на протяжении 8 нед. В результате лечения отмечали уменьшение выраженности субъективных симптомов (на 63%) и улучшение клинической картины заболевания, а также снижение повышенного уровня печеночных ферментов в плазме крови. Эффективность лечения была оценена как «очень хорошая» и «хорошая или удовлетворительная» 88% врачей (Albrecht M. et al., 1992*). Легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отме-

чены у 1% пациентов (Albrecht M. et al., 1992*; Grüngreiff K. et al., 1995*).

Представленные данные о высокой безопасности и хорошей переносимости силимарина приобретают еще большую значимость с учетом значительных объемов потребления препарата — его принимают до 30–40% пациентов с болезнями печени (цит. по: Schrieber S.J. et al., 2008).

Заключение и перспективы

Плоды расторопши пятнистой (*Fructus Silybi Mariae*) применяют при болезнях печени уже много столетий. Основным действующим веществом расторопши является силимарин — смесь из четырех флавонолигнанов. В последние десятилетия гепатопротекторные свойства силимарина находят объяснение благодаря раскрытию механизмов действия в экспериментальных исследованиях и подтверждаются в клинических исследованиях, соответствующих требованиям доказательной медицины.

Практически во всех клинических исследованиях, проведенных к настоящему времени, отмечается высокая безопасность и хорошая переносимость силимарина.

В клинических исследованиях получены достаточно убедительные доказательства терапевтической эффективности препарата у пациентов с отравлениями гриба-

ми рода *Amanita*, алкогольной болезнью печени (гепатит, цирроз).

Ряд положительных эффектов препарата — в частности способность нормализовать биохимические показатели функции печени — продемонстрирован у пациентов с вирусными гепатитами. Однако на сегодняшний день доказательства в отношении клинически значимых исходов применения препарата у этой категории пациентов менее устойчивы ввиду недостатка сопоставимых результатов клинических исследований адекватного дизайна и методологического качества.

Авторы практически всех публикаций единодушны в перспективности дальнейшего изучения эффектов силимарина при различных болезнях печени и необходимости организации новых качественных рандомизированных клинических исследований (как отмечают R. Saller и соавторы (2008) — желательны в рамках последовательной исследовательской программы).

Учитывая интенсивность научного поиска в этой области (частично отраженного и в нашем, отнюдь не претендующем на всеобъемлемость, обзоре) в ближайшем будущем без сомнения следует ожидать появления новых доказательных данных в отношении эффективности силимарина при болезнях печени, а также в других перспективных областях терапевтического применения препарата (сахарный диабет, бронхиальная астма, злокачественные новообразования и др.).

КАРСИЛ® — надасть печінці нових сил!

Р.п. № UA/2773/01/01 від 21.12.2009 р., № UA/2773/01/02 від 22.01.2009 р.

- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки

КАРСИЛ® 35 мг
Силибінин
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

КАРСИЛ® ФОРТЕ 90 мг
Силибінин
ГЕПАТОПРОТЕКТОР
для лікування і профілактики захворювань печінки

sopharma®
PHARMACEUTICALS

Литература

- Бабушкина А.В.** (2010) Хронический гепатит В: прогностические факторы и современная стратегия лечения. Фокус на телбивудин. Укр. мед. часопис, 1(75): 69–74 (<http://www.umj.com.ua/archive/75/1582.html>; http://www.umj.com.ua/archive/75/pdf/1582_rus.pdf).
- Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. (ред.)** (2006) Клинические испытания лекарств. 2-е изд., перераб. и доп. МОРИОН, Киев, 456 с.
- Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.)** (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (<http://www.umj.com.ua/archive/21/972.html>; http://www.umj.com.ua/archive/21/pdf/972_rus.pdf).
- Юрьев К.Л.** (2010) Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия. Укр. мед. часопис, 2(76): 71–75 (<http://www.umj.com.ua/archive/76/1611.html>; http://www.umj.com.ua/archive/76/pdf/1611_rus.pdf).
- Allain H., Schück S., Lebreton S. et al.** (1999) Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 10(3): 181–185.
- Benda L., Dittrich H., Ferenzi P. et al.** (1980) The influence of therapy with silymarin on the survival rate of patients with liver cirrhosis. Wien. Klin. Wochenschr., 92(19): 678–683.
- Bode J.C., Schmidt U., Dürr H.K.** (1977) Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial. Med. Klin., 72(12): 513–518.
- Buzzelli G., Moscarella S., Barbagli S. et al.** (1994) Therapeutic effect of silipide in patients with chronic hepatitis C non-responders (NTs) to interferon (IFN) treatment. J. Hepatol., 21(Suppl. 1): S100.
- Buzzelli G., Moscarella S., Giusti A. et al.** (1993) A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (ldB1016) in chronic active hepatitis. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 31(9): 456–460.
- Carducci R., Armellino M.F., Volpe C. et al.** (1996) Silybinin and acute poisoning with Amanita phalloides. Minerva Anestesiol., 62(5): 187–193.
- Deák G., Müzes G., Láng I. et al.** (1990) Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. Orv. Hetil., 131(24): 1291–1292, 1295–1296.
- El-Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel-Hamid M. et al.** (2009) A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. Phytomedicine, 16(5): 391–400.
- Enjalbert F., Rapior S., Nouguié-Soulé J., Guillon S. et al.** (2002) Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 40(6): 715–757.
- Ennecker-Jans S.A., van Daele P.L., Blonk M.I. et al.** (2007) Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (Amanita phalloides). Ned. Tijdschr. Geneesk., 151(13): 764–768.
- Fehér J., Deák G., Müzes G. et al.** (1989) Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. Orv. Hetil., 130(51): 2723–2727.
- Ferenzi P., Dragosics B., Dittrich H. et al.** (1989) Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J. Hepatol., 9(1): 105–113.
- Ferenzi P., Scherzer T.M., Kerschner H. et al.** (2008) Silybinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. Gastroenterology, 135(5): 1561–1567.
- Flisiak R., Prokopowicz D.** (1997) Effect of misoprostol on the course of viral hepatitis B. Hepatogastroenterology, 44(17): 1419–1425.
- Floersheim G.L., Weber O., Tschumi P., Ulrich M.** (1982) Clinical death-cap (Amanita phalloides) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases. Schweiz. Med. Wochenschr., 112(34): 1164–1177.
- Gordon A., Hobbs D.A., Bowden D.S.** (2006) Effects of Silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. Hepatol., 21(1 Pt 2): 275–280.
- Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al.** (2010) Silymarin Ascending Multiple Oral Dosing Phase I Study in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. J. Clin. Pharmacol., 50(4): 434–449.
- Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M., Thaler H.** (1983a) Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silybin. Hum. Toxicol., 2(2): 183–195.
- Hruby K., Fuhrmann M., Csomos G., Thaler H.** (1983b) Pharmacotherapy of Amanita phalloides poisoning using silybin. Wien. Klin. Wochenschr., 95(7): 225–231.
- Kiesewetter E., Leodolter I., Thaler H.** (1977) Results of two double-blind studies on the effect of silymarin in chronic hepatitis. Leber Magen Darm, 7(5): 318–323.
- Láng I., Deák G., Nékám K. et al.** (1988) Hepatoprotective and immunomodulatory effects of antioxidant therapy. Acta Med. Hung., 45(3–4): 287–295.
- Luper S.** (1998) A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. Altern. Med. Rev., 3(6): 410–421 (<http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/3/6/410.pdf>).
- Magliulo E., Gagliardi B., Fiori G.P.** (1978) Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres. Med. Klin., 73(28–29): 1060–1065.
- Mayer K.E., Myers R.P., Lee S.S.** (2005) Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. J. Viral Hepat., 12(6): 559–567.
- Mulrow C., Lawrence V., Jacobs B. et al.** (2000) Milk thistle: effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.), 21: 1–3 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262867>; <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/milkthp.htm>).
- Müzes G., Deák G., Láng I. et al.** (1990) Effect of silymarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol). Orv. Hetil., 131(16): 863–866.
- Pár A., Roth E., Miseta A. et al.** (2009) Effects of supplementation with the antioxidant flavonoid, silymarin, in chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon + ribavirin. A placebo-controlled double blind study. Orv. Hetil., 150(2): 73–79.
- Pár A., Róth E., Rumi G. Jr et al.** (2000) Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C. Orv. Hetil., 141(30): 1655–1659.
- Parés A., Planas R., Torres M. et al.** (1998) Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. J. Hepatol., 28(4): 615–621.
- Post-White J., Ladas E.J., Kelly K.M.** (2007) Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). Integr. Cancer Ther., 6(2): 104–109.
- Pradhan S.C., Girish C.** (2006) Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J. Med. Res., 124(5): 491–504 (<http://www.icmr.nic.in/ijmr/2006/november/1103.pdf>).
- Rambaldi A., Jacobs B.P., Gluud C.** (2007) Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev., 4: CD003620.
- Rambousek V., Janda J., Sikut M.** (1993) Severe Amanita phalloides poisoning in a 7-year-old girl. Cesk. Pediatr., 48(6): 332–333.
- Sabeel A.I., Kurkus J., Lindholm T.** (1995) Intensive hemodialysis and hemoperfusion treatment of Amanita mushroom poisoning. Mycopathologia, 131(2): 107–114.
- Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.** (2008) An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch. Komplementmed., 15(1): 9–20.
- Saller R., Meier R., Brignoli R.** (2001) The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs, 61(14): 2035–2063.
- Salmi H.A., Sarna S.** (1982) Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. Scand. J. Gastroenterol., 17(4): 517–521.
- Schrieber S.J., Wen Z., Vourvahis M. et al.** (2008) The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. Drug Metab. Dispos., 36(9): 1909–1916.
- Seeff L.B., Curto T.M., Szabo G. et al.; HALT-C Trial Group** (2008) Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. Hepatology, 47(2): 605–612.
- Svendsen B.S., Gjellestad A., Eivindson G. et al.** (2002) Serious mushroom poisoning by Cortinarius and Amanita virosa. Tidsskr. Nor. Laegeforen., 122(8): 777–780.
- Szilárd S., Szentgyörgyi D., Demeter I.** (1988) Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. Acta Med. Hung., 45(2): 249–256.
- Tamayo C., Diamond S.** (2007) Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum [L.] Gaertn.). Integr. Cancer Ther., 6(2): 146–157.
- Tanamly M.D., Tadros F., Labeeb S. et al.** (2004) Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. Dig. Liver Dis., 36(11): 752–759.
- Trinchet J.C., Coste T., Lévy V.G. et al.** (1989) Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients. Gastroenterol. Clin. Biol., 13(2): 120–124.
- Unverir P., Soner B.C., Dedeoglu E. et al.** (2007) Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in Amanita phalloides poisoning: a case report. Hum. Exp. Toxicol., 26(9): 757–761.
- Vailati A., Aristia L., Sozzo E. et al.** (1993) Randomized open study of the dose-effect relationship of a short course of ldB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis. Fitoterapia, 64(3): 219–228.
- Varga M., Buris L., Fodor M.** (1991) Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silybinin. Blutalkohol, 28(6): 405–408.
- Velussi M., Cernigoi A.M., De Monte A. et al.** (1997) Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperlipidemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. J. Hepatol., 26(4): 871–879.
- Verma S., Thuluvath P.J.** (2007) Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 5(4): 408–416.
- Wellington K., Jarvis B.** (2001) Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. BioDrugs, 15(7): 465–489.
- WHO monographs on selected medicinal plants** (2002) Fructus Silybi Mariae. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 300–316 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/29.html>; <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>).

