



ГОУ «Крымский  
государственный  
медицинский  
университет им.  
С.И. Георгиевского  
Министерства  
здравоохранения  
Украины»

# Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом

К.м.н. А.В. МАТВЕЕВ, к.м.н. Е.И. КОНЯЕВА, к.м.н. Н.В. МАТВЕЕВА

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

**Ц**елью данного 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**

Было выполнено достаточно большое количество экспериментальных исследований, проведенных на животных разных биологических видов, в том числе и высших

приматах, которые подтвердили положительное действие силимарина на гепатобилиарную систему. Однако некоторые клинические работы отличались низким методическим качеством, содержание силибинина в используемых лекарственных средствах было различным, поэтому полученные результаты оказались достаточно противоречивыми [5, 21, 25, 30, 31]. Так, в опубликованном в 1989 г. исследовании P. Ferenci и соавт. сообщалось об успешном использовании силимарина (в дозе 140 мг 3 раза в сутки) у 170 больных с алкогольным циррозом печени, особенно на ранних стадиях, которое позволило добиться статистически значимого снижения смертности пациентов [11]. В исследовании A. Pares (1998), которое проводилось у 200 пациентов

с той же патологией, но в сочетании с вирусной инфекцией, такого эффекта обнаружено не было, хотя тенденция к увеличению выживаемости 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 морфологические, у пациентов с алкогольной болезнью печени были получены в работах J. Fehér и соавт. [10], A. Pár и соавт. [22] и некоторых других. В ряде работ, в которых проводили оценку антифибротического эффекта препаратов расторопши с помощью чувствительных биохимических маркеров фиброгеназа, таких как пептид проколлагена III типа (PIIIP), также отмечается благоприятный эффект силимарина [6, 10, 20].

Отдельного упоминания заслуживает работа M. Velussi и соавт., в которой особое внимание уделялось влиянию силимарина в дозе 600 мг/сут на углеводный обмен у пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулиннезависимым сахарным диабетом ( $n = 60$ ). В течение 12 месяцев авторы на-



блюдали пациентов, рандомизированных в две группы, и обнаружили, что силимарин статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снижал потребность больных в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), уровень гликозилированного гемоглобина, глюкагон-стимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходным уровнем и показателями группы плацебо. Различий в группах по показателям протеинурии, билирубина, щелочной фосфатазы и креатинина обнаружено не было [34].

В 2005 г. А. Rambaldi с коллегами из Кокрейновской гепатобилиарной группы (Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе сопровождающейся вирусным гепатитом В и С [24]. Ими были получены следующие результаты: экстракт расторопши в отобранном исследовании [11] уменьшает смертность пациентов с алкогольной болезнью печени. При анализе смертности, обусловленной болезнью печени (liver-related mortality), обнаружили статистически значимо позитивно влиял на уровни биохимических маркеров – билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), но не альбумина и протромбина. Неоднозначными авторы обзора считают результаты метаанализа влияния силимарина на уровни аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлТ и АсТ): при использовании модели фиксированных эффектов под влиянием препарата они статистически значимо 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. Trinchet и соавт. (1989), в котором у 116 пациентов с алкогольной болезнью печени не было обнаружено значимого улучшения

гистологической картины под влиянием силимарина (420 мг/сут на протяжении 3 месяцев) в сравнении с плацебо [32]. Отметим, что к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд подобных работ, 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 морфологии печени (у 14 из 15 пациентов) по сравнению с пациентами контрольной группы (4 из 14 человек), а также значительное уменьшение уровня АлТ и АсТ [28].

Принимая во внимание низкое методологическое качество работ, различное содержание силимарина в препаратах, отсутствие вирусологического исследования в некоторых работах, широкий доверительный интервал, различие используемых дозировок, длительности лечения и небольшое количество пациентов, включенных в исследование, А. Rambaldi и соавт. затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность больных с алкогольной болезнью печени, так же как и пациентов с алкогольной болезнью печени, сопровождающейся гепатитом В и/или С. Авторы подвергли критике существующий методологический подход к проведению исследования силимарина и, среди всего, отсутствие единых подходов к изучаемому препарату: дозировок, длительности терапии, происхождению и концентрации действующего вещества (силибина) и т.д. [24].

Необходимо отметить, что в самом метаанализе А. Rambaldi и соавт. можно обнаружить ряд недостатков. Так, авторами были использованы достаточно жесткие критерии включения исследований в обзор. Также непонятна значимость комбинирования исследований алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов без учета анамнеза, клинического течения

Во многих работах, проведенных у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом, но не первичным билиарным циррозом, силимарин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство.

и других важных характеристик. По нашему мнению, сравнение пациентов только с алкогольной болезнью печени и пациентов с комбинированной алкогольно-инфекционной патологией (гепатит В и С) не совсем корректно. Продемонстрируем это следующим примером. При анализе 8 исследований эффективности силимарина у пациентов с алкогольным поражением печени, включенных А. Rambaldi и соавт. в метаанализ, величина относительного риска (RR), позволяющая судить об уменьшении смертности в группе силимарина, составляет 0,39 ( $p \approx 0,02$ ). При включении пациентов с инфекцией (гепатит В, С, В + С) RR равен 0,5, преимущественно за счет исследования упомянутой выше работы А. Pares [23]. При этом следует отметить, что ни в одном из исследований, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличение смертности при приеме силимарина. Важно, что, несмотря на неопределенные результаты метаанализа, А. Rambaldi и соавт. подчеркивают хороший профиль безопасности этого препарата [24]. Позже, в 2008 г., R. Saller и соавт. опубликовали обновленную версию своего обзора и метаанализа 2001 г. [26], посвященного клиническому опыту использования силимарина, в котором продемонстрировали, что, несмотря на незначимость различий между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно), экстракт расторопши значимо влияет на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%),



Легалон® компании Madaus Inc. (Rottapharm group) – единственный стандартизированный силимарин, выбранный эталоном для проведения исследований по эквивалентности.

и уменьшает частоту осложнений алкогольного гепатита, например энцефалопатий [27].

Упомянутые выше результаты систематических обзоров и метаанализов, а в большей степени – обзора A. Rambaldi, которые не опровергают предположение об антифибротическом эффекте препаратов расторопши, легли в основу многих клинических рекомендаций, например, по лечению фиброза печени APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) [29], алкогольной болезни печени [21] и др.

Подводя итоги раздела, посвященного эффективности силимарина у пациентов с алкогольным поражением печени, необходимо отметить, что, несмотря на дискуссионность вопроса о влиянии препарата на процессы фиброобразования, стандартизированный 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.

Стандартизированный силимарин является эффективным препаратом у больных с алкогольной болезнью печени, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного влияния на выживаемость пациентов.

## Неалкогольный стеатогепатоз

Рациональность назначения силимарина у больных неалкогольным стеатогепатозом продолжает обсуждаться. Это обусловлено прежде всего недостаточным количеством качественных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, и отсутствием стандартизированного эталонного силимарина.

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. Были обнаружены значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, уменьшение уровня трансаминаз и степени выраженности гепатоза [9]. Проведенный через год этой же группой исследователей анализ показал, что в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатозом наблюдаются значительное уменьшение выраженности фиброза (согласно ультразвуковому исследованию), стойкое снижение уровня трансаминаз в группе лечения, но не у больных с вирусным гепатитом, и уменьшение гиперинсулинемии у всех пролеченных больных [18].

В другом исследовании, проведенном в Иране у 50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин) с этой патологией, диагностированной с помощью определения трансаминаз и ультразвукового исследования, силимарин в дозе 140 мг после 8 недель терапии также приводил к значимому снижению уровня АлТ и АсТ в группе лечения ( $p < 0,001$ ), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании S. Hashemi и др., в котором использовался силимарин в дозе 280 мг на протяжении 2 месяцев, было выявлено положительное влияние силимарина на АлТ (нормализация у 52% пациентов против 18% в группе плацебо). Показатель АсТ оказался еще более чувствительным к терапии маркером, 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, как, впрочем, и некоторых других, посвященных использованию экстракта расторопши у больных с неалкогольным стеатогепатозом, является отсутствие гистологических данных.

Отметим, что механизм влияния силимарина на патологические процессы, наблюдаемые при неалкогольном стеатогепатозе, достаточно хорошо изучен в экспериментальных работах на животных и культурах клеток.

Он заключается прежде всего в уменьшении продукции агрессивных свободных радикалов (прежде всего  $H_2O_2$ ), которые приводят к нарушению функций митохондрий, уменьшению продукции АТФ, нарушению конформации белков и ферментов [3].

Согласно данным литературы [36] и сайта ClinicalTrials.gov, в настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, посвященное применению силимарина у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. Речь идет о второй части исследования SyNCH (Silymarin in NASH and C Hepatitis, Identifier: NCT00680407) [37], стартовавшего в 2008 г., целью которого является определение эффективности и безопасности стандартизированного силимарина (Legalon® (Madaus Inc.) 700 и 420 мг 3 раза в сутки), назначаемого в течение 48–50 недель пациентам с неалкогольным стеатогепатозом. В проведении данного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования участвуют медицинские центры США, такие как университет Питтсбурга, университет Северной Каролины, университет Томаса Джефферсона, Пенсильванский университет, а также медицинский центр «Бет Израэль».



Результаты исследования будут оцениваться по данным гистологического исследования ткани печени перед лечением и после него, биохимических показателей функции органа и маркеров, характеризующих углеводный обмен и инсулинорезистентность. Окончательные результаты SyNCH (в частности, улучшение 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. – первый зарегистрированный в мире препарат расторопши (препарат зарегистрирован в России и Украине как Легалон®), который является эталонным для проведения исследований по эквивалентности. Это позволит предотвратить разночтения в интерпретации результатов, которые характерны для предыдущих работ по изучению эффективности препаратов расторопши при различных заболеваниях и связаны с неодинаковым составом лекарств и, соответственно, их фармакокинетикой [1, 2].

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

### Первичный билиарный цирроз

Поиск новых терапевтических средств, подходящих для лечения больных с первичным билиарным циррозом, остается актуальной задачей современной гепатологии. В список средств с потенциально благоприятным эффектом был включен и силимарин. В настоящее время количество качественных клинических работ, посвященных изучению его активности в данной группе больных, чрезвычай-

но мало и ограничено небольшой численностью пациентов [17]. Использование силимарина при первичном билиарном циррозе, который плохо поддавался стандартной терапии урсодеооксиловой кислотой, изучалось в работе P. Angulo и др. [4].

### Заключение

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

Важным является тот факт, что до настоящего времени 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 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 с использованием препаратов с различным составом и, соответственно, фармакокинетикой [1, 2], полученные при этом выводы не могут быть автоматически экстраполированы на все препараты силимарина. Поэтому первостепенной задачей исследователей этого лекарства является выбор одного эталонного стан-

Рекомендация по назначению растительных средств (силимарина) больным с неалкогольным стеатогепатозом уже имеется в ряде руководств по диагностике и лечению этой нозологии.

дартизированного силимарина, каким является препарат Легалон® фирмы Madaus Inc. (Rottapharm group). Данная проблема была учтена при проведении второй фазы исследования SyNCH.

В то же время, несмотря на вышеупомянутые проблемы, связанные с выбором конкретного лекарственного препарата и обработкой полученных результатов, во многих работах, проведенных у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом, но не с первичным билиарным циррозом, силимарин зарекомендовал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство.

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

*Литература*  
→ С. 59



Анализ современных зарубежных литературных данных показал, что силимарин является безопасным лекарственным средством, и его эффективность при алкогольном поражении печени и первичном билиарном циррозе, несмотря на большое количество клинических и экспериментальных работ, продолжает изучаться. Использование единого стандарта силимарина и проведение дальнейших исследований, выполненных согласно требованиям медицины, основанной на доказательствах, должны окончательно разрешить имеющиеся в настоящее время противоречия в оценке эффективности стандартизированного силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.



# Литература

23. Herfarth H. Chemopreventive effect of aminosalicilates // *Inflammatory Bowel Disease – Diagnostic and Therapeutic Strategies*. 2007. P. 151–158.
24. Holzmann K., Weis-Klemm M., Klump B. et al. Comparison of flow cytometry and histology with mutational screening for p53 and K-ras mutations in surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1320–1326.
24. Kern S.E., Redston M., Seymour A.B. et al. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasm // *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 420–428.
26. Kim Y.I. Role of folate in colon cancer development and progression // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. P. 3731–3795.
27. Krok K.L., Lichtenshtein G.R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 20. P. 43–48.
28. Lashner B.A. Cancer in inflammatory bowel disease // *The clinician's guide to inflammatory bowel disease* / Ed. by Gary R. Lichtenstein. 2003. P. 113–123.
29. Lennard-Jones J.E., Melville D.M., Morson B.C. et al. Precancer findings cancer extensive ulcerative colitis: finding among 401 patients over 22 years // *Gut*. 1990. Vol. 31. P. 800–806.
30. Loftus E.V., Aguilar H.I., Sandborn W.J. et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation // *Hepatology*. 1998. Vol. 27. № 3. P. 685–690.
31. Lutgens M.W., Vleggaar F.D., Schipper M.E.I. et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease // *Gut*. 2008. Vol. 57. P. 1246–1251.
32. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 1–5.
33. Nuako K.W., Ahlquist D.A., Mahoney D.W. et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 115. P. 1079–1083.
34. Ole H., Frank L. et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected european cohort followed for 10 years // *Gastroenterol.* 2007. Vol. 132. № 2. P. 507–515.
35. Palli D., Trallori G., Saieva C. et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study // *Gut*. 1998. Vol. 42. P. 175–179.
36. Pardi D.S. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. № 4. P. 889–893.
37. Reinacher S.A., Seidensticker F., Petrasch S. et al. Mesalazin changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel // *Endoscopy*. 2000. Vol. 32. P. 245–254.
38. Schpach W., Muller Y.G., Boxberger F. et al. Histological changes in the colonic mucosa following irrigation with chort-chain fatty acid // *Gastroenterol. Hepatol.* 1997. Vol. 9. P. 163–168.
39. Sengupta S., Tjandra J.J., Gibson P.R. Dietary fiber fnd colorectal neoplasia // *Dis. Colon. Rectum*. 2001. Vol. 44. P. 1016–1033.
40. Steinbach G., Lynch P., Phillips R. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyps // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 342. P. 1946–1952.
41. Tilg H. Cancer in inflammatory bowel disease: frequency and clinical presentation // *Strategies of Cancer Prevention in Gastroenterology*. Falk workshop. Germany, 2009. P. 87–91.
42. Tung B.Y. et al. Ursodiol use in associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 89–95.
43. Van Hogezaand R.A., Eichhorn R.F., Choudry A. et al. Malignancies in inflammatory bowel disease: fact or fiction? // *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37 (236). P. 48–53.
44. Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 6. P. 1345–1353.

**Ю.Г. МУХИНА, П.В. ШУМИЛОВ, М.И. ДУБРОВСКАЯ, М.Г. ИПАТОВА**  
**Синдром персистирующих диарей у детей**

1. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // *Bull. World Health Organ.* 2003. Vol. 81. № 3. P. 197–204.
2. Bhutta Z.A., Ghishan F., Lindley K., Memon I.A., Mittal S., Rhoads J.M.; Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. Vol. 39. Suppl 2. P. S711–S716.
3. World Health Organization. Diarrhoeal disease control. Persistent diarrhoea in children. Geneva: World Health Organization, 1987. CCD/DDM/85.1.
4. Guarino A., De Marco G. Chapter 15.2b. Persistent and chronic diarrhea // *Walker's. Pediatric Gastrointestinal Disease* / Ed. by R.E. Kleinman, I.R. Sanderson, O. Goulet, et al. 5th ed. BC. Decker: Hamilton, 2008. P. 265–274.
5. Vernacchio L., Vezina R.M., Mitchell A.A., Lesko S.M., Plaut A.G., Acheson D.W. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. Vol. 43. № 1. P. 52–58.
6. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance // *Annu. Rev. Genet.* 2003. Vol. 37. P. 197–219.
7. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К.С. Ладодо. М.: Медицина, 2000. 384 с.

**А.В. МАТВЕЕВ, Е.И. КОНЯЕВА, Н.В. МАТВЕЕВА**  
**Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом**

1. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 2. С. 130–136.
2. Щекатихина А.С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // *Труды Белорусского государственного университета*. 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. № 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 // *J. Dig. Dis.* 2005. Vol. 23. № 3–4. P. 275–284.
6. Deák G., Múzes G., Láng I. et al. Immunomodulator effect of silymarin



# Литература

- therapy in chronic alcoholic liver diseases // *Orv. Hetil.* 1990. Vol. 131. № 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. № 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. № 1. P. 38–44.
  9. *Federico A., Trappoliere 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. № 6. P. 901–902.
  10. *Fehér J., Deák G., Múzes G. et al.* Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases // *Orv. Hetil.* 1989. Vol. 130. № 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. № 1. P. 105–113.
  12. *Hajjaghamohammadi 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. № 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. № 4. P. 265–270.
  14. *Held C.* Fibrose-Hemmung unter Praxisbedingen // *Therapiewoche.* 1992. № 42. P. 1696–1701.
  15. *Held C.* Therapie der toxischen Hepatopathien. Mariendistel verringert Fibroseaktivität // *Therapiewoche.* 1993. № 43. P. 2002–2009.
  16. *Kumagi T., Heathcote E.J.* Primary biliary cirrhosis // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. Vol. 3. P. 1.
  17. *Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al.* Primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 291–308.
  18. *Loguercio C., Federico A., Trappoliere M. et al.* The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // *J. Dig. Dis.* 2007. Vol. 52. № 9. P. 2387–2395.
  19. *Murata N., Murakami K., Ozawa Y. et al.* Silymarin attenuated the amyloid  $\beta$  plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010. Vol. 74. № 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. № 16. P. 863–866.
  21. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 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. № 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. № 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 hepatobiliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 11. P. 2583–2591.
  25. *Rockey D.C.* Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 939.
  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. № 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. № 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. № 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. № 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. № 3. P. 407–413.
  31. *Tilg H., Day C.P.* Management strategies in alcoholic liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 4. № 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. № 4. P. 120–124.
  33. *Varga M., Buris L., Fodor M.* Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin // *Blutalkohol.* 1991. Vol. 28. № 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. № 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. № 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. № 1. P. 306–317.
  37. *SyNCH: Silymarin in NASH and C Hepatitis, Identifier: NCT00680407.* <http://www.synchtrials.org>.

## А.Ф. ЛОГИНОВ

### Нестероидная гастропатия: современные методы профилактики и лечения

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 864 с.
2. *Исаков В.А.* Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // *Клиническая фармакология и терапия.* 2004. Т. 13. № 1. С. 26–32.
3. *Каратеев А.Е.* Как правильно использовать нестероидные противовоспалительные препараты // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 21. С. 1426–1434.
4. *Каратеев А.Е.* Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатия: основные положения // *Фарматека.* 2011. № 6 // [www.pharmatea.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1286&mid=1085056570&magid=102&full=1](http://www.pharmatea.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1286&mid=1085056570&magid=102&full=1)
5. *Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.