

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

Часть III. Новые эффекты и области применения. Текущие клинические испытания

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Введение

Силимарин — собирательное название основных биологически активных веществ расторопши пятнистой (лат.: *Silybum marianum*; англ.: milk thistle) — комплекса флавонолигнанов, который включает: силибинин, или силибин (на его долю приходится 60–70%), силикринин (20%), силидианин (10%) и изосилибин (5%) (Юрьев К.Л., 2010а).

О целебных свойствах плодов расторопши пятнистой (*Fructus Silybi Mariae*) при болезнях печени человечеству известно более 2000 лет (Krep V., Walterová D., 2005; Юрьев К.Л., 2010а).

На сегодняшний день гепатопротекторные свойства силимарина подтверждены и с научной точки зрения — его способность защищать клетки печени от различных неблагоприятных воздействий (токсины, вирусы, радиация и др.) продемонстрирована в большом количестве экспериментальных (*in vitro* и *in vivo*) и клинических исследований, включая рандомизированные клинические испытания (РКИ¹), являющиеся золотым стандартом оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств и краеугольным камнем доказательной медицины (Юрьев К.Л., 2010а; б).

В последние десятилетия установлено, что в основе гепатопротекторных (цитопротекторных) свойств силимарина лежат многочисленные механизмы действия и свойства препарата: «уборка» (scavenging) свободных радикалов, подавление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и противодействие истощению запасов глутатиона (восстановленный глутатион — мощный биоантиоксидант); способность препятствовать проникновению в гепатоциты токсинов; подавление образования лейкотриенов из полиненасыщенных жирных кислот в печени и мо-

дуляция иммунных функций; стимуляция синтеза протеина в гепатоцитах; способность замедлять или подвергать обратному развитию фиброз печени и др. (подробнее — см. Юрьев К.Л., 2010а).

На сегодняшний день считаются установленными и достаточно изучены следующие интегральные эффекты силимарина: **антиоксидантный и мембраностабилизирующий; антигепатотоксический; противовоспалительный и антиаллергический; стимуляция регенерационных процессов в печени; антифибротический.** Эти эффекты удовлетворительно объясняют гепатопротекторное действие силимарина, которое находит широкое применение в клинической практике — препарат принимают до 30–40% пациентов с болезнями печени (цит. по: Schriber S.J. et al., 2008).

В монографии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изданной в 2002 г., показания для применения плодов расторопши пятнистой (силимарина) обобщены следующим образом (WHO monographs on Selected medicinal plants, 2002):

1. Подтвержденные данными клинических исследований — поддерживающая терапия при остром или хроническом гепатите и циррозе печени, индуцированных алкоголем, лекарственными средствами или токсинами.

2. Представленные в фармакопеях и системах традиционной медицины — диспепсия (нарушение нормальной деятельности желудка и кишечника), камни желчного пузыря.

3. Описанные в народной медицине, но не подтвержденные экспериментальными или клиническими исследованиями, — аменорея, запор, сахарный диабет (СД), сенная лихорадка, маточные кровотечения, варикозное расширение вен.

Практически во всех клинических исследованиях, проведенных к настоящему времени, отмечается высокая безопасность и хорошая переносимость² силима-

рина. Получены достаточно убедительные доказательства терапевтической эффективности препарата у пациентов с отравлениями бледной поганкой (*Amanita phalloides*), а также при алкогольной болезни печени (гепатит, цирроз). Ряд положительных эффектов силимарина — в частности способность нормализовать биохимические показатели функции печени — установлен у пациентов с острым и хроническим вирусным гепатитом. Однако на сегодняшний день доказательства в отношении клинически значимых исходов применения препарата у этой категории пациентов менее устойчивы ввиду недостатка сопоставимых результатов клинических исследований адекватного дизайна и методологического качества (Юрьев К.Л., 2010б).

Несмотря на то что расторопша пятнистая считается одним из наиболее изученных лекарственных средств растительного происхождения в гепатологии (Luper S., 1998; Gazák R. et al., 2007; Юрьев К.Л., 2010а; б), интерес к изучению терапевтических свойств ее препаратов и механизмов их действия не ослабевает. Индикатором значимости силимарина и его компонентов для медицины является экспоненциальное увеличение количества научных публикаций — более 800 за период с 2002 по 2007 г. (Gazák R. et al., 2007).

В электронном архиве Национальной медицинской библиотеки США (*PubMed*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) в марте — апреле 2011 г. по ключевому слову «silymarin» нами идентифицировано более 1500 научных работ, из которых более 600 опубликованы за последние 5 лет. Публикаций результатов клинических исследований с применением препаратов расторопши пятнистой нами выявлено около 100. Больше половины этих публикаций составляют результаты РКИ, причем также почти половина из них опубликованы за последние 5 лет. Этот несложный анализ количества научных публикаций в рецензируемых медицинских журналах объективно отражает высокую интенсивность проведения как экспериментальных научных исследований, так и клинических испытаний в интересующей нас области.

оценки безопасности. *Переносимость (tolerability)* лекарственного препарата представляет собой степень, в которой явные побочные явления переносятся испытуемым (Ефимцева Т.К. и соавт. (ред.-сост.), 2002).

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

²Безопасность (*safety*) — большая степень вероятности не нанести ущерб. При клинических испытаниях она определяется как отсутствие повреждающих побочных явлений в результате исследования препарата. Обычно оценивается с помощью лабораторных тестов, оценки жизненно важных функций организма, регистрации клинических побочных явлений (заболеваний, признаков, симптомов), а также других специальных методов

Цель данной работы — идентифицировать и проанализировать текущие клинические испытания силимарина и определить таким образом те области практической медицины, где уже в ближайшее время следует ожидать появления новых доказательных данных в отношении терапевтической эффективности препаратов расторопши пятнистой.

Основные направления исследований

Поиск клинических испытаний препаратов расторопши пятнистой проводили с использованием ключевых слов «milk thistle», «silymarin», «silibinin», «silibin» на сайтах американского (*clinicaltrials.gov*) и всемирного (*controlled-trials.com*) метареестров клинических испытаний (подробнее о регистрах — см. Юрьев К.Л., 2005). В результате электронного поиска по состоянию на март — апрель 2011 г. идентифицировано 16 текущих клинических испытаний силимарина/силибинина (таблица).

Как видим, большинство идентифицированных исследований (8) закономерно составляют клинические испытания силимарина при болезнях печени, то есть в традиционной области применения препарата (или близкой к таковой): при остром вирусном гепатите (1), при хроническом вирусном гепатите С (5), при неалкогольном стеатогепатите (1) и при печеночной

недостаточности вследствие отравления грибами рода *Amanita* (1).

Семь РКИ посвящены совершенно новым областям терапевтического применения силимарина — при диабетической нефропатии и хронической болезни почек (4), при атопической астме (1), при остром лимфобластном лейкозе (1), при талассемии (1).

Одно испытание посвящено детальному изучению фармакокинетики и лекарственных взаимодействий экстракта расторопши пятнистой (силимарина).

Ниже приводится более детальная характеристика идентифицированных испытаний и обсуждаются наиболее примечательные аспекты их проведения.

Острый вирусный гепатит

На сегодняшний день количество исследований по изучению терапевтических эффектов силимарина при остром вирусном гепатите невелико — по разным источникам нами идентифицированы 6 публикаций таких исследований и представлены их основные результаты во второй части нашей обзорной работы (Юрьев К.Л., 2010б).

Текущее РКИ силимарина при остром вирусном гепатите (NCT00755950) проводит группа исследователей из Медицинской школы Университета штата Мэриленд (Балтимор, США), которые в 2009 г. уже представляли результаты своего рандомизированного плацебо-контролируемого

исследования, проведенного с целью оценки терапевтической эффективности силимарина при остром гепатите, вне зависимости от этиологии последнего (El-Kamary S.S. et al., 2009). В группе пациентов, принимавших силимарин (по 140 мг 3 раза в сутки), были установлены более быстрое разрешение симптомов заболевания, а также редукция непрямого билирубина. Несмотря на недостаточный эффект в отношении таких биомаркеров воспалительного процесса в гепатоцитах, как прямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), авторы сделали вывод о потенциальной терапевтической эффективности силимарина при остром гепатите.

Обосновывая актуальность текущего РКИ исследователи прежде всего подчеркивают недостаточное количество клинических испытаний силимарина при остром вирусном гепатите, а также отмечают ряд возможных причин, из-за которых в ранее проведенных исследованиях не получено устойчивых данных в отношении эффективности силимарина при этой патологии, а именно: небольшие объемы выборок, высокий уровень выбывания участников из испытаний, а также низкие дозы силимарина.

В этой связи цель текущего РКИ — **оценить безопасность и переносимость применения силимарина в высоких дозах** (840–1260 мг/сут), а также его способность уменьшать продолжительность

Таблица Текущие клинические испытания силимарина/силибинина (*ClinicalTrials.gov*; март — апрель 2011 г.)

| № п/п | Идентификатор | Название | Фаза* | Состояние | Вмешательства | Доза препарата |
|-------|---------------|---|--------|---|----------------------------------|--|
| 1 | NCT00755950 | Рандомизированное плацебо-контролируемое испытание по оценке безопасности и эффективности лечения силимарином пациентов с острыми вирусными гепатитами | I/II | Острый гепатит, вызванный вирусами гепатита А, В, С, Е; вирусом Эпштейна — Барр; цитомегаловирусом | Силимарин Плацебо | По 280 или 420 мг 3 раза в сутки на протяжении 4 нед |
| 2 | NCT00684268 | Силибинин внутривенно в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию комбинацией пегилированный интерферон + рибавирин | II | Хронический гепатит С | Силибинин (внутривенная форма) | По 20 мг/кг/сут на протяжении: 3х5 дней, 14 дней, 21 дня или 28 дней |
| 3 | NCT00680342 | Клиническое испытание II фазы по применению силимарина у пациентов с хроническим гепатитом С при неэффективности традиционной противовирусной терапии | II | Хронический гепатит С | Силимарин Плацебо | По 420 или 700 мг 3 раза в сутки на протяжении 24 нед |
| 4 | NCT01258686 | Клиническое исследование с применением силимарина у пациентов с хроническим гепатитом С при неэффективности традиционной противовирусной терапии | III | Хронический гепатит С | Силимарин Плацебо | По 700 мг 3 раза в сутки |
| 5 | NCT01018615 | Безопасность, метаболизм и антиоксидантная активность силимарина и экстракта зеленого чая у пациентов с хроническим гепатитом С | I/II | Хронический гепатит С; оксидантный стресс | Силимарин; экстракт зеленого чая | По 280 или 700 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 дней |
| 6 | NCT00246363 | Пилотное клиническое испытание по оценке эффективности силимарина для лечения гепатита С у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) | I/II | Гепатит С; ВИЧ-инфекция | Силимарин Плацебо | Не указана |
| 7 | NCT00680407 | Клиническое испытание II фазы по применению силимарина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и при отсутствии цирроза печени | II | Неалкогольный стеатогепатит при отсутствии цирроза печени | Силимарин Плацебо | По 420 или 700 мг 3 раза в сутки на протяжении 48–50 нед |
| 8 | NCT00915681 | Внутривенное применение силибинина при печеночной недостаточности вследствие отравления аматоксином (грибами рода <i>Amanita</i>) | II/III | Отравление аматоксином; отравление грибами рода <i>Amanita</i> ; отравление грибами; печеночная недостаточность | Силибинин (внутривенная форма) | По 20 мг/кг/сут |

| | | | | | | |
|----|-------------|--|--------|---|---|--|
| 9 | NCT01003236 | Оценка ренопротекторного эффекта экстракта расторопши пятнистой у пациентов с СД 2-го типа и диабетической нефропатией | II | Диабетическая нефропатия | Силимарин Плацебо | По 140 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес |
| 10 | NCT00915200 | N-ацетилцистеин и расторопша пятнистая для лечения диабетической нефропатии | II | Диабетическая нефропатия; протеинурия; оксидантный стресс | Силибинин Силибинин в высокой дозе N-ацетилцистеин Плацебо | По 480 или 960 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес |
| 11 | NCT01265563 | Глутатион при диабетической нефропатии | II | Диабетическая нефропатия; протеинурия; оксидантный стресс | Силибинин Силибинин в высокой дозе N-ацетилцистеин Плацебо | По 480 или 960 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес |
| 12 | NCT01091324 | Декстрометорфан и силимарин при хронической болезни почек | III | Протеинурия | Силимарин Декстрометорфан Плацебо | По 150 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес |
| 13 | NCT01049178 | Рандомизированное контролируемое испытание силимарина при астме | II/III | Атопическая астма | Силимарин Плацебо | Эскалация дозы для определения минимальной эффективной: по 140 мг 3 раза в сутки (420 мг/сут) на протяжении 28 дней; по 420 мг 3 раза в сутки (1260 мг/сут) на протяжении последующих 28 дней (56 дней); по 700 мг 3 раза в сутки (2100 мг/сут) на протяжении последующих 28 дней (84 дня) |
| 14 | NCT00055718 | Силимарин (экстракт расторопши пятнистой) при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию | | Токсичность химиопрепаратов; лейкоз | Силибинин | По 5,1 мг/кг/сут на протяжении 28 дней (Ladas E.J. et al., 2010) |
| 15 | NCT00999349 | Терапевтические эффекты силимарина у пациентов с большой бета-талассемией | II/III | Избыток железа в организме; большая бета-талассемия | Силимарин Плацебо | По 140 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес (Gharagozloo M. et al., 2009) |
| 16 | NCT00200798 | Оценка фармакокинетики и лекарственных взаимодействий расторопши пятнистой | II | Здоровые добровольцы | Силимарин | — |

*** I фаза клинических испытаний** – это первые испытания нового препарата на людях, обычно с участием 20–80 здоровых добровольцев, в ходе которых исследователи стараются установить диапазон доз, в пределах которого препарат достаточно хорошо переносится при однократном или повторном введении.

II фаза клинических испытаний – это первый опыт применения препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается его использовать. Главной целью II фазы является доказательство клинической эффективности лекарственного средства при испытании на определенной группе пациентов. В исследованиях на II фазе обычно участвуют от 200 до 600 испытуемых.

Клинические испытания III фазы представляют собой тщательно контролируемые исследования, спланированные для определения безопасности и эффективности лекарственного средства в условиях, приближенных к тем, в которых оно будет использовано в случае его разрешения к медицинскому применению. В испытаниях III фазы обычно принимают участие тысячи пациентов (Мальцев В.И. и соавт. (ред.), 2006).

заболевания у пациентов с острым вирусным гепатитом по сравнению с плацебо.

Основные оценки исходов: 1) частота, тяжесть и продолжительность побочных явлений³; 2) нормализация общего и прямого билирубина. Дополнительные оценки исходов: нормализация уровней АсАТ, АлАТ, С-реактивного протеина и скорости оседания эритроцитов; сроки разрешения симптомов заболевания и возвращения к нормальной физической активности (в том числе в зависимости от этиологии заболевания); прогрессирование острого гепатита С в хронический.

³**Побочное явление (Adverse Event)** – любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любой нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

Хронический вирусный гепатит С

Количество идентифицированных нами текущих РКИ силимарина при хроническом вирусном гепатите С (см. таблицу), а также анализ недавно опубликованных исследований по этой теме, представленный во второй части нашей обзорной работы (Юрьев К.Л., 2010б), свидетельствуют о том, что хронический вирусный гепатит С — область наиболее интенсивных клинических исследований силимарина. И, как будет видно из нашего дальнейшего изложения, для этого есть чрезвычайно важные предпосылки.

Напомним, в исследовании Р. Fegenci и соавторов (2008) с участием пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию комбинацией пегилированный интерферон + рибавирин (современный стандарт лечения этой патологии), применяли внутривенную форму силибинина, которая позволяет применять препарат в существенно более высоких дозах. При применении силибинина в дозах 5; 10; 15 и 20 мг/кг/сут установлены хорошая переносимость препарата и дозозависимое снижение вирусной нагрузки (РНК вируса гепатита С), что позволило авторам сделать вывод о мощном противовирусном эффекте силибинина у этой категории пациентов.

Этот вывод исследователей разделяет и Р. J. Rockros (2010) в своей обзорной работе, посвященной новым препаратам для лечения вирусного гепатита С, обладающим прямой антивирусной активностью. К таким препаратам автор относит и силибинин (на том основании, что согласно экспериментальным исследованиям препарат способен ингибировать репликацию репликаона вируса гепатита С, но, по-видимому, неэффективен при пероральном приеме), а данные Р. Fegenci и соавторов (2008) рассматривает вполне достаточными для продолжения исследований в этом направлении.

Здесь уместно привести свежие экспериментальные данные А. Ahmed-Belkacem и соавторов (2010), согласно которым силибинин А, силибинин В, их водорастворимые формы, а также внутривенная форма силибинина подавляют репликацию репликаона и штамма JFH1 вируса гепатита С в клеточной культуре. А в основе этих эффектов, как установили исследователи, лежит новый механизм действия силибинина — **способность непосредственно ингибировать активность РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С.**

Следует отметить, что в настоящее время противовирусные (в отношении

вируса гепатита С) эффекты силимарина и его компонентов и лежащие в их основе механизмы чрезвычайно активно изучаются в экспериментальных исследованиях (Morishima C. et al., 2010; Polyak S.J. et al., 2010; Wagoner J. et al., 2010; 2011).

К слову сказать, совсем недавно также появились данные о способности силимарина (силибинина) подавлять репликацию вируса гриппа А (Gazák R. et al., 2010; Song J.H., Choi H.J., 2011).

Во второй части нашей обзорной работы (Юрьев К.Л., 2010б) была также освещена способность силимарина нормализовать биохимические показатели функции печени у пациентов с вирусными гепатитами и обсуждалась потенциальная значимость этого эффекта (в ряде долгосрочных неконтролируемых исследований с участием пациентов с вирусным гепатитом С выявлено значимо более низкую частоту возникновения цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с устойчивым биохимическим ответом на терапию интерфероном). В продолжение этого обсуждения отметим, что в этом году опубликованы результаты исследования N.D. Freedman и соавторов (2011), согласно которым **применение силимарина способствовало замедлению прогрессирования фиброза до цирроза печени** у пациентов с вирусным гепатитом С — участников РКИ HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis).

Ну и наконец, в недавно опубликованных работах (см. Юрьев К.Л., 2010б) **в пользу тестирования гипотезы о целесообразности повышения дозы силимарина при пероральном применении** (с целью преодоления низкой биодоступности⁴ препарата) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С высказывались и другие исследователи (Pár A. et al., 2009; Hawke R.L. et al., 2010), тем более, что в исследованиях показана хорошая переносимость перорального применения силимарина в дозах до 2,1 г/сут (Hawke R.L. et al., 2010).

Вот так кратко можно описать основные предпосылки для проведения РКИ силимарина при хроническом гепатите С и научный фон, на котором они осуществляются.

В текущем РКИ NCT00684268, которое проводится под руководством профессора P. Ferenci, исследователи продолжают тестировать эффективность различных, включая высокие, доз силибинина (внутривенной формы) и различных режимов внутривенных инфузий. Их цель в этом исследовании — оценить, позволит ли наивысшая активная доза (20 мг/кг/сут — ее противовирусная эффективность была установлена в прошлом исследовании

P. Ferenci и соавторов, 2008), вводимая в течение оптимального времени в комбинации со стандартным лечением, **достичь устойчивого вирусологического ответа** (то есть излечения гепатита С).

В двух других РКИ тестируется **безопасность и эффективность силимарина в высоких дозах** при пероральном применении — 1260–2100 мг/сут в РКИ NCT00680342 и 2100 мг/сут — в РКИ NCT01258686.

Примечательно, что исследователи РКИ NCT00680342, наряду с оценкой влияния силимарина на активность печеночных трансаминаз (основная оценка исходов), также поставили цель оценить эффекты препарата в отношении уровня РНК вируса гепатита С в плазме крови и взаимосвязь между терапией силимирином и другими биомаркерами активности патологического процесса в печени — оксидантный стресс, апоптоз и фиброгенез (дополнительные оценки исходов).

Поскольку силимарин и зеленый чай — два растительных средства, которые наиболее широко используются пациентами с хроническим гепатитом С, исследователи РКИ NCT01018615 поставили цель оценить у этой категории пациентов безопасность, переносимость и антиоксидантные эффекты силимарина в высоких дозах (560–1400 мг/сут) при применении **в сочетании с экстрактом зеленого чая** (стандартизированным по содержанию эпигаллокатехина галлата), а также изучить фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия этих двух мощных антиоксидантов. Исследователи отмечают, что результаты этого РКИ можно будет использовать в будущем при проведении испытаний у пациентов с различными хроническими заболеваниями печени — для подбора доз препаратов силимарина и зеленого чая, безопасных при их сочетанном применении.

Учитывая данные о безопасности и эффективности силимарина при лечении пациентов с вирусным гепатитом С, исследователи РКИ NCT00246363 задались целью оценить его переносимость и эффективность (способность замедлять прогрессирование поражения печени) при лечении гепатита С **у пациентов с ВИЧ-коинфекцией**. Актуальность исследования продиктована тем, что у данной категории пациентов терапевтический выбор зачастую ограничен в связи с токсичностью и непереносимостью стандартной терапии вирусного гепатита С в сочетании с антиретровирусной терапией ВИЧ-инфекции.

К слову сказать, в литературе уже описан клинический случай успешной эрадикации вируса гепатита С и ингибиции репликации ВИЧ после применения внутривенной формы силибинина у коинфицированной пациентки, не ответившей на предшествующую терапию пегилированным интерферон-α2а + рибавирином (Payer V.A. et al., 2010).

Диабетическая нефропатия

Согласно перечню показаний для применения силимарина, приведенному в монографии ВОЗ по расторопше пятнистой и представленному нами во введении, СД относится к показаниям, которые

описаны в народной медицине, но не подтверждены экспериментальными или клиническими исследованиями (WHO monographs on Selected medicinal plants, 2002). За время, прошедшее с момента публикации монографии ВОЗ, ситуация существенно изменилась — эффекты силимарина при СД активно изучаются в экспериментальных исследованиях и тестируются в клинических испытаниях.

Во всех четырех идентифицированных нами текущих клинических испытаниях силимарина при диабетической нефропатии тестируется прежде всего антиоксидантный эффект препарата. Именно его считают одним из основных, способствующим реализации и другим его терапевтических свойств (см. Юрьев К.Л., 2010а).

В последние два десятилетия интенсификация свободнорадикального окисления, повышение в организме содержания продуктов ПОЛ и развитие явлений антиоксидантной недостаточности выявлены при большинстве заболеваний, что свидетельствует об универсальности процесса (Казимирко В.К. и соавт., 2004).

В различных экспериментальных моделях СД установлено, что силимарин способен задерживать прогрессирование диабетической нефропатии у крыс, что отчасти можно объяснить повышением активности антиоксидантных ферментов в почках — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (Soto C. et al., 2010; Vessal G. et al., 2010).

Как отмечают исследователи РКИ NCT01003236, существует много данных, согласно которым повышение уровня глюкозы крови приводит к генерации активных форм кислорода (свободных радикалов) и развитию оксидантного стресса в различных тканях. Это может вести к активации чувствительных к оксидантному стрессу внутриклеточных сигнальных путей и вызывать клеточное повреждение и развитие поздних осложнений СД, включая поражение почек. Силимарин обладает способностью подавлять ПОЛ, является мощным сквенджером («уборщиком») свободных радикалов и стабилизатором мембран. В РКИ исследователи планируют оценить **ренопротекторный эффект** экстракта расторопши пятнистой (420 мг/сут в пересчете на силимарин) в когорте пациентов с СД 2-го типа и диабетической болезнью почек (диабетической нефропатией).

В двух других текущих РКИ (NCT00915200, NCT01265563) у этой категории пациентов тестируется эффективность силимарина в высоких дозах (960–1920 мг/сут) **и в сочетании с другим антиоксидантом — N-ацетилцистеином**. Исследователи этих РКИ также отмечают оксидантный стресс и дисбаланс системы глутатиона как важные факторы в патогенезе диабетической нефропатии. А поскольку современные терапевтические опции лечения оксидантного стресса при диабетической нефропатии ограничены и лишь частично эффективны, интерес к разработке новых стратегий лечения высок. В этих РКИ тестируется гипотеза о способности пероральной комбинации антиоксидантов — сили-

⁴Биодоступность определяется относительным количеством лекарства (из дозы, введенной в виде лекарственной формы), поступающим в общий круг кровообращения. Она зависит от вида и способа приготовления (то есть технологии) лекарственной формы и от степени абсорбции лекарства в кровь из пищеварительного аппарата (при энтеральном введении) (Чекман И.С. и соавт. (ред.), 1986).

бинина (в форме комплекса с фосфатидилхолином, что позволяет повысить биодоступность силибинина) и N-ацетилцистеина — уменьшать протениурию, а также местные и общие проявления оксидантного стресса и воспаления, характерные для пациентов с СД 2-го типа и диабетической нефропатией. Исследователи полагают возможным достичь этих эффектов при минимальных или даже при отсутствии побочных реакций⁵ и при хорошей переносимости лечения пациентами.

В РКИ NCT01091324 у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией исследователи тестируют ренопротекторные свойства силимарина (450 мг/сут) **в сочетании с декстраторфаном**.

Для более полного представления о предпосылках текущих РКИ силимарина при диабетической нефропатии и том научном фоне, на котором они происходят, следует отметить тот факт, что благоприятные терапевтические эффекты силимарина при СД ранее продемонстрированы в клинических исследованиях различного дизайна — это снижение уровня гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы крови (натощак и постпрандиального), а также общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и др. (Геллер Л.И. и соавт., 1993; Velussi M. et al., 1997; Huseini H.F. et al., 2006; Hussain S.A., 2007). А в многочисленных экспериментальных исследованиях описаны некоторые механизмы реализации этих эффектов (von Schönfeld J. et al., 1997; Soto C.P. et al., 1998; Shane-McWhorter L., 2001; Soto C. et al., 2003; 2004; Венгеровский А.И. и соавт., 2007; Guigas B. et al., 2007), включая прямую цитопroteкцию островковых клеток поджелудочной железы (Matsuda T. et al., 2005). Однако эта чрезвычайно интересная и достаточно обширная тема выходит за рамки нашего изложения и заслуживает отдельного рассмотрения.

⁵Побочная реакция на лекарственный препарат (син.: побочная реакция) — Adverse Drug Reaction (син.: Adverse reaction) — в отношении незарегистрированного лекарственного средства или при его изучении по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы препарата точно не установлены, к побочным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного препарата. При проведении клинических испытаний все нарушения, вызываемые передозировкой, злоупотреблением медикаментами или лекарственной зависимостью, а также взаимодействием с любыми другими веществами, должны считаться побочными реакциями. Термин «связанные с введением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочным явлением. В отношении зарегистрированного лекарственного препарата этот термин означает отрицательную или непредвиденную реакцию, связанную с введением лекарственного препарата в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, или в целях модификации физиологических функций (Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

Отметим лишь, что в экспериментальных исследованиях и единичных клинических наблюдениях показаны положительные эффекты силимарина еще и при другом осложнении СД — диабетической нейропатии (Gorio A. et al., 1997; Zhang J.Q. et al., 1993; Baluchnejadmojarad T. et al., 2010). Возможно, в ближайшем будущем мы станем свидетелями организации РКИ силимарина и при этой патологии.

Атопическая астма

Текущее РКИ NCT01049178 посвящено изучению эффектов силимарина в совершенно новой для него терапевтической области — при атопической астме (хотя в народной медицине и описано такое показание для его применения, как сенная лихорадка (WHO monographs on Selected medicinal plants, 2002) — см. Введение). Исследование началось в 2010 г. и планируется к завершению в 2013 г. И в этом испытании тестируется прежде всего возможность применения при данной патологии антиоксидантных свойств силимарина (а также противовоспалительных и антиаллергических). Его цель — определить, будет ли способствовать прием силимарина улучшению функции легких и симптомов болезни у пациентов с атопической астмой.

Обосновывая актуальность РКИ, исследователи отмечают, что концентрация эндогенных антиоксидантных ферментов является более сильным предиктором возникновения и контроля течения астмы по сравнению с приемом внутрь экзогенных антиоксидантов и/или их концентрацией в плазме крови. Очевидно, это связано с тем, что регуляция оксидантного стресса в большей степени осуществляется не экзогенным поступлением антиоксидантов, но антиоксидантными ферментами. Установлено, что экстракт расторопши пятнистой (силимарин) является индуктором эндогенных антиоксидантных ферментов — СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. Напомним, эти ферменты относятся к первой линии защиты от свободных радикалов (Казимирко В.К. и соавт., 2004; Юрьев К.Л., 2010б). Известно, что активные формы кислорода (свободные радикалы) играют важную роль в патогенезе астмы с преобладанием аллергического компонента — атопической астмы. Исследователи выдвинули и тестируют гипотезу, согласно которой применение силимарина (как индуктора антиоксидантных ферментов) при атопической астме приведет к повышению концентрации антиоксидантных ферментов, снижению маркеров оксидантного стресса и непрямым показателям воспаления дыхательных путей, которые коррелируют с клиническими исходами, и таким образом будет способствовать улучшению функции легких и клинической симптоматики. Клинических испытаний силимарина или другого индуктора антиоксидантных ферментов при участии пациентов с астмой ранее не проводили.

На первом этапе РКИ будет проведено исследование с эскалацией дозы для определения минимальной эффективной (см. таблицу).

Будучи первым испытанием силимарина при атопической астме, текущее РКИ при-

звано также решить ряд методологических вопросов в этой области для использования в будущих более крупных исследованиях.

Как и в случае с другими клиническими испытаниями силимарина, текущему РКИ препарата при астме предшествовали положительные результаты экспериментальных исследований. Так, М.С. Breschi и соавторами (2002) в эксперименте на сенситизированных морских свинках установлен протекторный эффект силимарина в раннюю фазу ответа после введения антигена (**выраженное уменьшение бронхоконстрикции**) — эффект, который может быть связан с отрицательным влиянием силимарина на чувствительность бронхов к гистамину.

Отметим также, что противовоспалительная активность силимарина уже тестировалась ранее в клиническом испытании, но при другой патологии — остеоартрите коленного сустава. Силимарин снижал повышенные уровни интерлейкинов (-1α и -8) и белков (С3 и С4) системы комплемента как при монотерапии, так и в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (Hussain S.A. et al., 2009).

Токсичность химиотерапии при лейкозе

В текущем пилотном РКИ NCT00055718 тестируется известный эффект силимарина — антигепатотоксический, однако в новой терапевтической области — при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом, получающих гепатотоксическую химиотерапию.

Обосновывая важность данного РКИ исследователи отмечают, что применение химиотерапевтических препаратов для лечения острого лимфобластного лейкоза часто сопровождается тяжелыми побочными реакциями, включая поражение печени, что зачастую требует снижения дозы химиопрепарата или даже его отмены. Терапевтические подходы для снижения гепатотоксичности вследствие применения химиотерапии разработаны недостаточно. Поэтому изучение потенциальной возможности применения силимарина, обладающего антигепатотоксическими свойствами, при данной патологии представляется чрезвычайно актуальным.

Цель РКИ — верифицировать эффективность силимарина в отношении снижения гепатотоксичности вследствие химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, а также изучить лекарственные взаимодействия силимарина с различными химиопрепаратами.

Предварительные результаты исследования (50 участников) уже опубликованы (Ladas E.J. et al., 2010). В группе детей, принимавших силимарин (силибинин по 5,1 мг/кг/сут на протяжении 28 дней), **прослежена тенденция к снижению гепатотоксичности химиотерапии**. Антагонистических взаимодействий эффектов силибинина и химиопрепаратов не выявлено.

Токсичность железа при талассемии

В текущем РКИ NCT00999349 наряду с такими известными эффектами силимарина, как антиоксидантный и гепатопротекторный, тестируется также новое, открытое относительно недавно его свой-

ство — *способность образовывать хелатные соединения с железом* (Borsari M. et al., 2001). Дизайн РКИ предполагает изучить терапевтическую эффективность применения силимарина (в дозе 420 мг/сут внутрь) параллельно с традиционной терапией избытка железа в организме (дефероксамин) у пациентов с большой бета-талассемией.

В целом в РКИ планируется рекрутировать 140 участников. Первые результаты этого исследования (59 участников) уже опубликованы (Gharagozloo M. et al., 2009). Исследователями установлена хорошая переносимость комбинированной терапии, а также ее более высокая эффективность в отношении снижения уровня ферритина в плазме крови по сравнению с монотерапией дефероксамином. В группе пациентов, получавших силимарин, также наблюдали значимое улучшение таких показателей, как щелочная фосфатаза (в печени) и глутатион (в эритроцитах).

В литературе появились данные об успешном использовании способности силимарина образовывать хелатные соединения с железом и при другой патологии — наследственном гемохроматозе (Hutchinson C. et al., 2010).

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

В текущем РКИ NCT00200798 планируется оценить фармакокинетику и лекарственные взаимодействия расторопши пятнистой. Эти вопросы всегда отличаются особой актуальностью, когда речь идет о многокомпонентных экстрактах лекарственных растений. РКИ будет включать два исследования. В первом (биодоступности) — будут детально изучены особенности абсорбции компонентов стандартизованного экстракта расторопши пятнистой. Во втором исследовании будут изучены лекарственные взаимодействия силимарина с рядом специально подобранных (пробных) рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, которые метаболизируются основными ферментами системы цитохрома P450 (CYP). Это алпразолам (CYP 3A4), декстрометорфан (CYP 2D6), тольбутамид (CYP 2C9) и кофеин (CYP 1A2). Такой подход позволит оценить способность силимарина селективно влиять (ингибировать или индуцировать) на один или несколько ферментов системы цитохрома P450, ответственных за метаболизм >80% всех применяемых лекарственных средств.

Заключение

Представленные в этой части обзора данные со всей очевидностью свидетельствуют о высоком научно-исследовательском и практическом интересе к силимарину.

В настоящее время в мире проходят 16 РКИ с применением силимарина. Их наиболее примечательные аспекты таковы.

Во-первых, это тестирование уже достаточно хорошо изученных эффектов силимарина, но в новых для него терапевтических областях. Сюда можно отнести изучение гепатопротекторного и антифибротического эффектов **при остром вирусном гепатите и при хроническом вирусном гепатите С** (в том числе у пациентов с ВИЧ-коинфекцией), тестирование антиоксидантных свойств **при диабетической нефропатии и атопической астме** (в последнем случае еще и противовоспалительных и антиаллергических свойств), а также оценку гепатопротекторных возможностей **при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом**, получающих гепатотоксическую химиотерапию.

Во-вторых, это верификация новых, открытых совсем недавно эффектов силимарина. Безусловно, сюда следует отнести тестирование **прямого противовирусного эффекта** силимарина при хроническом вирусном гепатите С в случае неэффективности традиционной противовирусной терапии, а также его **способности образовывать хелатные соединения с железом** у пациентов с большой бета-талассемией.

КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

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

Р. л. № UA277501/01 від 21.12.2009 р., № UA277501/02 від 22.01.2008 р.

ЩОРІЧНИЙ КОНКУРС ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ ПЛАНІВАННЯ

ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

80 таблеток, вкриті оболонкою
КАРСИЛ® 22,5 мг
Таблетки, вкриті оболонкою
Силимарин
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

30 капсул
КАРСИЛ® ФОРТЕ 30 мг
ГЕПАТОПРОТЕКТОР
Силимарин
для лікування та профілактики захворювань печінки

Інноваційність в Україні!
94070, Київ, вулиця Вітольдовської, 9, офіс 4-205,
БІЛ «Леона Відрі Пласза»
Тел.: (044) 381-13-82-70, факс: (044) 381-13-71

sopharma
PHARMACEUTICALS

И, наконец, в третьих, это **тестирование гипотезы о целесообразности повышения дозы силимарина** для преодоления его низкой биодоступности — оценки безопасности, переносимости и эффективности применения препарата в высоких дозах проводят в большинстве идентифицированных нами текущих РКИ.

Таким образом, современный этап изучения эффектов силимарина характеризуется выходом за рамки как его традиционной области применения (поддерживающая терапия при остром или хроническом гепатите и циррозе печени, индуцированных алкоголем, лекарственными средствами или токсинами), так и традиционно применяемых доз. В свете результатов интенсивных экспериментальных исследований и уже опубликованных предварительных данных ряда текущих РКИ обоснованность такого выхода за традиционные рамки применения силимарина представляется достаточно обоснованной уже сейчас.

Литература

- Венгеровский А.И., Хазанов В.А., Эскина К.А., Васильев К.Ю.** (2007) Влияние гепатопротектора силимарина и регулятора биоэнергетики янтарной кислоты на метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 144(7): 58–61.
- Геллер Л.И., Гладких Л.Н., Грязнова М.В.** (1993) Лечение жирового гепатоза у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии, 39(5): 20–22.
- Ефимцева Т.К., Спасокукоцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.)** (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129–160 (<http://www.umj.com.ua/article/1576>).
- Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутилин В.Ю., Горобец Н.И.** (2004) Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. МОРИОН, Киев, 160 с.
- Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. (ред.)** (2006) Клинические испытания лекарств. 2-е изд., перераб. и доп. МОРИОН, Киев, 456 с.
- Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.)** (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>).
- Чекман И.С., Пелешук А.П., Пятак О.А. (ред.)** (1986) Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Здоров'я, Киев, 736 с.
- Юрьев К.Л.** (2005) Ошибка, связанная с публикацией: глобальные последствия, или воплощение давней идеи создания всемирного метарегистра клинических испытаний. Укр. мед. часопис, 1(45): 134–137 (<http://www.umj.com.ua/article/721>).
- Юрьев К.Л.** (2010a) Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия. Укр. мед. часопис, 2(76): 71–75 (<http://www.umj.com.ua/archive/76/1611.html>).
- Юрьев К.Л.** (2010b) Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности. Укр. мед. часопис, 3(77): 59–66 (<http://www.umj.com.ua/archive/77/1618.html>).
- Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L. et al.** (2010) Silibinin and Related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. Gastroenterology, 138(3): 1112–1122.
- Baluchnejadmojarad T., Roghani M., Khashtekhdodaie Z.** (2010) Chronic treatment of Silymarin improves hyperalgesia and motor nerve conduction velocity in diabetic neuropathic Rat. Phytother. Res., 24(8): 1120–1125.
- Borsari M., Gabbi C., Ghelfi F. et al.** (2001) Silybin, a new iron-chelating agent. J. Inorg. Biochem., 85(2–3): 123–129.
- Breschi M.C., Martinotti E., Apostoliti F., Nieri P.** (2002) Protective effect of Silymarin in antigen challenge- and histamine-induced bronchoconstriction *in vivo* guinea-pigs. Eur. J. Pharmacol., 437(1–2): 91–95.
- El-Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel-Hamid M. et al.** (2009) A Randomized controlled trial to assess the Safety and efficacy of Silymarin on Symptoms, Signs and biomarkers of acute hepatitis. Phytomedicine, 16(5): 391–400.
- Ferenci P., Scherzer T.M., Kerschner H. et al.** (2008) Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not Responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. Gastroenterology, 135(5): 1561–1567.
- Freedman N.D., Curto T.M., Morishima C. et al.; HALT-C Trial Group** (2011) Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. Aliment. Pharmacol. Ther., 33(1): 127–137.
- Gazák R., Purchartová K., Marhol P. et al.** (2010) Antioxidant and antiviral activities of Silybin fatty acid conjugates. Eur. J. Med. Chem., 45(3): 1059–1067.
- Gazák R., Walterová D., Kren V.** (2007) Silybin and Silymarin — new and emerging applications in medicine. Curr. Med. Chem., 14(3): 315–338.
- Gharagozloo M., Moayedi B., Zakerinia M. et al.** (2009) Combined therapy of Silymarin and desferrioxamine in patients with beta-thalassemia major: a Randomized double-blind clinical trial. Fundam. Clin. Pharmacol., 23(3): 359–365.
- Gorio A., Donadoni M.L., Finco C., Di Giulio A.M.** (1997) Endogenous mono-ADP-ribosylation in Retina and peripheral nervous System. Effects of diabetes. Adv. Exp. Med. Biol., 419: 289–295.
- Guigas B., Naboulsi R., Villanueva G.R. et al.** (2007) The flavonoid Silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused Rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase. Cell. Physiol. Biochem., 20(6): 925–934.
- Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al.** (2010) Silymarin Ascending Multiple Oral Dosing Phase I Study in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. J. Clin. Pharmacol., 50(4): 434–449.
- Huseini H.F., Larjani B., Heshmat R. et al.** (2006) The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phytother. Res., 20(12): 1036–1039.
- Hussain S.A.** (2007) Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes. J. Med. Food, 10(3): 543–547.
- Hussain S.A., Jassim N.A., Numan I.T. et al.** (2009) Anti-inflammatory activity of Silymarin in patients with knee osteoarthritis. A comparative Study with piroxicam and meloxicam. Saudi Med. J., 30(1): 98–103.
- Hutchinson C., Bomford A., Geissler C.A.** (2010) The iron-chelating potential of Silybin in patients with hereditary haemochromatosis. Eur. J. Clin. Nutr., 64(10): 1239–1241.
- Kren V., Walterová D.** (2005) Silybin and Silymarin — new effects and applications. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub., 149(1): 29–41.
- Ladas E.J., Kroll D.J., Oberlies N.H. et al.** (2010) A Randomized, controlled, double-blind, pilot Study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer, 116(2): 506–513.
- Luper S.** (1998) A Review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. Altern. Med. Rev., 3(6): 410–421.
- Matsuda T., Ferreri K., Todorov I. et al.** (2005) Silymarin protects pancreatic beta-cells against cytokine-mediated toxicity: implication of c-Jun NH2-terminal kinase and janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways. Endocrinology, 146(1): 175–185.
- Morishima C., Shuhart M.C., Wang C.C.** (2010) Silymarin inhibits *in vitro* T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. Gastroenterology, 138(2): 671–681.
- Pár A., Roth E., Miseta A. et al.** (2009) Effects of Supplementation with the antioxidant flavonoid, Silymarin, in chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon + Ribavirin. A placebo-controlled double blind Study. Orv. Hetil., 150(2): 73–79.
- Payer B.A., Reiberger T., Rutter K. et al.** (2010) Successful HCV eradication and inhibition of HIV Replication by intravenous Silibinin in an HIV-HCV coinfecting patient. J. Clin. Virol., 49(2): 131–133.
- Pockros P.J.** (2010) New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. Therap. Adv. Gastroenterol., 3(3): 191–202.
- Polyak S.J., Morishima C., Lohmann V. et al.** (2010) Identification of hepatoprotective flavonolignans from Silymarin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(13): 5995–5999.
- Schrieber S.J., Wen Z., Vourvahis M. et al.** (2008) The pharmacokinetics of Silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. Drug Metab. Dispos., 36(9): 1909–1916.
- Shane-McWhorter L.** (2001) Biological complementary therapies: a focus on botanical products in diabetes. Diabetes Spectrum, 14(4): 199–208.
- Song J.H., Choi H.J.** (2011) Silymarin efficacy against influenza A virus Replication. Phytomedicine, Mar. 4 [Epub ahead of print].
- Soto C., Mena R., Luna J. et al.** (2004) Silymarin induces Recovery of pancreatic function after alloxan damage in Rats. Life Sci., 75(18): 2167–2180.
- Soto C., Pérez J., García V. et al.** (2010) Effect of Silymarin on kidneys of Rats Suffering from alloxan-induced diabetes mellitus. Phytomedicine, 17(14): 1090–1094.
- Soto C., Recoba R., Barrón H. et al.** (2003) Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in Rat pancreas. Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol., 136(3): 205–212.
- Soto C.P., Perez B.L., Favari L.P., Reyes J.L.** (1998) Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the Rat by Silymarin. Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol., 119(2): 125–129.
- Velussi M., Cernigoi A.M., De Monte A. et al.** (1997) Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. J. Hepatol., 26(4): 871–879.
- Vessal G., Akmal M., Najafi P. et al.** (2010) Silymarin and milk thistle extract may prevent the progression of diabetic nephropathy in Streptozotocin-induced diabetic Rats. Ren. Fail., 32(6): 733–739.
- von Schönfeld J., Weisbrod J., Müller M.K.** (1997) Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane Stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin A toxicity. Cell. Mol. Life Sci., 53(11–12): 917–920.
- Wagoner J., Morishima C., Graf T.N. et al.** (2011) Differential *in vitro* effects of intravenous versus oral formulations of Silibinin on the HCV life cycle and inflammation. PLoS One, 6(1): e16464.
- Wagoner J., Negash A., Kane O.J. et al.** (2010) Multiple effects of Silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. Hepatology, 51(6): 1912–1921.
- WHO monographs on Selected medicinal plants** (2002) Fructus Silybi Mariae. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 300–316.
- Zhang J.Q., Mao X.M., Zhou Y.P.** (1993) Effects of Silybin on Red blood cell Sorbitol and nerve conduction velocity in diabetic patients. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 13(12): 725–726, 708.