

УДК: 616.36-036.12-085.244

Г.Д. ФАДЕЕНКО, Е.Г. КУРИННАЯ

/ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков/

## Растительные гепатопротекторы: роль и место силимарина в лечении хронических заболеваний печени

### Резюме

Хронические заболевания печени широко распространены в мире, поэтому первичная и вторичная профилактика данной патологии сохраняет свою актуальность. В профилактике и лечении патологии печени широко используются препараты, обладающие гепатопротекторными свойствами, в частности, растительного происхождения. Препараты силимарина имеют обширную доказательную базу, которая подтверждает его адекватный профиль эффективности и безопасности. В представленном обзоре приведены результаты основных исследований, посвященных применению данного лекарственного средства.

**Ключевые слова:** хронические заболевания печени, силимарин, растительные гепатопротекторы

За последние 30 лет во всем мире наметился существенный прогресс в понимании этиопатогенетических механизмов развития и прогрессирования хронических заболеваний печени; разработаны высокоэффективные стратегии их профилактики и лечения. Несмотря на это, лишь в странах Европейского союза приблизительно у 29 млн человек в настоящее время диагностирована данная патология [16]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, что заболевания печени являются одной из ведущих причин летального исхода в странах Европы, и данный показатель достигает 170 000 случаев ежегодно.

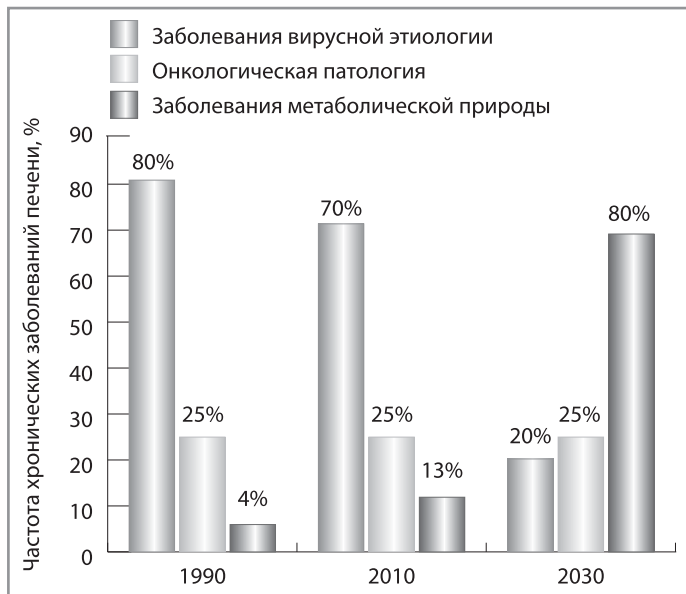
Одними из наиболее серьезных осложнений хронических заболеваний печени являются цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (составляющая 70–90% случаев первичного рака печени), являясь пятой наиболее распространенной причиной рака в Европе. По данным европейских эпидемиологических исследований ежегодно в странах Европейского союза (ЕС) регистрируют от 1 до 13 впервые выявленных случаев гепатоцеллюлярной карциномы, и данное состояние является причиной смерти в 1–10 случаях на 100 000 жителей. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в странах ЕС онкологическая патология печени обуславливает 47 000 летальных исходов ежегодно.

Злоупотребление алкоголем, токсическое и лекарственное повреждение, вирусный гепатит В и С, а также патологические состояния, ассоциированные с избыточной массой тела и ожирением, являются ведущими причинами хронических заболеваний печени. И если в последние десятилетия ведущей причиной заболеваний печени можно было считать инфекционные агенты, то в последнее время алкоголь является основной патологических

изменений печени, в том числе цирроза. Так, было отмечено, что потребление алкоголя в Европе снизилось в 1990-х годах, но увеличилось и стабилизировалось на более высоком уровне в период между 2004 и 2006 гг. [9]. Более того, в ближайшие десятилетия основными причинами заболеваний печени, по данным экспертных оценок, будут являться метаболические нарушения, в частности, избыточная масса тела и ожирение (рисунок).

Каждая из этих основных причин нарушения нормального функционирования печени поддается профилактике и лечению, что в глобальных масштабах может способствовать снижению социально-экономических затрат, обусловленных бременем данной патологии, и спасению жизней в странах Европы, в частности в Украине. Таким образом, проведение адекватных мероприятий по первичной и вторичной профилактике заболеваний печени представляет собой актуальную проблему современной медицины.

Наряду с этиотропной терапией в практике клинициста – как первичного звена, так и более узкоспециализированных учреждений – широко используются препараты, обладающие цитопротективными свойствами и способностью нормализовать метаболизм, повышать стойкость гепатоцитов относительно воздействия патогенных факторов, поддерживать функциональную активность клеток и репаративно-регенеративные процессы в печени; данные препараты часто объединяются в общее понятие гепатопротектор. Среди гепатопротекторов наиболее часто используются в клинической практике лекарственные препараты растительного происхождения (до 54%), в то время как препараты, содержащие вещества из группы фосфолипидов, врачами-практиками используются реже – в 16% случаев; препара-



**Рисунок.** Основні етіологічні фактори хронічних захворювань печінки в США і Європі [10]

ти синтетического походження, органопрепарати і препарати амінокислот – декілька частіше (до 30%).

В останні роки к дослідженню ефективності і безпеки гепатопротекторів привертано увагу наукової громадськості, чому присвячені великі наукові огляди. Ефективність рослинних гепатопротекторів широко вивчається в експериментальних роботах і клінічних дослідженнях. І якщо в світовій практиці використання терміна «гепатопротектор» обмежено, то, враховуючи широке використання даної групи препаратів, в Україні вивчення рослинних гепатопротекторів зберігає актуальність.

Найбільше широко використовується препаратом з групи рослинних гепатопротекторів є силімарин. Силімарин представляє собою ліпофільний екстракт плодів расторопши п'ятилистої (*Silybum marianum* (L.)), що складається з ізомерів флаволігнанів. Хімічний склад силімарину включає силібін, силікрістин і силідианін з невеликим вмістом інших стереоізомерів, а також флавоноїд таксифолін. Всі три основні компоненти силімарину є похідними таксифоліну і коніферилового спирту. Наявність лігнінової або лігнанової групування дозволило віднести ці сполучення до флаволігнанів.

Силібін – основний компонент силімарину, як правило, його вміст досягає 50–70% всіх вмістяться флаволігнанів.

Силімарин знайшов широке застосування як гепатопротекторний препарат. Терапевтична ефективність препаратів з плодів расторопши п'ятилистої обумовлена наступними механізмами: силімарин має здатність впливати на процеси перекисного окислення ліпідів і підвищувати кількість глутатіону в клітці, регулювати проникність мембран і підвищувати стійкість мембран кліток до впливу ксенобіотиків. Завдяки хімічному складу має спо-

собністю до стероїдоподібної регуляції ядерної експресії і дозволяє затримувати трансформацію зірчастих гепатоцитів в міофіброblastи, що призводить до циррозу печінки. Всі ці ефекти пов'язані з антирадикальними властивостями флаволігнанів. Крім гепатопротекторного впливу силімарин проявляє протипухлинну, противоспалительну, імуномодулюючу і кардіопротекторну активність.

Гепатопротекторний вплив силімарину було продемонстровано в різних експериментальних дослідженнях на моделях тварин після проведення частинної гепатектомії, так і при індукції токсичного ураження печінки з використанням парацетамолу [1], тетрахлористого вуглецю [2], етанолу [14], D-галактозаміну і токсинів блідної поганки. Було встановлено, що силімарин має здатність захищати клітки печінки від уражень, викликаних ішемією, радіаційним впливом і вірусами. Результати даних досліджень показали зниження біохімічних маркерів ураження гепатоцитів: а саме, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і глутамілтранспептидази, підвищення рівня яких було обумовлено токсичним ураженням кліток. На фоні лікування відзначено покращення показників перекисного окислення ліпідів (концентрація малонового діальдегіду) і параметрів антиоксидантної захисту (по оцінці активності супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази). Додатковий ефект силімарину включає посилення експресії гена альфа-рецептора, активуємого проліфератором пероксисом, і рецепторів ліпопротеїдів низької щільності. Нові дані свідчать про те, що силімарин і екстракт часнику мають синергичний вплив і можуть використовуватися в комплексних схемах лікування захворювань печінки.

Результати експериментальних робіт були підтверджені також клінічними фармакологічними дослідженнями, результати яких показали, що лікування препаратами силімарину мав позитивний вплив на імунну відповідь організму і на параметри антиоксидантної захисту у пацієнтів з циррозом алкогольної етіології. У пацієнтів з групою лікування достовірно знижувалася концентрація проколлагену III в сировотці крові, що свідчувало про інгібування фіброгенезу в тканині печінки [3]. Групою вчених під керівництвом Feher J. Також було показано, що тривале застосування силімарину достовірно сприяло збільшенню тривалості життя хворих з циррозом печінки, обумовленим вживанням алкоголю [3].

Комплексний аналіз, включивши в себе більше 1500 випадків отруєння блідною поганкою, результати якого були опубліковані в 2012 році, показав достовірно знижену смертність (данний показник не досягав 10% в групі терапії силібініном, при цьому в групі контролю летальність перевищувала 20%) у пацієнтів даної категорії, що дозволило утвердити, що силібін можна розглядати як антідот вибору у хворих з явищами гострого ураження печінки при отруєнні грибом *Amanita phalloides* [7].

Враховуючи позитивні результати експериментальних робіт, демонструючих ефективність силімарину у живот-

ных, получавших препараты для лечения туберкулеза – в частности изониазид, вопрос об эффективности препаратов силимарина с целью профилактики лекарственного поражения печени у пациентов, получающих курс химиотерапии туберкулеза, был изучен в 2005 году. На фоне лечения экстрактом расторопши было отмечено улучшение концентрации печеночных аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы, снижение концентрации общего билирубина, нормализация процессов перекисного окисления липидов, содержание внутриклеточного кальция ( $Ca^{2+}$ ) и активности фермента СУР4502Е1 в печени; отмечено восстановление запасов глутатиона, активности глутатионпероксидазы и каталазы. У больных с улучшением биохимических показателей отмечена положительная динамика результатов гистологического исследования. На основании данных проведенного в 2010 году анализа сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения эффективности силимарина у больных туберкулезом и проведения более крупномасштабных исследований [12].

В продолжение обсуждения роли препаратов расторопши, использованных с целью предупреждения гепатотоксического влияния лекарственных средств, особый интерес представляет проведенное в 2010 году рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности препарата расторопши при проведении химиотерапии лимфобластного лейкоза у детей. Длительность лечения пациентов как в группе лечения (препарат расторопши), так и в группе контроля (плацебо), составляла 28 дней. После завершения исследования в группе больных, принимавших силимарин, через 56 дней наблюдения было зафиксировано достоверное снижение концентрации АсАТ в сыворотке крови; изменения активности АлАТ было недостоверным. У большинства пациентов в группе активного лечения также было отмечено достоверное (более чем на 50%) снижение уровня общего билирубина. Кроме того, в группе больных, принимавших силимарин, у меньшей части пациентов возникла необходимость в снижении дозы винкристина или L-аспаргиназы (61% против 72%), хотя данные изменения не достигли уровня статистической значимости [5].

Благодаря способности оказывать влияние на некоторые механизмы действия инсулина, захват глюкозы адипоцитами за счет блокады инсулинзависимого транспортера глюкозы-4, силимарин оказывает метаболическое воздействие. Подавление активности пируваткиназы силибинином способствовало снижению скорости глюконеогенеза в печени [8]. За счет ингибирования образования реактивных форм кислорода в митохондриях наблюдается снижение скорости окисления углеводов. Экстракт расторопши пятнистой угнетает процессы глюконеогенеза и гликогенолиза как в условиях покоя, так и при стимуляции глюкагоном за счет блокирования гидролиза глюкозо-6-фосфата. Учитывая подобную метаболическую активность, актуальным является изучение данного растительного гепатопротектора у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

В эксперименте на животных применение комплекса силибинина с фосфатидилхолином способствовало уменьшению выраженности стеатоза, нормализации концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, инсулина, возрастанию показателя НОМА-IR, снижению содержания ади-

понекина в сыворотке крови. Кроме того, у экспериментальных животных силибинин в составе фитосом способствовал уменьшению воспалительно-некротической реакции, ингибировал процессы формирования телец Мэллори и фиброгенеза. Полученные данные можно объяснить антиоксидантными свойствами силибинина, его способностью ингибировать перекисное окисление липидов, восстанавливать ресурсы глутатиона и АТФ в митохондриях.

Первые результаты о метаболической активности препаратов расторопши у людей были получены еще в 1997 году. Под руководством Velussi было проведено изучение влияния силимарина на процессы перекисного окисления липидов и резистентность к инсулину у больных сахарным диабетом с алкогольным циррозом печени. В исследование были включены пациенты с алкогольным циррозом печени, алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Длительность наблюдения составляла 12 месяцев, на протяжении которых пациенты из группы активного лечения ( $n=30$ ) дополнительно к стандартным препаратам принимали 600 мг силимарина в сутки, в то время как контрольная группа ( $n=30$ ) – лишь стандартную терапию. После завершения исследования было выявлено, что через 4 месяца в группе больных, дополнительно принимавших силимарин, наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии натощак, среднесуточной концентрации глюкозы в крови, глюкозурии и концентрации гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). В группе применения силимарина отмечено снижение уровня инсулина натощак и средней экзогенной потребности в инсулине ( $p<0,01$ ), в контрольной группе наблюдалось увеличение ( $p<0,05$ ) уровня инсулина и стабилизация потребности в инсулине. Эти результаты согласуются со значительным снижением ( $p<0,01$ ) базального и стимулированного глюкагоном уровня С-пептида в группе терапии и повышением обоих параметров в контрольной группе. Примечательно, что уровень MDA снизился в группе терапии ( $p<0,01$ ). Данные исследования показывают, что использование в терапии силимарина снижает липопероксидацию клеточных мембран и резистентность к инсулину, значительно уменьшая выработку эндогенного инсулина и необходимости введения препаратов инсулина [15].

Позже в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Hajjaghajmohammadi с коллегами в 2008 году, авторы исследовали эффективность силимарина у 50 пациентов с НАЖБП (32 мужчин [64%] и 18 женщин [36%]). Пациенты были разделены на две группы. У всех пациентов наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов и увеличение экзогенности печени. В течение 2 месяцев больные получали лечение – 140 мг силимарина в сутки. В контрольной группе принимали плацебо. Масса тела, индекс массы тела, уровень трансаминаз у пациентов обеих групп до и после лечения существенно не отличались. Однако в группе пациентов, принимавших силимарин, наблюдалось достоверное снижение концентрации АлАТ (от 103,1 МЕ/мл до 41,4 МЕ/мл) и АсАТ (от 53,7 до 29,1 МЕ/мл) соответственно. В контрольной группе снижение уровня АлАТ и АсАТ в среднем составило 7,8 и 2,2 МЕ/мл соответственно, однако полученные изменения не достигли уровня статистической значимости [17].

Данное положительное влияние силимарина на течение НАЖБП было подтверждено результатами более позднего исследования, проведенного в 2009 году. Сто пациентов с НАСГ были рандомизированы на две группы: половина пациентов принимала плацебо, другая половина – 280 мг силимарина в течение 6 месяцев. Результаты данной работы показали, что на фоне лечения силимарином наблюдалось достоверное снижение концентрации АлАТ (113,03 против 73,14 МЕ/мл;  $p=0,001$ ). Нормализация уровня АлАТ (АлАТ <40) наблюдалась достоверно чаще у пациентов, принимавших препарат силимарина, и составляла 52% против 18% в группе контроля. Подобная тенденция была отмечена и относительно нормализации уровня АсАТ, которая наблюдалась в 20% случаев в группе плацебо и в 62% – в группе силимарина ( $p=0,0001$ ) [18].

Для подтверждения полученных данных в 2014 году было проведено еще одно клиническое исследование, включившее 64 пациентов с НАСГ, которые были рандомизированы в группу активного лечения (33 пациента) и группу контроля (31 пациент). Все исследуемые придерживались диеты с низким содержанием жиров и углеводов, соблюдали рекомендации относительно физической нагрузки. Пациенты в группе активного лечения дополнительно принимали силимарин 210 мг в сутки в течение 8 недель. Результаты исследования показали достоверное снижение концентрации АлАТ в группе силимарина ( $91,3 \pm 21,3$  МЕ/мл до лечения против  $38,4 \pm 11,8$  МЕ/мл после завершения терапии) ( $p=0,026$ ). Такая же тенденция наблюдалась и для показателя АсАТ ( $p=0,038$ ) [13].

Однако для окончательного заключения об эффективности силимарина в лечении НАЖБП необходимо проведение более крупномасштабных исследований с более жесткими конечными точками, отражающими динамику гистологических изменений.

Активно изучается эффективность экстракта расторопши в лечении вирусных заболеваний печени: доказана способность силимарина в концентрации 20 мкмоль/л ингибировать репликацию вируса и экспрессию белков вируса гепатита С иммунокомпетентными клетками. Силимарин также может ингибировать воспалительный и цитотоксический каскад, индуцированный вирусной инфекцией. Кроме того, данный фитопрепарат способен улучшать процессы восстановления и нормализации уровня ферментов печени, участвуя в синтезе белка.

В последние годы активно изучали возможность применения экстракта расторопши в лечении хронического вирусного гепатита С, в частности, у пациентов при отсутствии ответа на стандартную противовирусную терапию. В достаточно масштабное исследование, проведенное в 2008 году, было включено 1145 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Из всех больных 56% никогда не принимали растительные средства, обладающие гепатопротекторными свойствами; 21% – признались, что в прошлом использовали данную группу препаратов; 23% лиц принимали их на момент включения в исследование. 72% из 60 лекарственных фитопрепаратов, используемых пациентами при включении в исследование, относились к лекарственным средствам на основе экстракта расторопши пятнистой. Среди всех инфицированных 67% никогда не использовали силимарин, 16% – принимали его в прошлом, 17% – получали терапию данным

препаратом на момент исследования. Результаты работы продемонстрировали, что на фоне терапии препаратами силимарина даже при отсутствии динамики уровня печеночных трансаминаз и вирусной нагрузки наблюдалось улучшение клинической симптоматики и качества жизни больных [11].

В 2008 году на съезде Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) группа ученых под руководством Ferenci представила результаты своих исследований, в которых было продемонстрировано, что применение силимарина в виде внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг в течение 8 дней у пациентов с хроническим гепатитом, индуцированным вирусом гепатита С, позволяет значительно уменьшить вирусную нагрузку и тем самым увеличить эффективность комбинации ПЭГ-интерферона и рибавирина, а также добиться снижения активности АлАТ [4]. Возможно включение силимарина в терапевтическую стратегию проведения противовирусной терапии у больных при отсутствии ответа на стандартную терапию. Однако в исследованиях, посвященных данному феномену, использовались очень высокие дозы силибинина. Средняя продолжительность лечения достигала 6 месяцев, при этом доза действующего вещества колебалась от 160 до 360 мг в сутки.

Для окончательного решения вопроса о роли силимарина в лечении хронического вирусного гепатита С в 2014 году был проведен мета-анализ, в который было включено 5 рандомизированных клинических исследований. В анализ вошли 222 и 167 пациентов, которые получали терапию силимарином (в пероральной форме или в форме внутривенной инфузии) и плацебо соответственно. Результаты исследования показали, что, действительно, у пациентов из группы активного лечения наблюдалась тенденция к снижению количества копий РНК HCV по сравнению с больными из группы плацебо, однако данные изменения не достигли статистически значимого уровня ( $p=0,09$ ). Мета-анализ подгруппы пациентов, получавших силимарин в пероральной форме, показал отсутствие различий в вирусной нагрузке между группами ( $p=0,19$ ). Динамика активности печеночных трансаминаз при пероральном назначении силимарина не отличается от подобной у пациентов из группы плацебо ( $p=0,45$ ). Наблюдаемое улучшение качества жизни (Short Form-36) в обеих группах существенно не различалось ( $p=0,09$ ).

Таким образом, результаты данного исследования позволили сделать вывод, что лечение силимарином хорошо переносится больными с хроническим вирусным гепатитом С. Тем не менее, никаких доказательств положительного воздействия силимарина в форме для перорального применения на важные конечные точки (АлАТ и РНК ВГС) у данной категории больных не было получено. Однако для определения эффективности применения силимарина в форме внутривенных инфузий необходимо проведение более масштабных исследований.

Следует сказать, что все включенные в анализ работы обладают рядом недостатков, одним из которых, отмечающимся во многих исследованиях препаратов растительного происхождения, является недостаточный объем выборки, нежесткие конечные точки, неполноценный дизайн и другие методологические погрешности. Для уточнения истинного эффекта силимарина на течение хронических заболеваний печени сохраняется необ-

ходимость в проведении дополнительных научных исследовательских работ.

Препараты на основе экстракта расторопши пятнистой при лечении хронических заболеваний печени характеризуются как безопасные и обладающие хорошей переносимостью экспертами данной категории лекарственных средств [6]. Частота нежелательных реакций по данным клинических исследований и других научных изысканий у пациентов, принимавших препараты расторопши, была сопоставимой с частотой побочных явлений в группах контроля, при этом взаимосвязь с приемом лекарственного средства выявляли в редких случаях. Среди наиболее частых симптомов, о которых сообщали реципиенты, наблюдались жалобы со стороны органов пищеварения, головная боль, головокружение, кожный зуд, аллергические реакции незначительной и умеренной интенсивности. В целом, по результатам анализа имеющихся данных можно сделать вывод, что лечение силимарин в виде экстракта расторопши в дозе 5 г в сутки обладает адекватным профилем безопасности и хорошим показателем переносимости. При использовании очень высоких доз силибинина в форме фитосом в ряде случаев у пациентов с онкологическим поражением печени наблюдалось повышение концентрации билирубина и печеночных трансаминаз, в частности АЛТ. В ряде случаев пациенты отмечали послабление стула, что можно объяснить холеретическим действием препаратов силимарина.

Однако для окончательно выяснения безопасности данных фармакологических средств необходимо проведение дополнительных научных исследований, в частности фармакогенетических, так как применение фитопрепаратов ассоциировано непосредственно с изучением роли генетического полиморфизма генов цитохрома P450, принимающих активное участие в метаболизме лекарственных средств и других ксенобиотиков. Данный генетический полиморфизм детерминирует индивидуальную реакцию организма на терапевтическое вмешательство и определяет ответ на лекарственное средство и развитие нежелательных реакций.

## Список использованной литературы

- Avizeh R., Najafzadeh H., Razijalali M. et al. Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 33. – P. 95–99.
- Clichici S., Olteanu D., Nagy A.L. et al. Silymarin Inhibits the Progression of Fibrosis in the Early Stages of Liver Injury in CCl<sub>4</sub>-Treated Rats // *J. Med. Food.* – 2014.
- Feher J., Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 210–217.
- Ferenci P., Scherzer T.M., Kerschner H. et al. Silybinin 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.
- 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 (ALL) // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 506–513.
- Loguerio C., Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2288–2301.
- Mengs U., Pohl R.T., Mitchell T. Legalon(R) SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1964–1970.
- Nomura M., Takahashi T., Nagata N. et al. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1403–1409.
- Poznyak V., Fleischmann A., Rekke D. et al. The World Health organization's Global Monitoring System on Alcohol and Health // *Alcohol Res.* – 2014. – Vol. 35. – P. 244–249.
- Rosso N., Chavez-Tapia N.C., Tiribelli C. et al. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 9038–9049.
- 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.
- 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.
- Salhi H., Ghahremani R., Kazemifar A.M. et al. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial // *Caspian J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 9–12.
- Testino G., Leone S., Ansaldi F. et al. Silymarin and S-adenosyl-L-methionine (SAMe): two promising pharmacological agents in case of chronic alcoholic hepatopathy. A review and a point of view // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 341–356.
- 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. – P. 871–879.
- Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data // *J. of Hepatology.* – 2013. – Vol. 58. – P. 593–608.
- Hajjaghahmohammadi 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. – P. 191–195.
- 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. – P. 265–270.

## Резюме

### Рослинні гепатопротектори: роль та місце силімарину в лікуванні хронічних захворювань печінки

Г.Д. Фадеєнко, О.Г. Курінна

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Хронічні захворювання печінки значно поширені у світі, тому первинна та вторинна профілактика даної патології зберігає свою актуальність. У профілактиці та лікуванні патології печінки широко використовуються препарати з гепатопротекторними властивостями, зокрема рослинного походження. Препарати силімарину мають значну доказову базу, яка підтверджує його адекватний профіль ефективності та безпеки. У цьому огляді наведено основні дослідження, присвячені застосуванню даного лікарського засобу.

**Ключові слова:** хронічні захворювання печінки, силімарин, рослинні гепатопротектори

## Summary

### Herbal Hepatoprotectors: Silymarin in Treatment of Chronic Liver Disease

G.D.Fadieienko, O.G. Kurinna

GI «National therapy institute of National academy of medical sciences of Ukraine», Kharkiv

Chronic liver diseases are wide-spread pathology. Thus, the primary and secondary prevention of this disease is still current. In the prevention and treatment of liver disease they widely use drugs possessing hepatoprotective properties, in particular of herbal composites. Preparations of silymarin has an extensive evidence base, supporting it with adequate efficacy and safety profile. This review presents the main research data on this drug.

**Key words:** chronic liver disease, silymarin, herbal hepatoprotectors

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.