



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИЛИМАРИНА ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ И ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Матвеев А. В., Коняева Е. И.

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины»

Матвеев Александр Васильевич
Украина, АР Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7
Тел.: +380509142938
E-mail: avmcsmu@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Вопрос эффективного использования препаратов расторопши в гепатологической практике остается актуальным. В данном обзоре литературы представлены сведения, касающиеся эффективности и безопасности применения силимарина у пациентов с острыми токсическими, в том числе лекарственными, и хроническими поражениями печени, острыми и хроническими гепатитами вирусной этиологии. Предпринята попытка систематизации недостатков, характерных для включенных в обзор работ, и методов их решения. В статье также рассматривается возможность использования силимарина как противовирусного средства у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и обсуждаются перспективы дальнейшего использования этого препарата.

Ключевые слова: силимарин; расторопша; токсические поражения печени; гепатит.

SUMMARY

Effective use of *Silybum marianum* medicines is still urgent in hepatology practice. Data about effectiveness and safety of silymarin in patients with acute and chronic toxic injuries including drug-induced ones and patients with acute and chronic viral hepatitis is reviewed in the article. An attempt of trials limitations and disadvantages systematization is made and methods of their solvation are discussed. A possibility of silymarin use as antiviral agent in patients with chronic hepatitis C is also reviewed and perspectives of this drug clinical use in future is discussed.

Keywords: silymarin; *Silybum marianum*; toxic liver injury; hepatitis; virus.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время база данных PubMed насчитывает свыше 1500 статей, посвященных силимарину — основному компоненту экстракта расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), история использования которого насчитывает более двух тысяч лет [1]. Зачастую положительные результаты экспериментальных работ не могут получить клинического подтверждения по причинам, связанным как с неоднородностью состава препаратов силимарина разных производителей [2] и их лекарственных форм, так и с особенностями статистической обработки и методологией проведения

исследований — немногочисленностью групп, кратковременностью наблюдения, некачественной рандомизацией, отсутствием контрольных групп, выбором неслепого метода проведения испытания и многим другим. В то же время вопрос клинической эффективности препаратов расторопши при заболеваниях печени различной этиологии регулярно попадает в поле зрения практических врачей. Учитывая этот факт, а также определенное различие в подходах к фармакологической группе гепатотропных лекарственных средств в отечественной и зарубежной медицине, мы провели анализ

литературы баз данных ведущих медицинских издательств — Informa Healthcare, Wiley, Elsevier и др., посвященных вопросу использования силимарина при токсических и вирусных поражениях печени.

ОТРАВЛЕНИЕ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ (*AMANITA PHALLOIDES*)

Эпидемиология отравлений грибами остается неизученной. Поражение печени грибными токсинами в некоторых странах составляет 3,6% всех случаев острых поражений этого органа [3]. Отравление бледной поганкой (*Amanita phalloides*), пожалуй, является наиболее изученным патологическим состоянием, при котором широко и, что наиболее важно, удачно используется силимарин. Эффективность силимарина у экспериментальных животных и больных с острой печеночной недостаточностью, которая развивается при употреблении этого вида грибов, задокументирована в многочисленных работах [4; 5] и частично объясняется воздействием силимарина на ядерную полимеразу В, усилением рибосомального синтеза белков и угнетением перекисного окисления липидов [6].

В работе Hruby K. и соавт. было показано, что тяжесть поражения печени тесно связана со временем введения силимарина: чем оно меньше, тем менее выражено поражение гепатоцитов [7]. В ретроспективном анализе 205 случаев отравления *Amanita phalloides* Floersheim G. L. и соавт. обнаружили достоверное уменьшение частоты летальных случаев в группе пациентов, которым вводили раствор силибинина (12,8% против 22,4%) [8].

В неопубликованном исследовании фирмы «Мадаус» изучалась эффективность силибинина у 154 пациентов с острым отравлением бледной поганкой. Исследование основано на данных спонтанных сообщений немецких врачей, полученных в период с 1983 по 1992 г. В группе монотерапии силибинина (26 пациентов 1–3-й степени тяжести отравления) смертельных случаев не было, а в группе комбинированного лечения, включавшего силибинин и бензилпенициллин (124 пациента с 1–4-й степенью тяжести), смертность составила 12%, причем все погибшие — больные с тяжелым отравлением 3–4-й степени. В другом исследовании, основанном на этих же данных, подсчитано, что силибинин снижает смертность по сравнению с пациентами, которым он не назначался, с 15,2% до 8,3%. Объединив имеющиеся в их распоряжении данные вышеупомянутых исследований и единичных клинических случаев (всего 452 пациента) Saller R. и соавт. показали, что силибинин обладает высокой эффективностью при лечении пациентов с отравлением *A. phalloides* ($p < 0,01$) [9].

По понятным причинам многочисленные клинические, особенно плацебо-контролируемые испытания, посвященные изучению эффективности силимарина при отравлении бледной поганкой, отсутствуют. Доказательная база исчерпывается

контролируемыми исследованиями и описанием конкретных клинических случаев. На наш взгляд, особый интерес также представляет 20-летнее ретроспективное исследование Enjalbert F. и др., в котором анализировалось использование силимарина у 2108 американских и европейских больных, госпитализированных по поводу отравления аматоксинсодержащими грибами. В этом исследовании авторам удалось показать, что силимарин в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами является высокоэффективным средством лечения указанной группы больных [10].

ДРУГИЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Способность силимарина предотвращать и уменьшать проявления интоксикации тетрахлоридом углерода была продемонстрирована в экспериментальных работах Muriel P. и Mourelle M. (11), Favari L. и соавт. [12] и многих других [13; 14]. Было обнаружено, что силимарин предотвращает нарушение структуры и состава клеточных мембран, уменьшает количество коллагена при циррозе, индуцированном тетрахлоридом углерода, при этом эффективен как при острых, так и при хронических интоксикациях. В экспериментах также было показано, что силимарин способен предотвращать гемолиз и способствует восстановлению запасов глутатиона в печени при интоксикациях фенилгидразином [15; 16]. Существуют экспериментальные и клинические данные, подтверждающие способность силимарина восстанавливать нормальный метаболизм гепатоцитов при отравлениях четвертичным бутил гидроксидом, тиоацетамидом, галактозамином, микроцистином [17; 18], органическими растворителями, например ксиленом [19].

У пациентов, подвергавшихся длительному воздействию фосфорорганических соединений, было обнаружено стимулированное силимарином увеличение активности псевдохолинэстеразы сыворотки, а различий уровней биохимических маркеров, которые характеризуют функцию печени, при этом выявлено не было [20].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Эффективность использования препаратов расторопши пятнистой при поражении печени лекарственного генеза была изучена в ряде печатных работ. Как справедливо замечают многие исследователи, для большинства из них характерен один недостаток — они не включают достаточно большого числа пациентов [9; 21]. В настоящее время способность уменьшать симптомы поражения печени

лекарственными средствами клинически продемонстрирована в ряде работ [6].

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Allain и др. изучалась способность силимарина предотвращать развитие побочных реакций такрина у больных с болезнью Альцгеймера на начальных стадиях терапии. Несмотря на незначимые различия биохимических показателей (АлТ и АсТ) в обеих группах, в группе силимарина отмечалось значительное уменьшение частоты развития побочных реакций такрина, особенно гастроинтестинальных, что позволило авторам рекомендовать силимарин как средство, уменьшающее риск развития осложнений терапии такрином [22].

Существует ряд экспериментальных и клинических работ, посвященных силимарину как средству, предотвращающему и уменьшающему проявления поражения печени противотуберкулезными средствами [23; 24], однако подобная клиническая практика не всегда основана на данных высококачественных исследований [25], поэтому существует необходимость в дальнейшем изучении эффективности этого средства у больных туберкулезом.

Это утверждение справедливо и по отношению к исследованиям силимарина у пациентов, принимающих психотропные средства (фенотиазинового ряда или бутирофеноны). К настоящему времени крупные клинические испытания флавоноидов расторопши как средств, предотвращающих поражения печени нейролептиками, не проводились, но в нескольких небольших исследованиях, например исследовании Palasciano G., были получены положительные результаты [26].

Особого внимания заслуживает рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование силимарина у детей с острым лимфобластным лейкозом. В этой работе силимарин назначался как средство, способное предотвратить или уменьшить лекарственные поражения печени, связанные с приемом цитостатиков, а именно винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, которые назначались согласно принятым в настоящее время протоколам лечения этого заболевания. Несмотря на относительно малое количество пациентов, включенных в исследование (24 — опытная группа, 26 — плацебо), Ladas E. и соавт. обнаружили статистически значимое уменьшение уровня АсТ ($p=0,05$) и АлТ ($p=0,07$) у пациентов группы силимарина на 56-й день лечения. Важно, что протокол, включавший флавоноиды расторопши, по эффективности терапии основного заболевания не уступал группе плацебо, т. е. силимарин не влиял на терапевтическую активность цитостатиков [27].

Способность силимарина внутриклеточно связывать ионы железа вследствие своих хелатных свойств была продемонстрирована в экспериментах на лабораторных животных [28; 29], а также в клинических исследованиях у больных с бета-талассемией.

В рандомизированном двойном слепом испытании Gharagozloo M. и др. изучалась способность силимарина усиливать эффективность деферроксамина у этой категории больных и было обнаружено, что комбинация силимарина и деферроксамина превосходит по эффективности монотерапию вторым — более быстро снижались уровни биохимических маркеров, уменьшалась концентрация ионов железа в крови. Изменения концентрации ферритина в сыворотке в группе силимарина отличались от группы плацебо незначительно ($p=0,06$), что, по всей видимости, было связано с небольшой численностью групп [30].

В своей статье, посвященной использованию силимарина, Pradhan заключает, что такой эффект экстракта расторопши позволяет предположить его эффективность и при других поражениях печени различными лекарственными средствами [6]. Кроме того, имеется ряд экспериментальных работ, посвященных силимарину как средству, нормализующему внутриклеточный метаболизм при интоксикациях галотаном, парацетамолем, эритромицином эстолем [17; 18].

ОСТРЫЕ ГЕПАТИТЫ

Терапевтический эффект силимарина у пациентов с острыми гепатитами также находится в зоне внимания исследователей. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Magliulo E. и др., проведенном у 57 пациентов с острым вирусным гепатитом А и В, силимарин в дозе 420 мг/день вызывал статистически значимое уменьшение уровня АсТ и билирубина на 21-й день терапии (у 20 из 27 пациентов), а уровни АсТ и ЩФ оставались статистически неразличимы [31]. В исследовании Bode J. C. и соавт. 1977 года никаких преимуществ силимарина выявлено не было, а в более поздней работе Flisiak и др. у пациентов с острым гепатитом В, несмотря на незначимое позитивное влияние силимарина на уровни трансаминаз, билирубина, ГГТ, было обнаружено уменьшение активности ЩФ [32; 33]. Двойное слепое исследование Flora K. D. и соавт. у пациентов с острыми гепатитами показало уменьшение уровня АсТ и билирубина, уменьшение сроков пребывания больного в стационаре и снижение риска развития осложнений основного заболевания [29].

Все упомянутые исследования не лишены ряда существенных недостатков. Так, в работе Magliulo E. силимарин назначался в комплексе с мизопростолом, другие работы не отвечали требованиям, которые предъявляются современной доказательной медициной, высокий процент хронизации вирусной инфекции в работе Flisiak может быть обусловлен некачественным отбором пациентов, из-за которого в исследование попали больные с обострением хронического гепатита В, и т. д. [34]. Именно низкое методологическое качество существующих работ и использование нестандартизированного силимарина

разных производителей в качестве изучаемого препарата не позволяет добиться определенного ответа об эффективности силимарина у пациентов с острыми гепатитами.

Принимая во внимание высокую эффективность экстракта расторопши при остром поражении печени аматоксином, в 2009 году международная группа под руководством Samer el-Kamary (Балтимор, США) провела рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование **Легалона** (силимарин фирмы «Мадаус») у 105 египетских пациентов с острым гепатитом. В результате проведенной работы было обнаружено, что острое состояние было вызвано впервые диагностированной вирусной инфекцией (гепатиты А, В, С, Е, цитомегаловирусная инфекция), обострением хронического гепатита или неизвестным этиологическим фактором (24,8%). У пациентов, принимающих силимарин в дозе 420 мг/сутки, во всех этиологических группах острого гепатита наблюдалась статистически значимая положительная динамика клинических симптомов, характеризующих функцию желчеобразования и выделения, а именно: нормализация цвета мочи, уменьшение интенсивности желтухи. Различия уровня биохимических маркеров, за исключением концентрации непрямого билирубина на 56-й день после рандомизации, авторам обнаружить не удалось. В то же время больные, принимающие силимарин, субъективно отмечали более быстрое улучшение своего состояния, которое проявлялось в виде уменьшения недомогания, усталости, восстановления аппетита. Также авторами не было отмечено осложнений терапии силимарином по сравнению с плацебо [35]. Ценность данной работы обусловлена не только качественным методологическим подходом, но и фактом использования стандартизированного силимарина.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вопрос использования силимарина при хронической вирусной инфекции, пожалуй, является самым актуальным в современной гепатологии.

В венгерском исследовании 1992 года, проведенном Lirussi F. и др., у 21 HBsAg-положительного пациента с компенсированным циррозом, в группе силимарина было обнаружено значимое уменьшение трансаминаз, но не других маркеров [36]. В работе Vailati A. и др. под воздействием силимарина было обнаружено значимое снижение уровня трансаминаз, но различия с группой сравнения было отмечено только для АсТ [37]. В систематическом обзоре 2005 года, проведенном Mayer K.E. и соавт., определяются общие недостатки упомянутых и опущенных в нашем обзоре работ, посвященных изучению активности тех или иных форм силимарина при хронических гепатитах.

Прежде всего это малое количество пациентов, включенных в группы исследования, игнорирование слепого метода, отсутствие рандомизации

и плацебо-контроля, включение пациентов с гепатитами разной этиологии в одни группы, игнорирование или разные подходы к количеству потребляемого больными алкоголя, отсутствие ретроспективного анализа, применение различных дозировок силимарина нескольких производителей и неодинаковая длительность лечения. Вообще, заключают авторы упомянутого выше обзора, силимарин способен привести к улучшению биохимических показателей, прежде всего трансаминаз, однако клиническая значимость этого должна быть исследована более детально и с использованием только стандартизированного лекарственного средства [34]. Mayer K.E. и соавт. ссылаются на работы, в которых было продемонстрировано, что у пациентов с хроническим гепатитом С нормализация биохимических маркеров, вне зависимости от вирусологического ответа, приводит к меньшей частоте развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [38; 39], и предполагают, что аналогичный эффект силимарина является позитивным [34].

В 2003 году в Американском журнале гастроэнтерологии был опубликован систематический обзор Liu и соавт., посвященный изучению эффективности препаратов растительного происхождения у пациентов с вирусным гепатитом С. Из 14 отобранных для анализа исследований только одно высококачественное (по шкале Jadad) было посвящено эффективности силимарина [40] в сравнении с плацебо. После 1-й недели приема силимарина у пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня АсТ и ГГТ, но не билирубина и АлТ. Авторы обзора приходят к выводу, что, видимо, силимарин обладает способностью «защищать» ткань печени от токсического воздействия, однако следует помнить, подчеркивают они, что подобный результат был получен в результате качественного, но немногочисленного исследования [41].

Впоследствии в рандомизированном двойном слепом испытании силимарина 2004 и 2005 гг. у 141 египетского больного с хроническим гепатитом С, несмотря на позитивные изменения биохимических маркеров и субъективных симптомов, не было обнаружено благоприятного влияния этого растительного средства на исход основного заболевания, что могло быть обусловлено недостаточной длительностью исследования [42; 43].

Интересные результаты использования силимарина у больных хроническим вирусным гепатитом С были получены в более поздней работе Seeff L.B. и соавт. (2008), которая проводилась в рамках проекта изучения противовирусного эффекта длительной противовирусной терапии гепатита С (HALT-C; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis), достаточно крупного

исследования, которое насчитывает 1145 пациентов. Авторы подчеркивают, что силимарин остается самым популярным средством самолечения у больных с патологией печени. Около 72% пациентов из 60 доступных «альтернативных» средств выбирают именно его. Как и в работе el-Kamary, 2009 (см. выше), Seeff L. B. и др. не смогли определить значимого изменения биохимических маркеров, но обнаружили достоверное улучшение качества жизни, уменьшение выраженности таких симптомов, как слабость, тошнота, боль в подреберье, мышечная и суставная боль, анорексия в группе пациентов, принимающих силимарин [44].

В рамках того же проекта HALT-C была проведена работа, посвященная влиянию силимарина на прогрессирование цирроза (ClinicalTrials.gov Identifier NCT000389376), результаты которой опубликованы в январском номере журнала *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* в 2011 году. Именно это исследование вследствие своей высокой мощности, большого количества включенных пациентов, тщательно разработанного дизайна, включающее данные гистологического анализа, может дать окончательный ответ об эффективности силимарина у пациентов с гепатитом С. Авторами было обнаружено, что силимарин способен статистически значимо замедлять прогрессирование болезни, а именно «переход» фиброза в цирроз. Интересно, что при этом силимарин не влиял на исход болезни, что, по мнению авторов, может быть связано с недостаточно длительным периодом наблюдения пациентов. В отличие от работы Ferenci P. (см. ниже) такой, без сомнения, положительный эффект был достигнут при использовании пероральных лекарственных форм силимарина. К сожалению, и это признают сами исследователи, отсутствие в работе полной информации о **дозах и производителях** силимарина является ее важным недостатком, поэтому интенсификация исследовательской работы в направлении определения дозировок, режима терапии и др., а также использование единого «**стандартного силимарина**», является важной задачей будущих клинических испытаний [45], а именно исследования SyNCH, которое спланировано с учетом недостатков описанных выше работ.

Необходимо отметить, что к настоящему времени способность силимарина дозозависимо блокировать накопление коллагена в ткани печени крыс с билиарным циррозом, вызванным окклюзией желчного протока, проколлагена I и факторов, стимулирующих фиброгенез, уже была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [46].

Эффективность силимарина у пациентов с хроническими гепатитами, которые «не отвечают» на стандартную противовирусную терапию, в настоящее время находится в зоне самого пристального внимания гепатологов.

Еще в 1994 году Buzzelli G. и др. доложили о результатах небольшого рандомизированного исследования (10 пациентов), в котором силибинин

использовался у пациентов хроническим гепатитом С после 6-месячного неэффективного курса интерфероном $\alpha 2B$. Ими было отмечено значимое уменьшение уровня трансаминаз, прежде всего АсТ, у тех пациентов, в комплекс терапии которых входил силибинин, но не плацебо [47].

Основываясь на предположении о том, что антиоксидантные свойства силибинина могут приводить к восстановлению поврежденного свободными радикалами синтеза интерферона, а также на данных некоторых экспериментальных работ, Ferenci P. и соавт. изучили эффективность инъекций «**эталонного**» силибинина (Легалон-SIL, Мадаус) у 36 пациентов с вирусным гепатитом С, не отвечающих на стандартную терапию пегилированными интерферонами и рибавирином. Ими было обнаружено, что внутривенное введение силибинина и в качестве монотерапии и в комбинации со стандартным лечением приводит к эрадикации вируса гепатита С, что подтверждалось иммунологическими тестами. Как признают авторы исследования в своей статье в журнале *Gastroenterology*, обнаружение противовирусных свойств препарата было неожиданно для них самих, поэтому второй этап работы был перепланирован в пользу определения эффективных доз силибинина. Несмотря на то что положительная динамика наблюдалась как при использовании малых доз (5 мг/кг массы тела), так и более высоких (до 20 мг/кг массы тела), исследователям удалось доказать дозозависимость противовирусного эффекта. К сожалению, констатируют Ferenci P. и соавт., достижение высоких концентраций силибинина в плазме при использовании пероральных форм силимарина практически невозможно вследствие особенностей фармакокинетики этого препарата. Авторами также был выдвинут ряд гипотез, объясняющих отмеченную противовирусную активность силибинина [48].

Работа по изучению противовирусных свойств силимарина, применяемого как в виде раствора, так и его пероральных форм, продолжается [48; 49].

Отметим, что к настоящему времени уже имеется ряд экспериментальных работ, подтверждающих прямое ингибирующее влияние силимарина на РНК-полимеразу вируса гепатита С [50–52], производство провоспалительных цитокинов, трансформирующего фактора роста β , способствующего развитию фиброза, и активность ядерных факторов транскрипции [53–55].

Имеются также описания единичных случаев эффективного использования инъекционного силибинина у пациента с коинфекцией гепатита С и ВИЧ, не отвечающего на стандартную терапию рибавирином и интерфероном, которое привело к эрадикации вируса гепатита С и уменьшению репликации ВИЧ [56]. В 2009 году в авторитетном журнале *Gastroenterology* была опубликована статья Biermer M. и Berg T., посвященная описанию клинического случая больной с компенсированным циррозом вирусной этиологии, не ответившей

на терапию интерфероном. Комбинированная терапия силимарином и рибавирином привела к полной эрадикации вируса к 18-му дню терапии [57].

Принимая во внимание противоречивость результатов вышеуказанных исследований и их недостатки, Национальный институт здоровья в США объявил о проведении мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования SyNCH (Silymarin in NASH and CHepatitis). Первичной целью SyNCH является определение безопасности и эффективности принятого FDA и EMEA стандарта силимарина (**Legalon**[®] Madaus 700 и 420 мг трижды в день) в группе пациентов с гепатитом С, у которых не наблюдалось устойчивого вирусологического ответа на терапию интерфероном/рибавирином или же такое лечение не проводилось.

Дополнительными целями этого исследования являются определение противовирусного эффекта силимарина и определение зависимостей между характеристиками терапии (доза, длительность и т. д.) и уровнями биохимических маркеров, характеризующих функции печени (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00680342). Данное исследование продолжается в настоящее время, и его предварительные результаты будут опубликованы только во второй половине текущего года. Факт вступления SyNCH в фазу II/III является благоприятным признаком, позволяющим предположить позитивные выводы исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе доступной авторам литературы был выявлен ряд проблем, касающихся большинства работ, связанных с исследованием силимарина. Прежде всего это низкое качество

статей, опубликованных преимущественно в 70–90-е годы XX века. Отсутствие стандартизированных требований к проведению клинических исследований, недостаточное развитие инструментальных и лабораторных методов диагностики, определенные «пробелы» в понимании этиологии и патогенеза заболеваний печени, имевшие место в то время, отсутствие качественных статистических методик и т. д. являются причинами снижения «ценности» этих работ для современного врача. Результаты исследований силимарина основаны на данных, полученных с использованием препаратов с различным составом и соответственно фармакокинетикой. Соблюдение требований, предъявляемых концепцией медицины, основанной на доказательствах, использование современных гистологических, иммунологических и биохимических методик, а также единый подход к выбору изучаемого силимарина, например, использование стандартизированного силимарина (**Легалон**, Мадаус), позволят получить более обоснованные и непротиворечивые результаты в будущем. В настоящее время практически несомненной является эффективность силимарина у пациентов с острыми поражениями печени ядом бледной поганки и родственных грибов, а также некоторыми лекарственными средствами (например, такрином и цитостатиками). Многообещающими считаются исследования силимарина при хронической вирусной инфекции (гепатит С), в частности, продолжающиеся исследования P. Ferenci и вступившее во вторую фазу исследование SyNCH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strader D. B., Bacon B. R., Lindsay K. L. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, № 9. — P. 2391–2397.
2. Шекатухина А. С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // *Труды Белорусского гос. ун-та.* — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 27–48.
3. Adauskiene D., Dockiene I., Naginiene R. et al. Acute liver failure in Lithuania // *Medicina (Kaunas).* — 2008. — Vol. 44, № 7. — P. 536–540.
4. Carducci R., Armellino M. F., Volpe C. et al. Silibinin and acute poisoning with *Amanita phalloides* // *Minerva Anesthesiol.* — 1996. — Vol. 62. — P. 187–193.
5. Vogel G., Tuchweber B., Trost W. et al. Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 73. — P. 355–362.
6. Pradhan S. C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // *Indian J. Med. Res.* — 2006. — Vol. 124, № 5. — P. 491–504.
7. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M. et al. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin // *Hum. Toxicol.* — 1983. — Vol. 2. — P. 183–195.
8. Floersheim G. L., Weber O., Tschumi P. et al. Poisoning by the deathcup fungus (*Amanita phalloides*): prognostic factors and therapeutic measures // *Schweiz. Med. Wochenschr.* — 1982. — Vol. 112. — P. 1164–1177.
9. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61, № 14. — P. 2035–2063.
10. Enjalbert F., Rapior S., Nouguier-Soule J. et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 715–757.
11. Muriel P., Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute carbon tetrachloride liver damage // *J. Appl. Toxicol.* — 1990. — Vol. 10. — P. 275–279.
12. Favari L., Perez-Alvarez V. Comparative effects of colchicines and silymarin on carbon tetrachloride chronic liver damage in rats // *Arch. Med. Res.* — 1997. — Vol. 28. — P. 11–17.
13. Mourelle M., Franco M. T. Erythrocyte defects precede the onset of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis: protection by silymarin // *Life Sci.* — 1991. — Vol. 48. — P. 1083–1090.
14. Mourelle M., Muriel P., Favari L. et al. Prevention of carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis by silymarin // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 3. — P. 183–191.
15. Valenzuela A., Guerra R., Garrido A. Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine-induced lipid peroxidation and hemolysis // *Planta Med.* — 1987. — Vol. 53. — P. 402–405.
16. Valezuela A., Barria T., Guerra R. et al. Inhibitory effect of the flavonoid silymarin on the erythrocyte hemolysis induced by phenylhydrazine // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1985. — Vol. 126. — P. 712–718.
17. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Invest.* — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
18. Dixit N., Baboota S., Kohli K. et al. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches // *Indian J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 172–179.

19. Szilard S., Szentgyorgyi D., Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents // *Acta Medica Hungarica*. — 1988. — Vol. 45, № 2. — P. 249–256.
20. Boari C., Baldi E., Rizzoli O. et al. Silymarin in the protection against exogenous noxae // *Drug Exp. Clin. Res.* — 1981. — Vol. 7. — P. 115–120.
21. Wellington K., Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders // *BioDrugs*. — 2001. — Vol. 15, № 7. — P. 465–489.
22. Allain H., Schuck S., Lebreton S. et al. Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 1999. — Vol. 10. — P. 181–185.
23. Eminzade S., Uraz F., Izzettin, F. V. Silymarin protects liver against toxic effects of antituberculosis drugs in experimental animals // *Nutr. Metab.* — 2008. — Vol. 5. — P. 18.
24. Tasduq S. A., Peerzada K., Koul S. et al. Biochemical manifestations of antituberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin // *Hepatol. Res.* — 2005. — Vol. 31. — P. 132–135.
25. Senousy B. E., Belal S. I., Draganov P. V. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 543–556.
26. Palasciano G., Portincasa P., Palmieri V. et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving longterm treatment with psychotropic drugs // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* — 1994. — Vol. 55. — P. 537–545.
27. Ladas E. J., Kroll D. J., Oberlies N. H. et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Cancer*. — 2010. — Vol. 116, № 2. — P. 506–513.
28. Pietrangelo A., Borella F., Casalgrandi G. et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 1941–1949.
29. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am. J. of Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93, № 2. — P. 139–43.
30. Gharagozloo M., Moayedi B., Zakerinia M. et al. Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with b-thalassemia major: a randomized double-blind clinical trial // *Fund. and Clin. Pharm.* — 2009. — Vol. 23. — P. 359–365.
31. Magliulo E., Gagliardi B., Fiori G. P. 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. Clin.* — 1978. — Vol. 73, № 28–29. — P. 1060–1065.
32. Bode J. C., Schmidt U., Durr H. K. Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial // *Med. Klin.* — 1977. — Vol. 72, № 12. — P. 513–518.
33. Flisiak R., Prokopowicz D. Effect of misoprostol on the course of viral hepatitis B // *Hepatogastroenterology*. — 1997. — Vol. 44, № 17. — P. 1419–1425.
34. Mayer K. E., Myers R. P. Lee S. S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review // *J. Viral Hepatitis*. — 2005. — Vol. 12. — P. 559–567.
35. El-Kamary S. S., Shardell M. D., Abdel-Hamid M. et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis // *Phytomedicine*. — 2009. — Vol. 16, № 5. — P. 391–400.
36. Lirussi F., Okolicsanyi L. Cytoprotection in the nineties: experience with ursodeoxycholic acid and silymarin in chronic liver disease // *Acta Physiol. Hung.* — 1992. — Vol. 80, № 1–4. — P. 363–367.
37. Vailati A., Aristia L., Sozze E. et al. Randomized open study of the dose — effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis // *Fitoterapia*. — 1993. — Vol. 64, № 3. — P. 219–228.
38. Shindo M., Hamada K., Oda Y. et al. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy // *Hepatol. Res.* — 2001. — Vol. 33, № 5. — P. 1299–1302.
39. Blendis L., Oren R., Halpern Z. Interferon treatment of HCV: do we need a virological response? // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 237–238.
40. Buzzelli G., Moscarella S., Giusti A. et al. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1993. — Vol. 31. — P. 456–460.
41. Liu J., Manheimer E., Tsutani K. et al. Medicinal herbs for hepatitis c virus infection: a cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, № 3. — P. 538–544.
42. Strickland G. T., Tanamly M. D., Tadros F. et al. Two-year results of a randomized double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C // *Dig. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 37. — P. 542–543.
43. Tanamly M. D., Tadros F., Labeeb S. et al. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36. — P. 752–759.
44. Seeff L. B., Curto T. M., Szabo G. et al. Herbal product use by persons enrolled in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) trial // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47. — P. 605–612.
45. Freedman N. D., Curto T. M., Morishima C. et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis trial // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2011. — Vol. 33, № 1. — P. 127–137.
46. Schuppan D., Jia J.-D., Brinkhaus B. et al. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30, № 4. — P. 1099–1104.
47. Buzzelli G., Moscarella S., Barbagli S. et al. Therapeutic effect of silybin in patients with chronic hepatitis C non-responders to interferon treatment // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21, Suppl. 1. — S100.
48. Ferenci P., Scherzer T.-M., Kerschner H. et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis c not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1561–1567.
49. Pereira A. A., Jacobson I. M. New and experimental therapies for HCV // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 6. — P. 403–411.
50. Bonifaz V., Shan Y., Lambrecht R. W. et al. Effects of silymarin on hepatitis C virus and haemoxygenase-1 gene expression in human hepatoma cells // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, № 3. — P. 366–373.
51. Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L. et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 1112–1122.
52. Wagoner J., Negash A., Kane O. J. et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 1912–1921.
53. Polyak S. J. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF- κ B signaling, and HCV infection by standardized silymarin // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1925–1936.
54. Popov Y., Schuppan D. Targeting liver fibrosis: strategies for development and validation of antifibrotic therapies // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 1294–1306.
55. Pawlotsky J. M. HCV inhibition by silibinin, the main component of silymarin, and related flavonoids: insights into its molecular mechanisms // *Materials of the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver "New perspective in the clinical use of silymarin / silibinin"* — April 15, 2010. — Vienna, Austria. — P. 9–10.
56. Payer B. A., Reiberger T., Rutter K. et al. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV-HCV coinfecting patient // *J. Clin. Virology*. — 2010. — Vol. 49. — P. 131–133.
57. Biermer M., Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137, № 1. — P. 390–391.