

УДК 616.36-036.12-085.24

Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени

А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева

(Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины»)

Efficacy of silymarinum at chronic diffuse liver diseases

O.V. Matvieiev, O.I. Konyaeva, N.V. Matvieieva

Цель обзора. Предоставить современные зарубежные данные об эффективности препарата расторопши пятнистой – силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Основные положения. Анализ литературных данных показал, что силимарин является безопасным лекарственным средством и, несмотря на большое количество клинических и экспериментальных работ, его эффективность при алкогольном поражении печени и первичном билиарном циррозе требует дальнейшего изучения, так как ряд систематических обзоров и мета-анализов подвержены обсуждению по причине отсутствия единых методологических подходов, использования препаратов с разной фармакокинетикой и из-за игнорирования требований доказательной медицины.

Заключение. Применение единого стандарта силимарина и проведение дальнейших исследований, выполненных согласно требованиям медицины, основанной на доказательствах, должно окончательно разрешить имеющиеся в настоящее время

The aim of review. To present modern data of foreign literature on efficacy of preparation of Silybum marianum – silymarinum at patients with alcohol-induced liver disease, non-alcoholic steatohepatosis and primary biliary cirrhosis.

Original positions. Analysis of literary data demonstrated, that silymarinum is a safe pharmaceutical and, despite of a plenty of clinical and experimental publications, its efficacy at alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis requires further studying as series of systematic reviews and metaanalyses are subject for discussion due to the absence of uniform methodological approaches, application of drugs with different pharmacokinetics and because of ignoring of evidence-based medicine requirements.

Conclusion. Application of the uniform silymarinum standard and carrying out of further investigations adhering to requirements of evidence-based medicine, should finally resolve present contradictions in assessment of efficacy of standardized silymarinum in patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatosis and primary biliary cirrhosis.

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: avmcsmu@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Коняева Елена Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: avmcsmu@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Матвеева Наталья Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры спортивной медицины. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: matveevanatasha@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра спортивной медицины

противоречия в оценке эффективности стандартизированного силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Ключевые слова: силимарин, расторопша, печень, алкогольная болезнь, цирроз, неалкогольный стеатогепатоз.

Key words: silymarinum, thistle, alcohol-induced disease, liver, cirrhosis, non-alcoholic steatohepatosis.

Актуальная проблема использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с заболеваниями печени требует осторожного и тщательно взвешенного подхода. Это связано и с увеличением количества больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы различной этиологии, и с требованиями, предъявляемыми современной концепцией доказательной медицины.

Целью настоящего обзора зарубежной литературы явилось изучение свойств силимарина — лекарственного средства, получаемого из семян расторопши пятнистой, у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом. В своей работе мы использовали информацию баз данных ведущих медицинских издательств — Informa Healthcare, Wiley, Elsevier и других, а также базы данных Medline, Embase и Cochrane Collaborations.

Алкогольная болезнь печени

Известно, что в организме человека силимарин не влияет на метаболизм этанола и не изменяет показатели его экскреции [33]. Несмотря на достаточно большое количество экспериментов с положительным результатом, проведенных на животных разных биологических видов, в том числе высших приматов, клинические исследования отличались низким методологическим качеством и представляли довольно противоречивые результаты [5, 21, 25, 30, 31].

Так, в опубликованной в 1989 г. работе P. Ferenci с соавт. сообщалось об успешном использовании силимарина (в дозе 140 мг 3 раза/сут) у 170 больных алкогольным циррозом печени, особенно на ранних стадиях, позволившем добиться статистически значимого уменьшения смертельных исходов [11]. Вместе с тем в исследовании A. Pares с соавт. 1998 г., которое проводилось у 200 пациентов с той же патологией и вирусной инфекцией, такого эффекта обнаружено не было, хотя тенденция к увеличению выживаемости — по всей видимости за счет уменьшения частоты осложнений основного заболевания (кровотечения и поражения ЦНС) — в группе терапии силимарином определялась ($p \approx 0,059$) [23].

Положительные результаты применения силимарина, как биохимические, так и морфологиче-

ские, у пациентов с алкогольной болезнью печени были получены в исследованиях J. Fehér с соавт. [10], A. Pár с соавт. [22] и некоторых других [14, 15]. В ряде работ, в которых отдельно оценивали антифибротический эффект препаратов расторопши с помощью чувствительных биохимических маркеров фиброгенеза, таких как пептид проколлагена III типа (ПИПР), также отмечается благоприятное действие силимарина [6, 10, 20].

Отдельного упоминания заслуживает работа M. Velussi с соавт., в которой особый акцент был сделан на влиянии силимарина в дозе 600 мг/день на углеводный обмен у пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулиннезависимым сахарным диабетом ($n=60$). В течение 12 мес авторы наблюдали рандомизированных в две группы больных и обнаружили, что силимарин статистически значимо ($p < 0,01$) снижал потребность в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), содержание гликозилированного гемоглобина, глюкагон-стимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходными показателями и группой плацебо. Различий в группах по показателям протеинурии, билирубина, щелочной фосфатазы и креатинина не найдено [34].

В 2005 г. A. Rambaldi с соавт. из Кокрейновской гепатобилиарной группы (г. Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе **сопровождающейся вирусными гепатитами В и С** [24]. Ими были получены следующие данные: экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах, при этом в одном из отобранных исследований [11] авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени. При анализе смертельных исходов, обусловленных болезнью печени (liver-related mortality), выявлены похожие результаты: в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена, в других — нет. В обзоре обнаружено, что силимарин статистически значимо позитивно влиял на уровни биохимических маркеров — билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы, но не альбумина и протромбина. Неопределенными авторы обзора считают результаты мета-анализа влияния

силимарина на уровни *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ): при использовании модели фиксированных эффектов под воздействием препарата они статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов — нет [24].

К сожалению, в обзоре А. Rambaldi анализируется только одна работа, посвященная изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши, а именно исследование J.C. Trinchet с соавт., в котором у 116 пациентов с алкогольной болезнью печени не было выявлено значимого улучшения гистологической картины при применении силимарина (420 мг/сут на протяжении 3 мес) в сравнении с плацебо [32]. Отметим, что к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд подобных сообщений, которые ускользнули от внимания авторов или же (чего нельзя исключить) были забракованы по той или иной причине при первичном анализе. Таким, например, является рандомизированное, двойное слепое исследование Н. Salmi и S. Sarna, в котором у пациентов с алкогольной болезнью печени было обнаружено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 пациентов) по сравнению с пациентами контрольной группы (4 из 14 человек), а также значительное уменьшение активности АлАТ и АсАТ [28].

Принимая во внимание низкое методологическое качество работ, отсутствие вирусологического исследования в некоторых из них, широкий доверительный интервал, различие доз, длительности лечения и небольшое количество пациентов, А. Rambaldi с соавт. затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность больных алкогольной болезнью печени, так же как и у пациентов с алкогольной болезнью печени, сопровождающейся гепатитами В и/или С. Авторы подвергли критике существующий методологический подход к проведению исследования силимарина и, среди прочего, отсутствие единых подходов к изучаемому препарату — дозам, длительности терапии, происхождению и концентрации действующего вещества (силибинин) и т. д. [24].

Необходимо отметить, что в самом мета-анализе А. Rambaldi с соавт. можно обнаружить ряд недостатков. Так, авторами были использованы достаточно «жесткие» критерии включения исследований в обзор. Кроме того, непонятным остается «значимость» комбинирования исследований «алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов без учета анамнеза, клинического течения и других важных характеристик. По нашему мнению, сравнение пациентов только с алкогольной болезнью печени и пациентов с комбинированной алкогольно-инфекционной патологией (гепатиты В и С) **не совсем корректно**.

Подтвердим это следующим примером. При анализе 8 исследований эффективности силимарина у больных с алкогольным поражением печени, включенных А. Rambaldi с соавт. в мета-анализ, величина относительного риска (RR), позволяющая судить об уменьшении смертности в группе силимарина, составила 0,39 ($p \approx 0,02$). При включении пациентов с инфекцией (гепатиты В, С, В + С) RR равнялся 0,5 преимущественно за счет упомянутого выше исследования А. Pares с соавт. [23]. При этом ни в одной из работ, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличения смертности при приеме силимарина. Важно, что, несмотря на неопределенные результаты мета-анализа, Rambaldi с соавт. подчеркивают хороший профиль безопасности этого препарата [24].

Позже R. Saller с соавт. опубликовали обновленную версию своего мета-анализа 2001-го года [26], посвященного клиническому опыту использования силимарина. В нем они показали, что при незначимости различий между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно) данный препарат значимо влияет на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%), и уменьшает частоту осложнений алкогольного гепатита, например энцефалопатий [27].

Приведенные результаты систематических обзоров и мета-анализов, и в большей степени обзор Rambaldi с соавт., не опровергнувших антифибротический эффект экстракта расторопши, легли в основу многих клинических рекомендаций, в частности рекомендаций APASL по лечению фиброза печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) [29], алкогольной болезни печени [21] и др.

Подытоживая раздел, посвященный применению силимарина у пациентов с алкогольным поражением печени, необходимо отметить, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, силимарин является эффективным препаратом у этой категории больных, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного влияния на выживаемость пациентов.

Неалкогольный стеатогепатоз

Рациональность назначения силимарина больным неалкогольным стеатогепатозом также продолжает обсуждаться. Как и при анализе терапевтической активности данного препарата при выше рассмотренной нозологии, это обусловлено прежде всего недостаточным количеством качественных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины.

Так, в одном из исследований, которое проводилось у 85 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом в комбинации с вирусным гепатитом С и без него, изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Было обнаружено значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз и степени выраженности гепатоза [9]. Проведенный через год этой же группой ученых анализ показал, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом наблюдается значительное уменьшение выраженности фиброза (при ультразвуковом исследовании), стойкое снижение уровня трансаминаз, но не у больных вирусным гепатитом, и **уменьшение гиперинсулинемии у всех пролеченных пациентов** [18].

В другом исследовании, проведенном в Иране с участием 50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин) с рассматриваемой патологией, диагностированной с помощью показателей трансаминаз и результатов ультразвукового исследования, силимарин в дозе 140 мг после 8 нед терапии также приводил к значимому снижению активности АлАТ и АсАТ в группе лечения ($p < 0,001$), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось [12].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании S.L. Hashemi с соавт., в котором использовался силимарин в дозе 280 мг на протяжении 2 мес, выявлено его положительное влияние на АлАТ (нормализация в 52% случаев против 18% в группе плацебо). АсАТ оказалась маркером, еще более чувствительным к терапии: статистически значимое снижение концентрации этого фермента отмечено у 62% больных (против 20% в группе плацебо, $p < 0,0001$). Авторы отмечают хороший профиль безопасности препарата и рекомендуют его использование в качестве средства, дополняющего основную терапию [13]. Наибольшим недостатком этой работы, впрочем как и некоторых других, посвященных использованию экстракта расторопши у больных неалкогольным стеатогепатозом, является отсутствие гистологических данных.

Механизм влияния силимарина на патологические процессы, наблюдаемые при неалкогольном стеатогепатозе, достаточно хорошо изучен в экспериментальных работах на животных и культурах клеток. Ведущая роль принадлежит уменьшению продукции агрессивных свободных радикалов (прежде всего H_2O_2), которые приводят к расстройству функций митохондрий, уменьшению продукции АТФ, нарушению конформации белков и ферментов [3].

Согласно сведениям литературы [36] и сайта ClinicalTrials.gov, в настоящее время проводится одно мультицентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование,

посвященное использованию силимарина у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. Речь идет о второй части стартовавшего в 2008 г. исследования SyNCH (Silymarin in NASH and C Hepatitis, Identifier: NCT00680407, <http://www.synchtrials.org/>). Целью является определение эффективности и безопасности стандартизированного силимарина (Legalon® Madaus 700 и 420 мг 3 раза в сутки), назначаемого в течение 48–50 нед указанной группе пациентов. В проведении исследования участвуют медицинские центры США, такие как университет Питтсбурга, университет Северной Каролины, университет Томаса Джефферсона, Пенсильванский университет, а также медицинский центр Бет Израэль.

Полученные результаты будут оцениваться по данным гистологического исследования ткани печени перед лечением и после него, биохимическим показателям функции органа и маркерам, характеризующим углеводный обмен и инсулинорезистентность. Окончательные результаты SyNCH, которые, в частности, основываются на улучшении показателей шкалы NAS, будут опубликованы уже в 2011 г. (согласно ClinicalTrials.gov – в августе). Необходимо заметить, что в данном исследовании используется только оригинальный стандартизированный силимарин производства Madaus Inc. (зарегистрирован в России и Украине как Legalon®), который как первый зарегистрированный в мире препарат расторопши является эталонным для проведения исследований по эквивалентности. Это должно предотвратить разночтения в интерпретации результатов, характерные для предыдущих работ по изучению эффективности препаратов расторопши при различных заболеваниях, что связано с неодинаковым составом лекарств и соответственно их фармакокинетикой [1, 2].

Отметим, что рекомендация по назначению растительных средств (силимарина) больным неалкогольным стеатогепатозом уже имеется в ряде руководств 2010 г. по диагностике и лечению этой нозологии, например, в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени, в котором в числе препаратов, рекомендованных пациентам с неалкогольной болезнью печени, упомянут и силимарин [8].

Первичный билиарный цирроз

Поиск новых терапевтических средств, подходящих для лечения больных первичным билирным циррозом, продолжает оставаться актуальной задачей современной гепатологии. В список препаратов, которые потенциально могут оказать благоприятное действие, был включен и силимарин. В настоящее время количество качественных клинических работ, посвященных изучению его активности в данной группе больных, чрезвычай-

но мало и ограничено незначительной численностью пациентов [17].

Применение силимарина при первичном билиарном циррозе, который плохо поддавался стандартной терапии урсодезоксихолевой кислотой, изучалось в исследовании Р. Angulo с соавт. [4].

В обзоре Т. Kumagi и В. J. Heathcote (2008) упоминаются исследования, в которых при данной патологии наблюдалось клиническое улучшение состояния больных с первичным билиарным циррозом, проявлявшееся в уменьшении выраженности некоторых клинических симптомов, например — зуда, снижении частоты осложнений основного заболевания, улучшении гистологической картины и отсрочке трансплантации [16].

Заключение

При анализе доступной нам зарубежной литературы был выявлен ряд проблем, касающихся большинства работ, связанных с изучением эффективности силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Важно тот факт, что до сих пор исследования свойств экстракта расторопши пятнистой проводятся с использованием препаратов разных производителей. При этом состав силимарина, как и любого другого лекарственного средства растительного происхождения, зависит от целого ряда факторов — географического происхождения

сырья, особенностей его экстрагирования и дальнейшей обработки, методов определения активного компонента и т. д.

Результаты исследований силимарина основаны на данных, полученных при применении препаратов с различным составом и соответственно фармакокинетикой [1, 2]. Сделанные при этом выводы не могут быть автоматически экстраполированы на все препараты силимаринов. Поэтому первостепенной задачей является выбор одного эталонного стандартизированного силимарина — Легалон® фирмы Madaus (Rottapharm group). Высказанные рекомендации были учтены при проведении второй фазы исследования SyNCH.

Несмотря на вышеупомянутые проблемы, касающиеся выбора конкретного лекарственного препарата и обработки полученных результатов, во многих исследованиях, проведенных с участием больных алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом, но не первичным билиарным циррозом, силимарин показал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство.

В настоящее время вопрос использования силимарина продолжает активно изучаться при заболеваниях, не связанных с поражением гепатобилиарной системы, например при болезни Альцгеймера, болезнях сердца и почек различной этиологии, сахарном диабете, талассемии, у больных с опухолями различной локализации [7, 19, 35].

Список литературы

1. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 2. — С. 130–136.
2. Щекатихина А.С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // Труды Белорусского гос. ун-та. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 27–48.
3. Abenavoli L., Aviello G., Capasso R. et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. — 2011. — Vol. 1, N 3. — P. 173–177.
4. Angulo P., Patel T., Jorgensen R.A. et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 897–900.
5. Bergheim I., McClain C.J., Arteel G.E. Treatment of alcoholic liver disease // Dig. Dis. — 2005. — Vol. 23, N 3–4. — P. 275–284.
6. Deák G., Müzes G., Láng I. et al. Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver digestive diseases // Orv. Hetil. — 1990. — Vol. 131, N 24. — P. 1291–1292, 1295–1296.
7. El-Awady E.S., Moustafa Y.M., Abo-Elmatty D.M. et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies // Eur. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 650, N 1. — P. 335–341.
8. Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 // J. Dig. Dis. — 2011. — Vol. 12, N 1. — P. 38–44.
9. Federico A., Trappolieri M., Tuccillo C. et al. A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // Gut. — 2006. — Vol. 55, N 6. — P. 901–902.
10. Fehér J., Deák G., Müzes G. et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases // Orv. Hetil. — 1989. — Vol. 130, N 51. — P. 2723–2727.
11. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol. — 1989. — Vol. 9, N 1. — P. 105–113.
12. Hajaghamohammadi A.A., Ziaee A., Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial // Hepat. Mon. — 2008. — Vol. 8, N 3. — P. 191–195.
13. Hashemi S.J., Hajiani E., Sardabi E.H. A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 265–270.
14. Held C. Fibrose-Hemmung unter Praxisbedingen // Therapiewoche. — 1992. — N 42. — P. 1696–1701.
15. Held C. Therapie der toxischen Hepatopathien. Mariendistel verringert Fibroseaktivität // Therapiewoche. — 1993. — N 43. — P. 2002–2009.
16. Kumagi T., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis // Orphanet J. Rare Dis. — 2008. — Vol. 3. — P. 1–17.
17. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, N 1. — P. 291–308.
18. Loguercio C., Federico A., Trappolieri M. et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, N 9. — P. 2387–2395.

19. *Murata N., Murakami K., Ozawa Y.* et al. Silymarin attenuated the amyloid β plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2010. — Vol. 74, N 11. — P. 2299–2306.
20. *Múzes G., Deák G., Láng I.* et al. Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol) // *Orv. Hetil.* — 1990. — Vol. 131, N 16. — P. 863–866.
21. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, N 1. — P. 14–32.
22. *Pár A., Róth E., Rumi G.Jr.* et al. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C // *Orv. Hetil.* — 2000. — Vol. 141, N 30. — P. 1655–1659.
23. *Pares A., Planas R., Torres M.* et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28, N 4. — P. 615–621.
24. *Rambaldi A., Bradley P.J., Iaquinto G.* et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases — a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 11. — P. 2583–2591.
25. *Rockey D.C.* Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 12, N 4. — P. 939–962.
26. *Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.* An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin // *Forsch. Komplementmed.* — 2008. — Vol. 15, N 1. — P. 9–20.
27. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61, N 14. — P. 2035–2063.
28. *Salmi H.A., Sarna S.* Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, N 4. — P. 517–521.
29. *Shiha G., Sarin S.K., Ibrahim A.E.* et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) // *Hepatol. Int.* — 2009. — Vol. 3, N 2. — P. 323–333.
30. *Song Z., Deaciuc I., Song M.* et al. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2006. — Vol. 30, N 3. — P. 407–413.
31. *Tilg H., Day C.P.* Management strategies in alcoholic liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 4, N 1. — P. 24–34.
32. *Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G.* et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1989. — Vol. 13, N 4. — P. 120–124.
33. *Varga M., Buris L., Fodor M.* Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin // *Blutalkohol.* — 1991. — Vol. 28, N 6. — P. 405–408.
34. *Velussi M., Cernigoi A.M., de Monte A.* et al. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26, N 4. — P. 871–879.
35. *Vidlar A., Vostalova J., Ulrichova J.* et al. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy — a six month placebo-controlled double-blind clinical trial // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* — 2010. — Vol. 154, N 3. — P. 239–244.
36. *Vuppalanchi R., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49, N 1. — P. 306–317.