

Silymarín – fytofarmakum pri poškodení pečene

V. Kupčová

Z HISTÓRIE

Pestrec mariánsky je známy už z doby antiky, kedy bol považovaný za liečivú bylinu. Priaznivý vplyv bodliaka – pestreca mariánskeho (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., resp. *Carduus marianus* L.) – na pečeň bol známy už v stredoveku, kde bol súčasťou najrôznejších pečenejých čajov. Jeho využitie pri liečbe ochorení pečene prvýkrát zaznamenali v roku 1755. Intenzívne výskumy princípov pôsobenia plodov pestreca mariánskeho (*Fructus Cardui Mariae*) a jeho farmakologických vlastností začali pred viac ako tromi desiatkami rokov. Za túto dobu sa silymarín stal najlepšie preskúmaným a zdokumentovaným terapeutikom ochorení pečene [26].

ZLOŽENIE

Farmakologicky ide o antihepatotoxicky účinnú skupinu látok izolovaných z liečivej rastliny pestrec mariánsky, používanú empiricky už v stredoveku na liečbu ochorení pečene. Farmakologicky zaujímavé látky obsiahnuté v plodoch pestreca mariánskeho sú flavonoidy, ktoré prvýkrát objavili v roku 1952. Presnejšia charakteristika sa uskutočnila v 60. rokoch, pričom ako prvá sa objasnila štruktúra **silybinu**.

V chemicky čistej forme sa izolovali 3 izoméry: silybín, silydianín a silychristín. Všetky 3 zlúčeniny sú izoméry sumárneho vzorca $C_{25}H_{22}O_{10}$ a bol pre ne navrhnutý názov silymarín. Tieto 3 substancie sú izomérmé, majú spoločný sumárny vzorec $C_{25}H_{22}O_{10}$. Spresnením analytických metód možno **silybín** ďalej deliť na 2 izoméry, silybinín a izosilybinín.

Liečivá na báze silymarínu, ktoré sa získavajú z plodov pestreca mariánskeho, obsahujú 40–70 % silymarínu s pomerom izomérov: **silybinín : izosilybinín : silychristín : silydianín** približne 3 : 1 : 1 : 1. Hlavným prvkom je vždy silybinín.

Podľa najnovších výskumov môžeme zdanlivo rôznorodé možnosti účinku farmaka prisudzovať niekoľkým mechanizmom účinku.

MECHANIZMUS TERAPEUTICKÉHO ÚČINKU SILYMARÍNU NA PEČEŇ

1. Ochrana membrán

Hepatoprotektívny účinok silymarínu je daný predovšetkým **stabilizáciou bunkových a mitochondriálnych membrán** [38, 47]. Funkčná schopnosť membrán je predpokladom neporušenej metabolickej, detoxikačnej a syntetizujúcej funkcie pečene [29, 30]. Každá lézia vnútornej bunkovej biomembrány nutne vedie na jednej strane k výstupu enzýmov a elektrolytov a na druhej strane k vnikaniu škodlivých látok a vody do vnútra bunky [42]. Je preto možná priama ochrana pečene pomocou stabilizácie tak vonkajšej, ako aj vnútornej bunkovej membrány pečenej bunky [39, 26].

Interakciou silymarínu s bunkovou membránou dochádza k ovplyvneniu fyzikálno-chemických vlastností membrán. Na základe pokusov na izolovanej pečeni sa zistilo, že silymarín chráni membrány a tak udržuje príjem vody a transport iónov draslíka vo fyziologických hraniciach [40, 33], reguluje teda aj permeabilitu bunkových membrán. Pri elektrónovomikroskopických štúdiách na izolovaných hepatocytoch sa zistilo, že silymarín zjavne pôsobí na zachovanie integrity bunkovej membrány. Pri intoxikácii pečene faloidínom a amanitínom sa dokázalo, že silymarín blokuje niektoré väzobné miesta a transportné systémy týchto toxínov na úrovni bunkových membrán. Blokádou väzobných miest zabraňuje účinku xenobiotík, napr. toxínov. To neinterferuje s fyziologickými transportnými procesmi závislými od gradientu alebo s aktívnym transportom do bunky či z bunky. Niektoré štúdie

dokázali **vzostup membránovej rezistencie**, čím sa znížia straty bunkových súčastí [32, 41]. Pri otravách rôznymi látkami silymarín zabraňuje uvoľňovaniu pečenejých enzýmov do séra. Okrem toho sa zistilo, že silybinín má **inhibičný účinok na aktivitu fosfodiesterázy**. Inhibíciou fosfodiesterázy dochádza k ďalším účinkom cez cAMP, ktorý má významné postavenie v regulácii celulórného metabolizmu. Tým sa umožňuje stabilizácia membrány. Silybinín **inhibuje syntézu fosfatidylcholínu a fosfatidyletanolamínu**. To spôsobuje **zvýšenie membránovej integrity**.

Na základe biochemických interakcií s metabolizmom fosfolipidov sa silymarín označuje ako membránotropická látka alebo ako stabilizátor membrány [20, 43, 45].

2. Vychytávanie radikálov a redukcia peroxidácie lipidov

Existuje celá rada hepatotoxických látok, ktoré vedú k vzostupu peroxidácie lipidov v pečeni. Peroxidácia lipidov poškodzuje bunkovú membránu a narušuje metabolické procesy.

Ako všetky doteraz známe flavonoidy je i silymarín **silným antioxidantom**, na čom je založená jeho schopnosť fungovať ako akceptor O_2 a radikálov CCl_3 [2]. Týmto účinkom možno vysvetliť, že silymarín pôsobí antihepatotoxicky pri experimentálnom poškodení tetrachlórmetánom. Vlastnou toxickou látkou nie je tetrachlórmetán samotný, ale radikál CCl_3 – metabolit vytváraný v bunkách pečene. Možno však pozorovať i kuratívny efekt, ktorý je optimálny ešte aj vtedy, keď silymarín podáme do 15 hodín po aplikácii CCl_4 .

Silybinín **blokuje uvoľňovanie malón-dialdehydu** a zvýšenú konzumpciu kyslíka – (indukované peroxidáčnymi látkami). Znižuje sérové hladiny malón-dialdehydu – koncového produktu oxidácie linolovej kyseliny bunkových membrán. **Ovplyvňu-**

je tiež množstvo glutatiónu v pečenej bunke, látky potrebnej na detoxikačné procesy v hepatocyte. Silymarín tiež **stimuluje aktivitu antioxidantných enzýmov ako superoxidodismutázy**. Silybinín **inhibuje peroxidáciu mastných kyselín**, napr. kyseliny linolénovej, a tým aj následné zmeny na lipidovej membráne. Silybinín je radikálový scavenger, reaguje s radikálmi za tvorby metabolických produktov nízkej aktivity. Je schopný terapeuticky signifikantnej redukcie lipidovej peroxidácie, umožňuje zachovanie membránovej integrity a prevenciu membránového poškodenia. **Silybinín tiež inhibuje prostaglandín syntézu** [19].

3. Účinok na metabolizmus pečenej buniek

a) Stimulácia biosyntézy proteínov

Centrom všetkých procesov látkovej výmeny je bunkové jadro. Silybinín **zvyšuje aktivitu RNA polymerázy I** v jadre, stimuluje rýchlosť transkripcie a **zvyšuje rýchlosť syntézy ribozomálnej RNA**. Dochádza k **zvýšeniu množstva ribozómov** v bunkách a **zvýšenej syntéze proteínov**. To zahŕňa tak štruktúrne proteíny (membránové proteíny), ako aj funkčné proteíny (enzýmy) [51]. Celková syntetická schopnosť pečenej buniek sa zlepšuje a zvyšuje [22]. Presné analýzy reakcií ovplyvňovaných pomocou silymarínu ukázali, že v jadre bunky sa stimuluje tvorba ribozomálnej RNA. Tým je možné tiež vysvetliť mnohostranné účinky silymarínu. Zlepšenie syntézy niektorých proteínov (prealbumín, albumín, transferín), ako aj ďalších ukazovateľov proteosyntetickej funkcie pečene (protrombínového času, cholinesterázy), je znázornená aj na obr. 1 – 5 u pacientov s cirhózou pečene a steatofibrozou (STEAT) pečene 1 – 6 mesiacov po podávaní silymarínu.

b) Podpora regenerácie buniek po poškodení pečene

Biosyntéza proteínov je založená na génovej transkripcii (v bunkovom jadre) a génovej translácii (v cytoplazme). **Zvýšenie biosyntetickej kapacity hepatocytov má veľký význam pre regeneráciu pečene**. Zvýšenie syntézy ribozomálnej RNA a syntézy proteínov môže zvýšiť syntézu DNA a z toho vyplývajúcu zvýšenú rýchlosť regenerácie. Regeneračná kapacita tkaniva je definovaná biochemicky ako

stimulácia metabolických procesov v bunkách so simultánnym efektom na syntézu makromolekúl. Stimulácia syntézy proteínov pomocou silybinínu je generalizovaná, bez preferencie niektorých špecifických polypeptidov [20]. Stimulácia syntézy proteínov zvýšením počtu ribozómov umožňuje bunkám nahradiť funkčné poškodenie alebo stratu enzýmov či štruktúrnych proteínov. To vedie k rýchlejšej normalizácii metabolizmu hepatocytov a integrity membrány. Rýchlosť regenerácie je vyššia, ak stimulus poškodenia pečene pochádza z hepatotoxínov. Parciálna hepatektómia sa tiež ukázala ako efektívny stimulus v tomto kontexte [40, 12].

Normalizácia metabolizmu buniek pečene

Toxicko-metabolické poškodenie pečene vzniká z viacerých príčin (chronické požívanie alkoholu, diabetes mellitus, nesprávna výživa, intoxikácia, chronické ochorenia tráviaceho traktu a pod.). Histopatologickou indíciou škôd takejto genézy je ukladanie tuku v pečeni. To je výsledkom porúch v metabolizme tukov

alebo porúch v ich transporte z pečene, do pečene, alebo vnútri pečene. V experimentálnych prácach aj v niektorých štúdiách sa zistilo, že silymarín je schopný ovplyvniť výkyvy v metabolizme tukov, stupeň stukovatenia orgánu, ako aj hladinu triacylglycerolov a cholesterolu [34, 48, 49]. Mikroskopické štúdie ukázali, že silymarín má jednak **nekrotropný účinok** tým, že zabraňuje hydropickej degenerácii hepatocytov, a jednak **lipotropný účinok** tým, že znižuje patologické stukovatenie pečene.

Je preukázané, že silymarín je schopný **normalizovať stratu ribozómov a glykogénu** v toxicko-metabolicky ťažko poškodených pečenej buniek. Normalizácia bunkovej štruktúry čo do kvality a kvantity znamená návrat k jej normálnej vitalite. To platí zvlášť o ribozómoch, lebo práve tie sú miestom biosyntézy proteínov, ktorých intenzita a integrita rozhoduje o živote a smrti bunky [40, 52].

c) Antifibrotické účinky

V experimentálnych prácach pri sekundárnej biliárnej fibróze u zvierat (indukovanej obliteráciou žlčových ciest) sa

Tab 1. Miesta celulórneho pôsobenia a mechanizmus účinku silymarínu.

1. Protekcia biologickej membrány pred poškodením	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibícia vychytávania toxínov • Stabilizácia biologických membrán <ul style="list-style-type: none"> - efekt na metabolizmus fosfolipidov - biochemická interakcia s membránami - redukcia enzýmovej indukcie - inhibícia fosfodiesterázy
2. Redukcia potrieb celulórných detoxifikačných mechanizmov	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulácia superoxidodismutázy (SOD) • Udržiavanie, resp. zlepšenie hepatocytového poolu glutatiónu (GSH)
3. Antioxidačný účinok	<ul style="list-style-type: none"> • Interakcia s voľnými kyslíkovými radikálmi (scavenger efekt) • Redukcia peroxidácie lipidov <ul style="list-style-type: none"> - inhibícia lipoxygenázy - redukcia malondialdehydu - redukcia konzumpcie glutatiónu
4. Inhibícia fibrózy	
5. Zvýšenie biosyntézy proteínov	<ul style="list-style-type: none"> • Akcelerácia delenia buniek • Zlepšenie parenchýmovej regenerácie
6. Inhibícia syntézy cholesterolu	<ul style="list-style-type: none"> - redukcia mikrozosomálnej hydroxyl-metylglutaryl (HMG)-CoA- reduktázy
7. Možný účinok na imunomoduláciu	
8. Ďalšie účinky	

potvrdilo, že silibinin má **antifibrotický efekt**, pričom dispozícia kolagénu sa spomaľuje o viac než 50 % [16, 4]. Najnovšie výsledky ukázali, že silibinin inhibuje **aktivitu lipooxygenázy** a tým aj **syntézu zápalových agensov**. Zápal a nekróza sú najdôležitejšie faktory zvýšenej syntézy kolagénu, ako aj následnej fibrózy a cirhózy. Popri antiflogistickom účinku silymarínu a silibininu na modeli fibrózy u potkana sa usudzuje aj na priamu antifibrotickú aktivitu v súvislosti s pôsobením na ITO bunky a ich transformáciu na myofibroblasty [16, 4, 56].

Z ďalších účinkov silymarínu sa v poslednom období zdôrazňuje najmä:

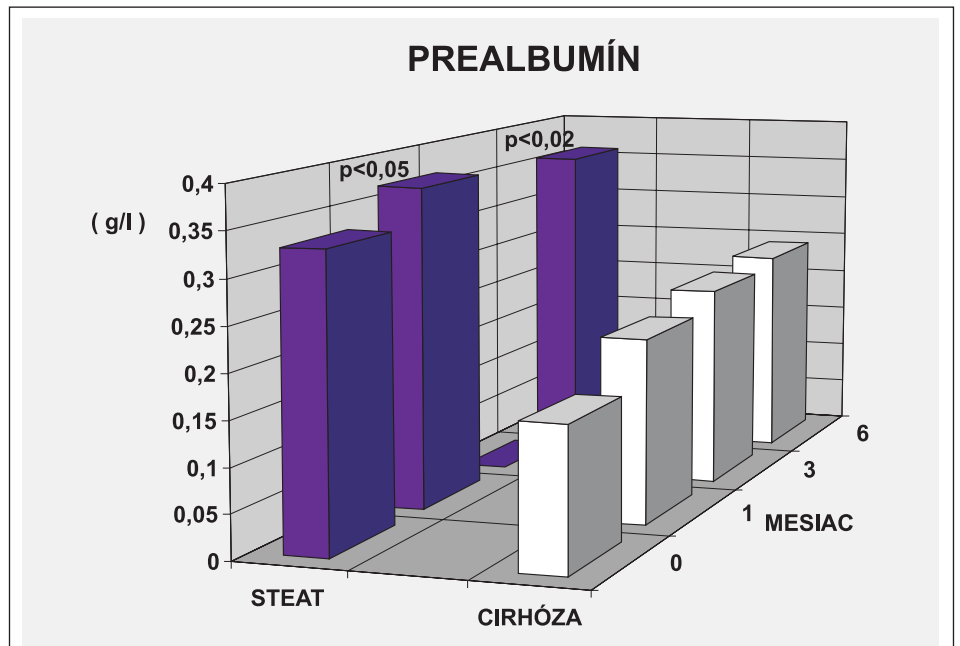
inhibícia produkcie prostaglandínov, protizápalový efekt, ovplyvnenie produkcie leukotriénov, tumor necrosis faktora alfa, ochrana pred radiačným poškodením, ako aj určitý antikancerogénny efekt (inhibícia rastu nádorových buniek in vitro a v mnohých klinických štúdiách, ďalej zníženie syntézy DNA v nádorových bunkách) a pod. [3, 25].

KLINICKÉ SKÚSENOSTI

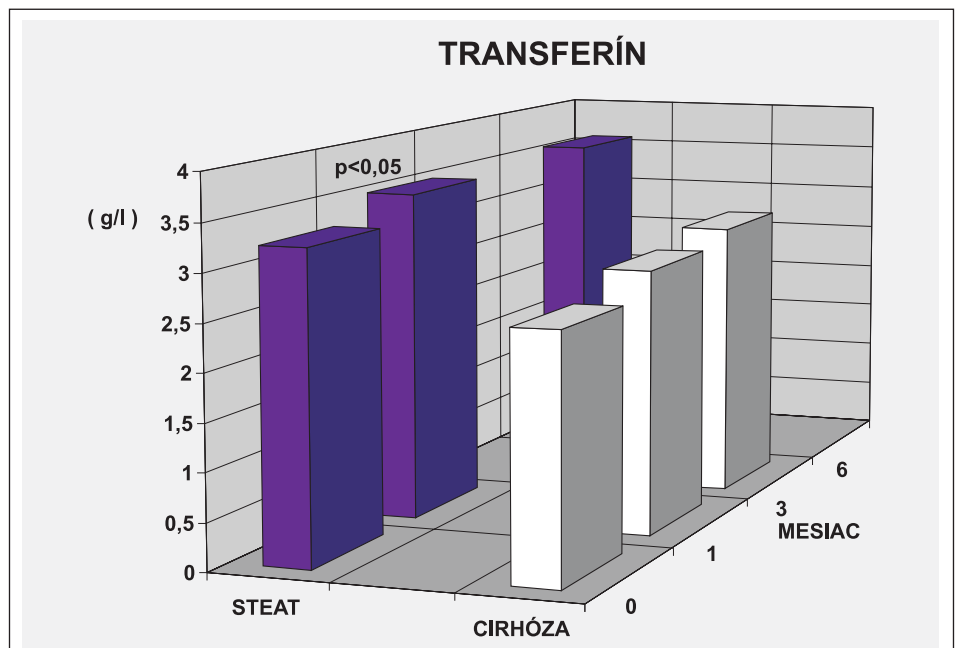
Terapeutickú účinnosť silymarínu pri ochoreniach pečene objavili na podklade experimentálnych zistení, prezentovaných od r. 1969. Od tej doby silymarín registrovali vo viac ako 100 krajinách. Jeho terapeutickú účinnosť demonštrovali vo viac ako 120 klinických štúdiách, zahŕňujúcich množstvo kontrolovaných klinických štúdií [27, 46]. Posúdenie terapeutickú účinnosti silymarínu sa opakovane prezentovalo u pacientov s toxickým poškodením pečene, chronickými zápalovými ochoreniami pečene, ako aj cirhózou pečene [7, 28].

Pri **poškodení pečene alkoholom, liekmi, ako aj inými chemickými látkami** sa hepatoprotektívny účinok silymarínu demonštroval v početných štúdiách [12, 23, 44]. Toxicko-metabolické poškodenie pečene bolo predmetom sledovania účinku silymarínu u viacerých autorov [11, 15, 53].

Podobne sa hepatoprotektívny účinok pozoroval pri **chronických zápalových ochoreniach pečene** v mnohých klinických prácach v súvislosti s mechanizmom účinku silymarínu (tab. 1). Pri **cirhóze pečene** sa zvlášť sledoval vplyv silymarínu v dávke 420 mg denne na cirhózu pečene spôsobenú alkoholom, ako aj na cirhózu na podklade iných príčin [21, 35]. V dlhobehnej dvojitej slepej štúdií sa zistilo pri užívaní silymarínu percentuálne zvýšenie



Obr. 1.

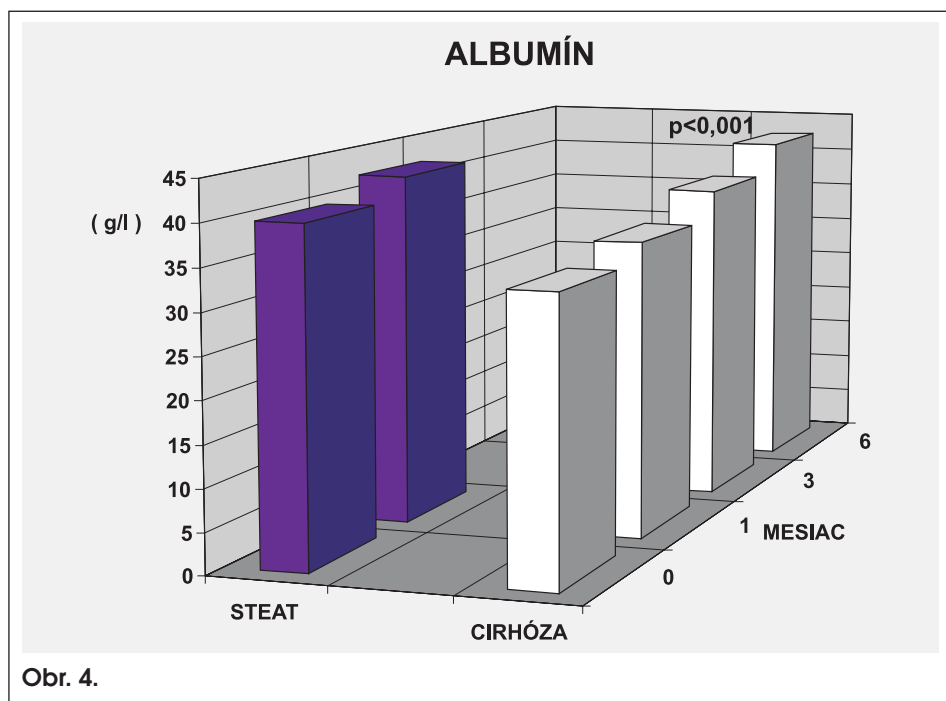
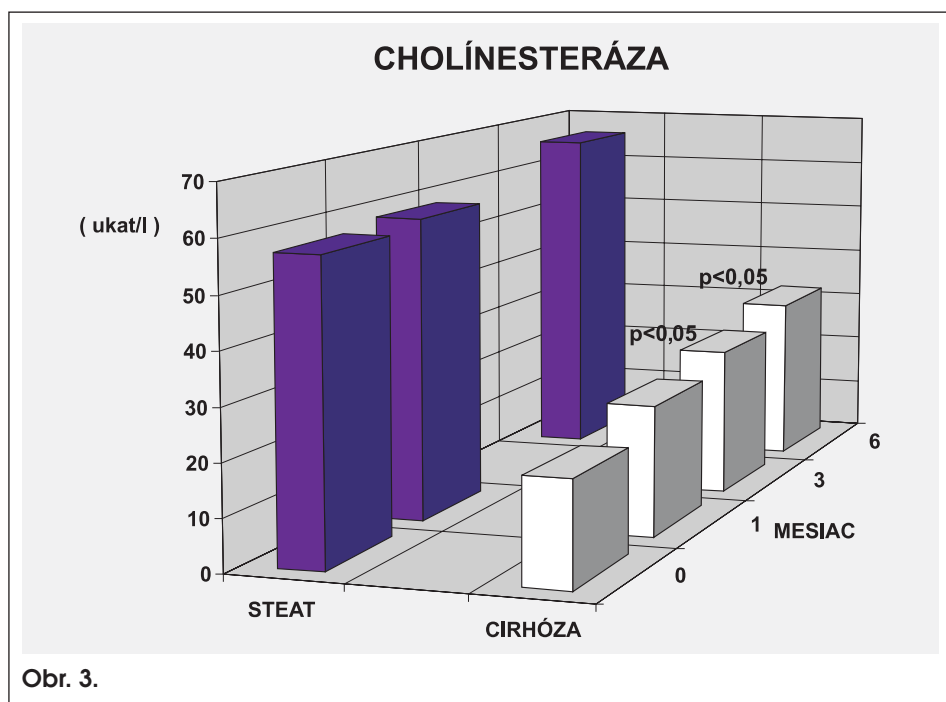


Obr. 2.

prežívania v porovnaní s placebom, najlepšie vo včasnom štádiu cirhózy pečene. Sledovala sa skupina pacientov s alkoholovou aj nealkoholovou cirhózou [24, 10, 37]. Zlepšenie sa pozorovalo na hodnotách aminotransferáz, GMT, hladine prokolagénu III, proliferácii lymfocytov, parametroch peroxidácie lipidov, histologickej aktivite ochorenia, ako aj na prežívaní pacientov [10]. V štúdií pacientov s **cirhózou pečene** a súčasne s **diabetom melli-**

tom 2. typu silymarín v dávke 600 mg denne viedol k zníženiu peroxidácie bunkových membrán, k zlepšeniu v endogénnej produkcii inzulínu a spotrebe exogénneho inzulínu [54].

Podobne úspešné použitie silymarínu pri **akútnej hepatitíde** sa demonštrovalo vo viacerých prácach [13, 14]. Pri akútnej vírusovej hepatitíde podávanie silymarínu v dávke 420 mg denne v porovnaní s placebom viedlo k signifikantnému zníženiu



bilirubínu, AST, urýchleniu nadobudnutia protektívneho titra protilátok, pocitu rýchlejšieho uzdravovania a umožnilo skoršie prepustenie pacientov z nemocnice [36, 31]. Pri hepatitíde C dochádzalo k signifikantnému zmierneniu niektorých subjektívnych ťažkostí (únavový syndróm, hepatický syndróm a pod.) [50]. Pozitívny efekt silymarínu je dokázaný aj u pacientov s **chronickou hepatitídou** [5]. Pri **poškodení alkoholom** sa taktiež dokázal pozitívny

vplyv silymarínu v štúdiu na paviánoch, ako aj u ľudí [27, 9, 17, 28]. Priebeh ochorenia so znížením mortality pacientov pri otrave, ktorej pôvodcom je **ammanita phalloides**, a aplikácii silymarínu v dávke 28–40 mg/kg i.v. je opísaný vo viac ako 300 prípadoch [8, 18, 55].

Pri použití **iných hepatotoxických látok** tak v experimente (paracetamol, fenylhydrazín, olovo, CCl₄, tálium, cisplatina a iné chemoterapeutiká), ako aj klinike

(antiepileptiká, fenotiazínové deriváty, butyrofenóny, rôzne chemoterapeutiká, inhalačné narkotiká atď.) sa podobne dokázal pozitívny vplyv silymarínu [6, 46, 52].

V experimentálnom modeli **sekundárnej biliárnej fibrózy** sa preukázal pozitívny účinok silymarínu na akumuláciu kolagénu v pečeni potkanov [4], avšak v humánnej, krátkotrvajúcej štúdiu u pacientov s **primárnou biliárnou cirhózou**, neodpovedajúcich na liečbu ursodeoxycholovou kyselinou, nebol dôkaz jeho účinku jednoznačne preukázaný [1].

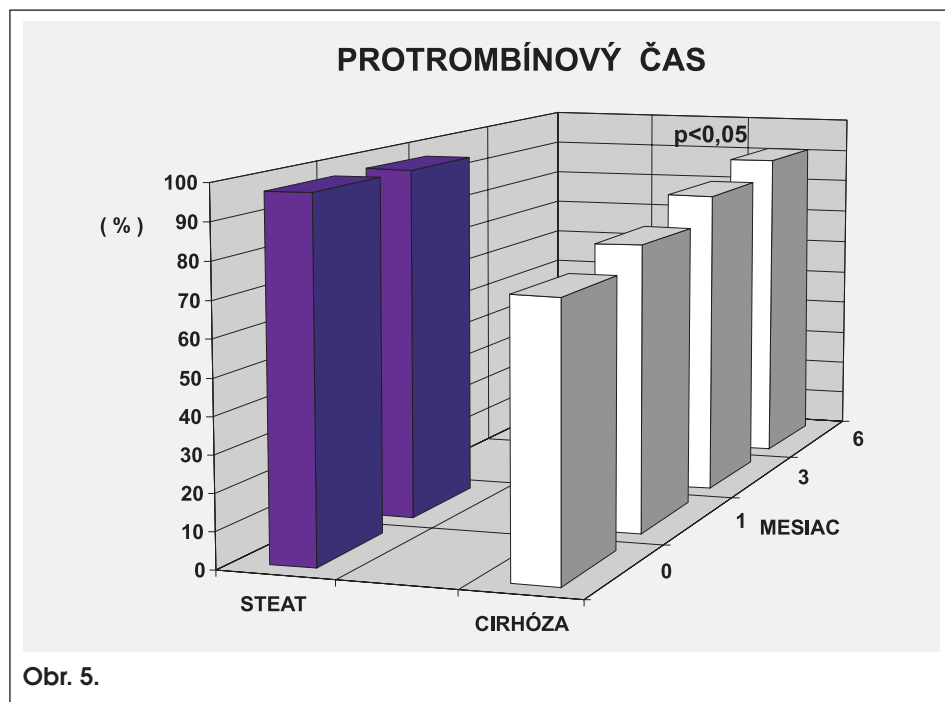
Pri rôznych iných ochoreniach pečene bez rozdielu etiológie silymarín zlepšil celkový pocit zdravia a biochemické parametre (ALT, AST, GMT) častejšie než placebo s určitým pozitívnym dopadom na kvalitu života, aptabilitu, psychologickú morbiditu a pod. [13].

Silymarín po vstrebaní z tráviacej trubice rýchlo preniká do žlče, kde jeho koncentrácia dosahuje maximum asi za hodinu po podaní. Predĺžené trvanie hepatoprotektívneho účinku sa pripisuje enterohepatálnemu obehu silymarínu. Najväčšia časť podanej dávky silymarínu sa vylučuje stolicou.

Silymarín je indikovaný pri všetkých formách zápalu pečene, toxicko-metabolických pečenných léziách, pri ochrane pečene pred hepatotoxickými látkami (tuberkulostatiká, antibiotiká a pod). Vedľajšie účinky sú minimálne, niekedy ľahká dyspepsia, ojedinele kožné reakcie.

Silymarín je fytofarmakum, pri používaní ktorého sa v žiadnej z početných publikovaných klinických štúdií neopisujú významnejšie vedľajšie účinky. Ide o látku s dobrou tolerabilitou, nepozorovali sa interakcie s inými liekmi ani inkompatibilita. Kontraindikácie použitia silymarínu nie sú známe. Trvanie liečby silymarínom závisí od priebehu ochorenia v jednotlivých prípadoch. V súčasnosti nie sú známe príčiny pre prerušenie pokračujúcej liečby aj niekoľko rokov.

Existujú viaceré prípravky obsahujúce účinnú látku silymarín. Medzi liečivá so silným hepatoprotektívnym účinkom obsahujúce silymarín patrí fytofarmakum **LAGOSA** drg. Jedno dražé obsahuje 150 mg silymarínu (väčšie množstvo účinnej látky v porovnaní s ostatnými preparátmi), čo umožňuje výhodné dávkovanie 2 dražé denne. Ide o suchý extrakt z plodu pestreca mariánskeho, ktorý zlepšuje funkciu pečenných buniek a napomáha obnovenie ich činnosti po rôznom poškodení. Dobré sa vstrebáva



z gastrointestinálneho traktu, vylučuje sa prevažne žľou. 240 mg účinnej zložky odpovedá 150 mg silymarínu.

Liečba silymarínom je indikovaná pri:

- ▶ poškodení pečene alkoholom
- ▶ poškodení pečene pri užívaní hepatotoxických liekov
- ▶ poškodení pečene pri otrave hubami
- ▶ poškodení pečene chemickými a jedovatými látkami
- ▶ chronických zápalových ochoreniach pečene
- ▶ cirhóze pečene, fibróze pečene a pod.

ZÁVER

Farmakologické a klinické výskumy dovolili už v minulosti usudzovať na antihepatotoxický efekt silymarínu. Silymarín má protektívny, reparatívny a stabilizačný účinok na pečňové bunky a priaznivo ovplyvňuje metabolickú, detoxikačnú a syntetizujúcu funkciu pečene. Predstavuje teda priamu ochranu pečňovej bunky vďaka svojmu účinku na membrány. Tým umožňuje špecifické preventívne a liečebné ovplyvnenie pečňovej bunky. Silymarín všeobecne udržiava a podporuje bunkový metabolizmus a tým i komplexnú ochranu funkcie pečene.

Literatúra

1. Angulo P et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 32: 897-900.
2. Berkson MM. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), Silymarin, and selenium. Three case histories. *Med Klin* 1994; 94(Suppl 1): 58-59.

3. Bhatia N et al. Inhibition of carcinoma cell growth and DNA synthesis by silybinin, an active constituent in milk thistle: comparison with silymarin. *Cancer Letters* 1999; 147: 77-84.
4. Boigk G et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *millennium. Hepatology* 1997; 26: 643-649.
5. Buzzelli G et al. A pilot study on the liver protective effect of silybinin phosphatidylcholine complex (1dB1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 456-460.
6. Carrescia O, Benelli L, Saraceni F et al. Silymarin in the Prevention of Hepatic Damage by Psychopharmacologic Drugs. *Experimental Premises and Clinical Evaluations. Clin Ter* 1980; 95: 157.
7. Fajbiková T, Drahošová J, Kupčová V et al. Vplyv Flavobionu (SPOFA) na niektoré zložky imunitného systému. *Farmakoterapeutické zprávy SPOFA* 1987; 33: 141-150.
8. Faulstich H, Jahn W, Wieland T. Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 452-454.
9. Fehér J. Pathophysiology of alcoholic liver disease. *Progress in Hepato-Pharmacology* 1995; 1: 236-242.
10. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H et al. Randomised controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105-113.
11. Fintelmann V, Albert A. Dúkaz terapeutické účinnosti Legalonu pri toxických onemocnených jater v dvojitým slepém pokusu. *Therapie Woche* 1980; 35: 3-7.
12. Flora K, Hahn M, Rosen M, Benner K. Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 139-143.
13. Gagliardi B et al. Results of double blind study on effect of Silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out in two medical centers. *Med Clin* 1978; 73: 1060-1065.
14. Giese LA. Milk thistle and the treatment of hepatitis. *Gastroenterol Nurs* 2001; 24: 95-97.
15. Gundermann KJ, Kuntz E. Therapy of alcohol and drug-induced liver disease by plant-derived drugs. *Progress in Hepato-Pharmacology* 1999; 4: 49-58.
16. Held C. Therapie toxischer Hepatopathien - Merleindistel verringert Fibroaktivität. *Therapiewoche* 1993; 43: 2002-2006.
17. Held C, Krueger B. Diagnostics and therapy of alcoholic liver disease. *Progress in Hepato-Pharmacology* 1995; 1: 243-247.
18. Hruby K, Fuhrmann M, Csomas G, Thaler H. Pharmacotherapy of *Ammanita phalloides* poisoning with silybin. *Wien Klin Wschr* 1983; 95: 3-9.
19. Katiyar S. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects. *Int J Oncol* 2005; 26: 169-176.
20. Kropacova K, Misurova E, Hakova H. Protective and Therapeutic Effect of Silymarin on the Development of Latent Liver Damage. *Radiats Biol Radioecol* 1998; 38: 411.
21. Kupčová V, Turecký L, Holomář J et al. Terapeutický efekt silymarínu u pacientov s cirhózou pečene. *Čas Lék Čes* 1987; 126: 45.
22. Kupčová V, Turecký L, Synak R, Glasa J. Bielkoviny krvného séra u pacientov s chronickými ochoreniami pečene a liečba Flavobionom. II. Ukazovatele proteosyntetickej funkcie pečene. *Čs Gastroent Výž* 1989; 43: 3-12.
23. Kupčová V, Turecký L, Uličná O et al. Serum proteins in patient with alcoholic cirrhosis and steatosis and silymarin treatment. X. International Congress of Liver Diseases, Basel, October 1995. In: *Acute and Chronic Liver*

Diseases: Molecular Biology and Clinics. Basel 1995: 252.

24. Kupčová V, Turecký L, Uličná O et al. Serum proteins in patients with alcoholic cirrhosis and steatosis and silymarin treatment. *International Congress of liver diseases, Basel, October 1996. In: Acute and Chronic liver diseases, Molecular Biology and Clinics. Basel 1996: 239.*
25. Ladas EJ et al. Milk thistle: is there a role for its use as an adjunct therapy in patients with cancer? *J Altern Complement Med* 2003; 9: 411-416.
26. Levy C, et al. Use of herbal supplements for chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 947-956.
27. Lieber CS et al. Animal models of ethanol toxicity. In: *Methods in enzymology: Oxygen radicals in biological systems*. Parl C. Orlando. Academic Press Inc 1994: 585-594.
28. Lieber CS. New Concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 60-65.
29. Luper S. A review of plants used in treatment of liver disease: Part 1. *Altern Ther Rev* 1998; 3: 410-421.
30. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: Part 1. *Altern Med Rev* 1998; 3: 6.
31. Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. Zur wirkung von Silymarin bei der Behandlung der akuten Virushepatitis. *Med Klin* 1978; 73: 1060-1065.
32. Montaini I, Castigli F, Arienti G et al. The effect of Silybin on liver phospholipids synthesis in the rat in vivo. *II. Farmace Ed Sci* 1977; 32: 141-146.
33. Morazzoni P et al. Silybum marianum. *Fytoterapia* 1995; 66: 3.
34. Nassuato G, Iemmolo RM, Strozabosco M et al. Effect of Silybinin on biliary lipid composition. *Experimental and clinical study. J Hepatol* 1991; 12: 290-295.
35. Parés A et al. Effect of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of controlled, double blind, randomized and multicentre trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615-621.
36. Plomteux G, Albert A, Heusghem C. Hepatoprotector action of Silymarin in human acute viral hepatitis. *IRCS J Med Sci* 1977; 5: 259.
37. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/ or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD003620.
38. Saliou C, Rihn B, Cillard J et al. Selective inhibition of NF-kappaB activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways. *Febs Lett* 1998; 440: 1-2.
39. Saller R et al. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035-2036.
40. Salimi HA, Sarra S. Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 517-521.
41. Samigullina LI, Lazareva DN. New prospects of using milk thistle (Silybum marianum) preparations. *Eksp Klin Farmakol* 2004; 67: 77-80.
42. Schuppan D et al. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for new millennium. *Hepatology* 1999; 30: 1099-1104.
43. Schuppan D et al. Silymarin: What is the name...? An appeal for change of editorial policy (reply). *Hepatology* 2000; 32: 443-444.
44. Schuppan D, Hah EG. Clinical studies with silymarin: Fibrosis progression in the end point. *Hepatology* 2001; 33: 483-484.
45. Seef LB et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 34: 595-603.
46. Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med Hung* 1988; 45: 259-266.
47. Šimánek V et al. Silymarin: What is the name...? An appeal for the change of editorial policy. *Hepatology* 2000; 32: 442-443.
48. Škofтова N, Krečman, V. Silymarin as a potential hypocholesterolemic drug. *Physiol Res* 1998; 47: 1-7.
49. Škoftova N, Krečman, V. Dietary silymarin improves removal of low density lipoproteins by the perfused rat liver. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1998; 141: 39-40.
50. Tanamly MD et al. Randomized, double-blinded trial evaluating silymarin for Chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 752-759.
51. Turecký L, Kupčová V, Synak R, Glasa J. Bielkoviny krvného séra u pacientov s chronickými ochoreniami pečene a liečba Flavobionom. I. Proteíny akútnej fázy. *Čs Gastroent Výž* 1988; 42: 424-429.
52. Uličná O, Batora I, Kubalová V, Brixová E. Vplyv silymarínu na glukoneogézu v pečeni potkanov pri poškodení fosfometom. *Bratisl Lek Listy* 1988; 89: 678-682.
53. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001; 15: 465-489.
54. Velussi M 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; 26: 871-879.
55. Vogel G, Tuchweber B, Trost W et al. Protection by Silybin against *Amanita phalloides* intoxication in Beagles. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 73: 355.
56. Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 665-672.

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.

III. Interná klinika LFUK,
FNŠP akademika L. Dénera, Bratislava