

# MITI IN RESNICE O DETOKSIFIKACIJI JETER Z ZDRAVILNIMI RASTLINAMI IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI

## MYTHS AND TRUTHS ABOUT DETOXIFICATION OF LIVER WITH MEDICINAL PLANTS AND FOOD SUPPLEMENTS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

UL, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Detoksifikacija oz. razstrupljanje telesa je privlačna obljuba, ki pritegne mnoge ljudi. S to obljubo se oglašujejo mnogi izdelki, predvsem prehranska dopolnila, ki vsebujejo zdravilne rastline. Razstrupljanje telesa se v zadnjem času največkrat oglašuje kot razstrupljanje jeter. Včasih je bila pri-

## POVZETEK

Detoksifikacija jeter je za ljudi zelo vabljiva obljuba, s katero se oglašujejo mnogi izdelki, predvsem prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami. Prehranska dopolnila so izdelki, pri katerih v Evropski uniji še vedno velja prehodno obdobje, zato se smejo uporabljati nekatere zdravstvene trditve, ki niso znanstveno ustrezno dokazane. Raziskovanje detoksifikacijskih učinkov ni enostavno, saj je učinek slabo definiran. Prav tako ni jasno definirana ciljna skupina ljudi za te izdelke. Evropska agencija za varnost hrane je od držav članic prejela predloge za 26 sestavin (predvsem zdravilnih rastlin) za odobritev zdravstvene trditve v zvezi z detoksifikacijo jeter, vendar še nobene ni odobrila. Še največ raziskav je opravljenih s pegastim badljem, ki pa po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne. V monografiji o pegastem badlju, ki jo bo EMA v kratkem objavila, tako najverjetneje ne bo nobene indikacije v zvezi z zaščito jeter oz. detoksifikacijo.

## KLJUČNE BESEDE:

Detoksifikacija, jeter, prehranska dopolnila, zdravila rastlinskega izvora, pegasti badelj

## ABSTRACT

Detoxification of liver is very tempting promise used to advertise many products, particularly food supplements containing medicinal plants. Legislation on health claims in European Union is still in transitional period and enables the use of some health claims that are not scientifically well established. Exploring the effects of detoxification is not easy, because the effect is not well-defined. It is also unclear who the target population is. The European Food Safety Authority received from the Member States proposals for 26 ingredients (especially medicinal plants) for the approval of health claims in relation to the detoxification of the liver, but none was yet approved. Most research was conducted with milk thistle, but according to the assessment by the European Medicines Agency (EMA) it is not sufficient. The monograph on milk thistle that will be published shortly, will probably not include any indications concerning the protection of the liver or detoxification.

## KEY WORDS:

*detoxification of liver, food supplements, herbal medicinal products, milk thistle*





**Preglednica 1:** Seznam rastlin, ki za katere so države članice EU predlagale zdravstvene trditve v skladu s členom 13/2 Direktive o trditvah na živilih v zvezi z detoksifikacijo jeter in so (bile) v presoji pri Evropski agenciji za varnost prehrane.

**Table 1:** The list of plants, which are (were) evaluated for health claims connected to the detoxification of liver, based on the EU member states suggestions in line with the Article 13/2 of the Directive on claims on food.

Rastlina	Predlagana trditev	Št. vloge:	Izid presoje
Artičoka ( <i>Cynara scolymus</i> )	Podpira detoksifikacijo, ohranja zdrava jetra	4303	V pričakovanju odločitve
Koruza ( <i>Zea mays</i> )	Dobro deluje na prebavo in stimulira telesne razstrupljevalne procese	2504	Zavrnjeno zaradi premalo specifične trditve.
Klorela ( <i>Chlorella pyrenoidosa</i> )	Pomaga izločati težke kovine iz telesa. Dobro deluje na žolčnik, jetra in letvice (organe katerih funkcija je razstrupljanje telesa). Stimulira razstrupljanje telesa.	2415	V pričakovanju odločitve
Zelen plod kave ( <i>Coffea arabica</i> )	Podpira detoksifikacijsko delovanje. Podpira delovanje ledvic in jeter. Lahko pomaga pri procesu razstrupljanja. Pospesuje izločanje urina.	1232	Zavrnjeno zaradi pomanjkanja dokazov o koristi povečane diureze za detoksifikacijo.
Kalčki rži ( <i>Secale cereale</i> )	Pomaga ščititi jetrne celice	4479	V pričakovanju odločitve
List rožmarina ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )	Zmanjšuje toksičnost nekaterih snovi na jetrne celice	4475	V pričakovanju odločitve
Popki navadnega gabra ( <i>Carpinus betulus</i> )	Pomaga obnovljati jetrno tkivo	4374	V pričakovanju odločitve
Lubje varune ( <i>Crataeva nurvala</i> )	Prispeva k razstrupljevalnemu potencialu jeter	4393	V pričakovanju odločitve
Vejicata bergenija ( <i>Bergenia ciliata</i> )		4364	V pričakovanju odločitve
Plazeči skrečnik ( <i>Ajuga reptans</i> )		4348	V pričakovanju odločitve
Listi konjske grive ( <i>Eupatorium cannabinum</i> )	Ščiti jetrne celice pred strupenimi snovmi	4318	V pričakovanju odločitve
Sterilni zeleni poganjki njivske preslice ( <i>Equisetum arvense</i> )		4316	V pričakovanju odločitve
Steblo rastline guduči ( <i>Tinospora cordifolia</i> )	Pomaga ohranjati obnovitveno sposobnost jeter. Ščiti jetrne celice pred strupenimi snovmi.	4173	V pričakovanju odločitve
Plod pegastega badlja ( <i>Sylibum marianum</i> )	Prispeva k razstrupljevalnemu potencialu jeter. Pomaga ščititi jetra, kar poveča telesno prečiščevanje.	4141, 3821	V pričakovanju odločitve
Navadna tamariša ( <i>Tamarix gallica</i> )	Deluje hepatoprotektivno, pomaga vzdrževati zdravo delovanje jeter, podpira prebavo in čiščenje telesa.	3604	V pričakovanju odločitve
Kitajska rabarbara ( <i>Rheum officinale</i> )		3546	V pričakovanju odločitve



Rastlina	Predlagana trditev	Št. vloge:	Izid presoje
Ameriška kozja češnja ( <i>Rhamnus purshiana</i> )	Deluje hepatoprotektivno, pomaga vzdrževati zdravo delovanje jeter, podpira prebavo in čiščenje telesa.	3538	V pričakovanju odločitve
Propolis		3527	V pričakovanju odločitve
Ozkolistni trpotec ( <i>Plantago lanceolata</i> )		3513	V pričakovanju odločitve
Pikroriza ( <i>Picrorhiza kurroa</i> )		3496	V pričakovanju odločitve
Majaron ( <i>Origanum majorana</i> )		3473	V pričakovanju odločitve
Jiaogulan ( <i>Gynostemma pentaphyllum</i> )		3379	V pričakovanju odločitve
Arnika ( <i>Arnica montana</i> )		3238	V pričakovanju odločitve
Zdravilni gozdni koren ( <i>Angelica archangelica</i> )		3226	V pričakovanju odločitve
Justicija ( <i>Andrographis paniculata</i> )		3222	V pričakovanju odločitve
N-acetil-L-cystein	Povečevanje koncentracij glutationa s cisteinom podpira razstrupljevalno funkcijo jeter	1745	Zavrnjeno zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi hranila z učinkom

### 3 PRESOJE EVROPSKE AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Evropska agencija za zdravila (EMA) oziroma njen Odbor za zdravila rastlinskega izvora (Herbal medicinal product committee – HMPC), pripravlja v skladu s svojimi pooblastili iz Evropske direktive o zdravilih (2001/83/EC, člen 16h(3)) monografije, v katerih za posamezno zdravilno rastlino oz. drogo ugotovi, ali so podatki iz znanstvenih raziskav in tradicionalne rabe ustrezni za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo (Well established use – WEU) ali kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (Traditional use – TU).

Odbor je do sedaj pripravil že približno 200 monografij vendar pa pri nobeni od teh ni nobene indikacije v zvezi z poškodbami jeter zaradi strupov ali v zvezi z razstrupljanjem jeter. Julija 2015 je Odbor objavil osnutek monografije za plod pegastega badlja (4), v katerem je navedena indikacija »za podporno zdravljenje jetrnih bolezni pri alkoholikih«. Pri sprejemanju končne verzije monografije, je Odbor še

bolj kritično pregledal razpoložljive raziskave, in se odločil, da za pegasti badelj ne odobri nobene WEU indikacije.

### 4 ZNANSTVENE RAZISKAVE

#### Pegasti badelj

Izmed rastlin, ki se uporabljajo za razstrupljanje jeter, so največ raziskav opravili s pegastim badljem. Pegasti badelj (*Silybum marianum*, sinonim *Carduus marianus*) je rastlina iz družine nebinovk (Asteraceae). Nekoč so jo v Evropi množično gojili kot vsestransko uporabno zelenjavo. Liste, s katerih so odstranili bodice, so uživali v obliki solate ali prikuhe (podobno kot špinačo), socvetja so uživali na podoben način kot artičoko (ki prav tako spada v družino nebinovke), iz praženih semen pa so pripravljali kavi podoben napitek (5). Pegasti badelj uporabljamo tudi v zdravilne namene že več kot 2000 let. Za zaščito jeter so ga uporabljali že stari Grki, rimski pisec iz prvega stoletja

našega štetja Plini starejši pa omenja, da je njegov sok odličen za »odvajanje žolča«.

Čeprav se podobne snovi nahajajo po celotni rastlini, se za zdravljenje uporabljajo le plodovi pegastega badlja (*Cardui mariae fructus*). Plodovi so podolgovati in rahlo sploščeni, dolgi 6-7 mm, široki 3 mm in debeli 1,5 mm. Od daleč spominjajo na plodove kumine, vendar nimajo nobenega posebnega vonja. Oblika plodov lahko koga zavede, da misli, da so to semena. V resnici se po eno seme nahaja v notranjosti vsakega plodu. Seme le težko opazimo, ker je zraslo z oplodjem. Plodovi pegastega badlja vsebujejo zmes treh podobnih flavonolignanov (silibin (= silibinin), silikristin in silidianin), ki jih s skupnim imenom imenujemo silimarin in so najbolj zaslužni za učinke pegastega badlja. V zrelih plodovih jih je 4 % do 6 %. Poleg njih je v badljevih plodovih še nekaj drugih flavonolignanov (dehidrosilibin, 3-dezoksosilikristin, deoksosilidianin (silimonin), siliandrin, silibinome, silihermin in neosilihermin), flavonoidi (apigenin) ter kar 16 % do 18 % maščobnega olja.

Silimarin je slabo topen v vodi, zato uporaba vodnih izvlečkov, kot je na primer čaj, ni primerna. Bolj učinkovita je uporaba standardiziranih suhih izvlečkov badlja pridobljenih z etilacetatom ali etanolom koncentracije nad 60 %. Najučinkovitejša je intravenska uporaba, pri čemer se zaradi slabe topnosti uporablja predzdravilo silibinin-C-2',3-dihidrogen sukcinat, dinatrijeva sol.

Mehanizem, po katerem pripravki z badljem učinkujejo, še ni povsem razjasnjen, domnevajo pa, da so vpleteni vsaj trije mehanizmi. Po prvem mehanizmu naj bi sestavine pegastega badlja stimulirale sintezo DNA, RNA in proteinov, ter tako posredno stimulirale tudi obnavljanje jetrnih celic (6). Po drugem mehanizmu naj bi silimarin vplival na lastnosti membrane jetrnih celic na tak način, da skozi ne bi mogli prehajati strupi. Po tretjem mehanizmu, naj bi silimarin lovil reaktivne radikale v jetrnih celicah in jetra tako ščitil pred nekontroliranimi oksidacijskimi procesi. Zaradi tega antioksidativnega delovanja naj bi se v jetrih tudi povečala koncentracija naravne zaščitne snovi – glutationa. Glutation celice uporabljajo pri odstranjevanju radikalov, reagira pa tudi z drugimi elektrofiličnimi vrstami, ki se znajdejo v jetrih in jih na ta način inaktivira.

Čeprav še ne vemo, na kakšen način deluje, pa je bila učinkovitost pegastega badlja raziskana v več kliničnih raziskavah. Če se omejimo samo na dvojno slepe in s placebom kontrolirane študije, je teh več kot 20. Raziskovali so vpliv pegastega badlja na različne poškodbe jeter: zaradi alkoholizma, zaradi neželenih učinkov zdravil,

zaradi zastrupitve z zeleno mušnico, zaradi virusne okužbe. Temeljit pregled raziskav je podan v nedavnem izvedenskem mnenju, ki je brezplačno dostopen na strani Evropske agencije za zdravila (7).

Zanimiva je uporaba pripravkov pegastega badlja pri zastrupitvah z zeleno mušnico (*Amanita phalloides*), vendar je raziskovanje tega učinka težavno. Težko namreč načrtujemo raziskavo, saj zastrupitve niso niti redne, niti zelo pogoste, pa tudi neetično bi bilo zaradi kontrole nekaterim zastrupljenecem odreči najboljše možno zdravljenje. S tega področja imamo zato bolj ali manj samo poročila o primerih in retrospektivne študije.

Po poročanju zdravnikov iz Neaplja (8) se je štiričlanski družini, ki so jo pripeljali k njim na zdravljenje zaradi zastrupitve z zeleno mušnico, stanje kljub standardni terapiji poslabševalo. Tretji dan po zastrupitvi so jim začeli dajati injekcije silimarina. Takrat se jim je zdravstveno stanje takoj začelo izboljševati. Vsi štirje so preživeli in so 13 dan lahko zapustili bolnico.

Zdravniki iz Dunajske klinike (9) poročajo, da so imeli v dveh letih po uvedbi terapije s pegastim badljem za zastrupljence z zeleno mušnico 18 primerov zastrupitve. Razen enega, ki je zaradi samomora zaužil izredno velike količine gobe, so vsi preživeli. Po izkušnjah iz preteklosti, zdravniki ugotavljajo, da je pegasti badelj bistveno izboljšal možnost preživetja zastrupljenec. Terapija je bila najuspešnejša, kadar so z njo začeli prej kot v 48 urah od zastrupitve, kar pa ni zmeraj lahko, saj se prvi znaki zastrupitve včasih pojavijo šele po več kot 12 urah. Kljub večjim zapletom so preživeli tudi tisti, ki so s terapijo začeli šele po 72 urah.

Švicarski zdravniki (10) so proučili kartoteke o 205 primerih zastrupitve v desetletnem obdobju. Umrlo je 22 % zastrupljenec, med otroci do 10 leta starosti pa je bila smrtnost kar 51 %. Delež umrlih ni bil odvisen od spola in od časa prihoda v bolnico. V povprečju so bili zastrupljeni deležni 8 različnih terapij, nekega pacienta pa so zdravili kar na 20 načinov. Skupno so v desetih letih uporabljali 30 različnih načinov zdravljenja, izmed katerih je bilo 8 načinov splošne podpore življenjskih funkcij (transfuzija krvi, itd), 7 načinov odstranjevanja strupa iz telesa (spiranje želodca, dializa, itd.) in 14 načinov zdravljenja z zdravili. S statistično analizo vseh teh podatkov so ugotovili, da so uspešne le tri terapije: penicilin, kisik pod zvišanim tlakom in silimarin.

Druge raziskave potrjujejo, da silimarin ščiti jetra tudi pred zastrupitvami z organskimi topili (npr. tetraklometan, toluen, ksilen). V tovarni, kjer so bili delavci izpostavljeni hlapom toluena in ksilena, so zdravstveno pregledali vseh

200 delavcev (11). Pri 49 so ugotovili okvare jeter (povišan AST in ALT). Od teh je 30 en mesec jemalo pripravek z badljem, ostali pa niso prejeli ničesar (kontrola). Po enem mesecu se pri kontrolni skupini stanje ni spremenilo, pri delavcih, ki so uporabljali badelj, pa so opazili signifikantno izboljšanje jetrnih testov, čeprav še ne na povsem normalne vrednosti.

Več raziskav je ugotovilo uporabnost pripravkov iz pegastega badlja tudi pri cirozi jeter (alkoholni in nealkoholni). Največja je bila opravljena na 874 bolnikih s fibrozo pri kronični jetrni bolezni, vendar študija ni bila dvojno slepa in kontrolirana (12). Bolniki so 3 mesece prejeli 420 mg silimarina dnevno in pri trem je prišlo do signifikantnega izboljšanja simptomov (pomanjkanje apetita, navzea) in tudi biokemijskih parametrov. Največja s placebom kontrolirana, dvojno slepa randomizirana raziskava pa je bila opravljena na 170 bolnikih, ki so 2 leti prejeli 420 mg silimarina dnevno oziroma placebo (13). Pri podskupini alkoholne ciroze je silimarin signifikantno izboljšal tako preživetje kot jetrne teste v primerjavi s placebom. Pri podskupini ne-alkoholne ciroze pa razlika ni bila signifikantna.

Pri virusnem hepatitisu je dal pegasti badelj v različnih kliničnih raziskavah različne rezultate. Pri mnogih učinka niso ugotovili. Pri nekaterih pa so ugotovili izboljšanje jetrnih testov in markerjev fibroze (14, 15), vendar pa v nobenem primeru niso ugotovili izboljšanja parametrov virusne okužbe (virusna RNA v serumu).

Pripravki iz pegastega badlja so v nekaj študijah pokazali zmanjšanje škode, ki jo na jetrih povzroči dolgotrajna uporaba nekaterih predvsem psihotropnih zdravil (npr. fenotiazinskega tipa kot je kloropromazin) (16, 17).

### Artičoka

Artičoka (*Cynara scolymus*) je sredozemska trajnica, pri kateri cvetne koške uporabljamo kot zelenjavo. V farmaciji uporabljamo liste (*Cynarae folium*), ki vsebujejo fenolne kisline (cinarin, klorogenska, kavna in 1,5-dikavna kislina), flavonoide (luteolin-7-glukozid (cinarozid), 7-rutinozid) ter grenke seskviterpenske laktone (cinaropikrin in groshemin). Vodne in etanolne izvlečke uporabljamo kot holeretike, holeretike, pri dispepsiji, hiperlipidemiji, v zadnjem času pa tudi za razstrupljanje jeter, kar je predmet tega prispevka. Kliničnih študij, ki bi ta učinek potrjevale, še ni. Hepatoprotektivni učinek pa so ugotovili v nekaj farmakoloških raziskavah. Vodni izvleček (4,5 : 1), narejen iz listov artičoke in liofiliziran, so dodali primarni kulturi podganjih hepatocitov, ki so jih izpostavili delovanju *t*-butilhidroperoksida (*t*-BHP). Če so dodali izvleček listov artičoke pred *t*-BHP oziroma

vzporedno s *t*-BHP, so preprečili lipidno peroksidacijo. Učinek je bil merljiv tudi v zelo nizkih odmerkih, celo do 0,001 mg/mL. Enak posušen vodni izvleček (4,5 : 1) so preizkušali tudi z uporabo pretočne citometrije človeških polimorfonuklearnih levkocitov in ugotovili zaščitni učinek proti nastanku radikalov, povzročenih s forbol-12-miristat-13-acetatom. Preprečitev nastankov reaktivnih radikalov so dosegli že s koncentracijo 0,23 µg/mL izvlečka. Cinarin je učinkovito zaščitil izolirane podganje hepatocite tudi pred poškodbami s CCl<sub>4</sub> (18, 19), kakor tudi hepatocite pri podganah *in vivo* (18)

### Izolirani rastlinski metaboliti

Obetavne farmakološke raziskave hepatoprotektivnega učinka so naredili tudi z naslednjimi izoliranimi rastlinskimi metaboliti: flavonoidi (luteolin, baikaloin, genistein, naringenin, kvercetin, rutin, epigalokatehingalat), terpeni (andrografolid, ginsenzoid, glicirizin, betulinka kislina), fenolne kisline (klorgenska, salvianolna), stilbeni (resveratrol), alkaloidi (berberin) ter na antrakinonih in kurkuminoidih (20, 21). Vendar pa z nobeno od teh snovi niso naredili ustrezne klinične raziskave.

## 5 SKLEP

Detoksifikacija jeter je priljubljena indikacija. Evropska agencija varnost hrane (EFSA) ni odobrila nobene tovrstne zdravstvene trditve za živila, več tovrstnih trditev pa je še v presoji in se v prehodnem obdobju lahko uporabljajo pod določenimi pogoji, kljub temu da niso znanstveno podprte. Še največ raziskav so opravili s pegastim badljem, vendar pa te raziskave po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne. V monografiji o pegastem badlju, ki jo bo EMA bo v kratkem objavila, tako najverjetneje ne bo nobene indikacije v zvezi z zaščito jeter oz. detoksifikacijo.

### ALI STE VEDELI?

- Da so jetra organ, ki v telesu opravlja najbolj raznovrstne naloge, poleg razgrajevanja strupeni snovi še iz krvi prevzemajo in v kri izločajo glukozo in maščobe; shranjujejo glikogen, sintetizirajo krvne proteine (npr. faktorje strjevanja krvi), tvorijo žolč,...

# 6 LITERATURA

1. Vilhelm-ov čaj za čiščenje krvi, Reklamni oglas, Slovenski narod (19.01.1873), letnik 6, številka 15.
2. Gaenski laboratorij goriške lekarne.  
<http://www.goriskalekarna.si/galenski-laboratorij-novagorica/izdelki-galenskega-laboratorija/%C4%8Daj-za-%C4%8Di%C5%A1%C4%8Denje-krvi-100-g>. Dostop: 18.4.2017
3. EFSA. Register of questions.  
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?1>, Dostop: 15.3.2017.
4. HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Draft European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. EMA/HMPC/294187/2013, 2015.
5. Štrukelj B, Slanc Može P. Prebavila. In: Kreft S, Kočevar Glavač N. (ur.): Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravnih rastlin, Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 333.
6. Kreft S. Nezamenljiv pri zdravljenju hepatitisa in ciroze jeter : pegasti badelj - *Sylbium marianum* L. Herbika 2001: 21-22.
7. HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Draft Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus, EMA/HMPC/294188/2013, 2016
8. Carducci R, Armellino MF, Volpe C, et al.: *Silbinin and acute poisoning with Amanita phalloides*. *Minerva Anestesiol* 1996; 62: 187-93.
9. Hruby K, Fuhrmann M, Csomos G, Thaler H : *Pharmacotherapy of Amanita phalloides poisoning using silybin*. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95: 225-31.
10. Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M: *Clinical death-cap (Amanita phalloides) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases*. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112: 1164-1177.
11. Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I: *Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents*. *Acta Med Hung* 1988; 45: 249-256.
12. Schuppan D, Strösser W, Burkard G, Walosek G. *Legalon® lessens fibrosing activity in patients with chronic liver diseases [Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen]*. *Z Allgemeinmed Med.* 1998; 74: 577-584.
13. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H et al. *Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver*. *J Hepatology* 1989; 9: 105-113.
14. Bares JM, Berger J, Nelson JE, et al. *Silybinin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C*. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 937-944.
15. Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, et al. *Effects of Silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C*. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 275-280.
16. Palasciano G, et al. *The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994, 55: 537-545.
17. Saba P, Galeone F, Salvadorini F, Guarguaglini M, Troyer C. *Effetti terapeutici della silimarina nelle epatopatie croniche indotte da psicofarmaci*. *Gaz Med It* 1976; 135: 236-251.
18. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. *Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from Cynara scolymus against CCl4 toxicity in isolated rat hepatocytes*. *J Nat Prod* 1987; 50: 612-617.
19. Adzet T, Camarasa J, Hernandez JS, Laguna JC. *Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from Cynara scolymus against CCl4-induced hepatotoxicity in rats*. *Acta Pharm Jugosl* 1987; 37:183-187.
20. Domitrović R, Potočnjak I. *A comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives*. *Arch Toxicol.* 2016; 90: 39-79.
21. Farghali H, Canová NK, Zakhari S. *Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms*. *Pharm Biol.* 2015; 53: 781-791.

