

**SILYMARIN В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

Д. Петрова и К. Чернев

Клиника по гастроентерология, КПВБ, МУ – София

**SILYMARIN IN THE CLINICAL PRACTICE**

D. Petrova and K. Tchernev

Clinic of Gastroenterology, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Лечебните свойства на екстрактите от бял трън (<i>Silybum marianum</i>) са известни от времето на Theophrastus (4-ти век преди новата ера). Основната биологичноактивна субстанция в тези екстракти е силимаринът. Silymarin е биофлавоноиден комплекс, включващ силибин, силидианин и силикрестин; 80% от биофлавоноидния комплекс са представени от силибин. Silymarin (Carsil – Софарма) повишава вътреклетъчния глутатион и предотвратява оксидативния стрес в хепатоцитите чрез намаляване на токсичните кислородни метаболити и азотния окис. Тези свойства се използват в клиничната практика за профилактика и лечение на медикаментозните чернодробни увреждания от ацетаминофен, дилантин, фенотиазин, халотан и метотрексат. Стандартизираният екстракт може да се използва ефективно като антидот, приложен във висока доза (3400 mg дневно), до 48-ия час от гъбно отравяне с <i>Amanita phalloides</i>. Чрез намаляване на оксидативния стрес Silymarin предотвратява прогресията на чернодробните увреждания, включително от алкохол, към чернодробна цироза. Silymarin намалява фиброобразуването в черния дроб чрез инхибиране на активността на звездовидните клетки и трансформирането им до миофибробласти, както и отлагането на колаген и ламинин в субендотелното пространство на синусоидите. Притежава изразен имуностимулиращ ефект чрез повишаване на лимфоцитната пролиферация и стимулиране на производството на INF-<math>\gamma</math>, IL-4 и IL-10. Стандартизираният екстракт (МК-001) <i>in vitro</i> потиска инфекцирането на чернодробни клетки от вируса на хепатит С. Пациенти с хепатит С, които приемат Silymarin, показват значително по-добра физическа, психическа и сексуална активност от останалите. Проучвания през последните години показват, че Silymarin може да се използва ефективно като адювантна терапия за предотвратяване на хепатотоксичния ефект от химиотерапията при онкологично болни. Приложен в по-високи дози, забавя нарастването на простатноспецифичния антиген при болни с рак на простатата след простатектомия и радиотерапия. Прилагането на Silymarin при болни със захарен диабет води до нормализиране на HbA(1)c, кръвната захар на гладно, общия холестерол, LDL и триглицеридите.</p> <p>Silymarin, фитотерапия, антиоксиданти, хепатопротекция</p> <p><i>Доц. Диана Петрова, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i></p>
<p><b>Summary:</b></p>	<p>The healing power of silymarin has been known since ancient times (Theophrastus; 4th century BC). Silymarin is extracted from the milk thistle (<i>Silybum marianum</i>). Eighty percent of the plant extract are represented by Silibinin. Silymarin prevents liver damage and helps maintain normal liver function, possibly due to its antioxidant and membrane-stabilizing properties. Silymarin (Carsil – Sopharma) increases intracellular glutathione and prevents the oxidative stress in hepatocytes by decreasing toxic superoxide radicals and nitric oxide production. This alleviates liver damage caused by hepatotoxins and prevents the progression of liver damage, including liver damage caused by alcohol consumption, into liver cirrhosis. Silymarin has been found to protect hepatocytes</p>

<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>against a number of hepatotoxic drugs, including acetaminophen, dilantin, phenothiazine, halothan, and methotrexate. It can be used effectively as an antidote if applied in high doses (3400 mg/daily) up to the 48<sup>th</sup> hour from mushroom poisoning with <i>Amanita phalloides</i>. Silymarin stops the fibrogenesis in the liver by inhibiting the activity of the stellate cells and their transformation into myofibroblasts as well as the deposition of collagen and laminin in the subendothelial space of the synosoids. Silymarin, overall, has a strong immunostimulatory effect by increasing lymphocyte proliferation and stimulating the production of INF-<math>\gamma</math>, IL-4, and IL-10. The standardized extract (MK-001) in vitro supresses the infection of liver cells with Hepatitis C Virus. Patients with hepatitis C who take silymarin are enjoying better physical, psychological and sexual activity than those who do not take silymarin. The protective effects of silymarin can be used in cancer patients as an adjunct to established therapies, to prevent or reduce chemotherapy as well as radiotherapy-induced toxicity. When applied in higher doses, silymarin also reduces the level of the prostate-specific antigen in patients with prostate cancer following prostatectomy and radiotherapy. Silymarin is effective in the treatment of diabetes mellitus as it normalizes HbA(1)c, fasting blood sugar levels, overall cholesterol, LDL, and triglycerides.</p> <p>silymarin, phytotherapy, antioxidants, hepatoprotection</p> <p><i>Assoc. Prof. Diana Petrova, M. D., Clinic of Gastroenterology, UMHAT "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia</i></p>
--	---

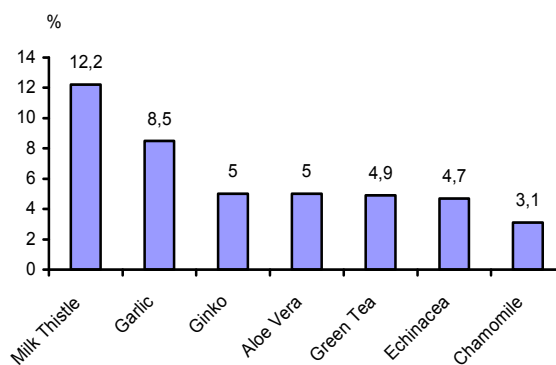
Silymarin (Carsil – Sopharma) е основната биологичноактивна субстанция на екстрактите от белия трън (Milk Thistle). Лечението със Silymarin се отнася към групата на т. нар. биологичнобазирана терапия. Към нея принадлежи и лечението с билки, хранителни добавки, витамини и аромати [13].

По данни на СЗО [29] интересът към биологичнобазираната терапия расте в целия свят. Например в Африка конвенционалното лечение се комбинира с фитопрепарати в 80% от случаите. На Американския континент най-голям интерес към фитолечението съществува в Канада и Чили. В Европа интересът към фитотерапията е най-висок в Германия.

Една от причините за нарастващия интерес към фитотерапията е разочарованието от традиционната медицина. Коментар от челната страница на вестник New York Times от 3 февруари, 2006, гласи: когато доверието в лекаря намалява, расте интересът към алтернативната медицина. Данни от същия вестник показват, че 12-40% от пациентите в хепатологичните клиници на САЩ използват силимарин. Употребата на силимарин от 1990 г. до 2004 г. в САЩ е нараснала с повече от 20%.

Китайско проучване в Хонконг при 362 болни с хроничен хепатит В показва, че 32% от пациентите се лекуват с фитопрепарати. Според 91% от тях това лечение е ефективно и безвредно, а 81% не смятат за необходимо да информират лекуващите си лекари за употребяваните от тях биологичнобазирани препарати [30]. Често из-

ползвани билки за лечение на чернодробни заболявания са лайка, ехинацея, зелен чай, алое вера, гинко билоба, чесън и екстракти на белия трън (Milk Thistle). От всички тези билки най-често употребявани са екстрактите на белия трън [21, 24] (фиг. 1).



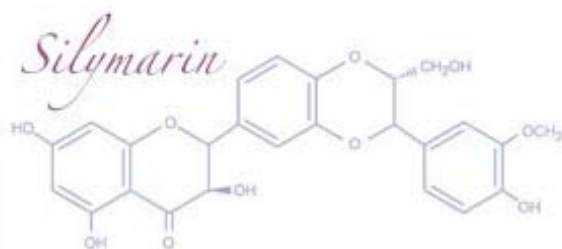
Фиг. 1. По-често използвани фитопрепарати при болни с хронични чернодробни увреждания (по [24])

Ботаническото име на белия трън е *Silybum marianum*. Негова родина е Средиземноморската част на Европа, където лечебните му свойства са известни повече от 2000 години. При колонизирането на Америка е пренесено там от Pickering [28]. *Silybum marianum* се използва за лечение на жлъчни и чернодробни заболявания от времето на Theophrastus (4-ти век пр.н.е.). За лечение могат да се използват всички части на растението. Най-често се използват сухите му плодове, където концентрацията на биологичноактивни субстанции е четири пъти по-висока [4].

Отношението на някои гастроентеролози към фитопрепаратите, и в частност към екстрактите на белия трън, е скептично. Скептицизмът произлиза от неясноти в чистотата и стандартизацията на екстрактите, фармакокинетиката, липсата на добре планирани и контролирани двойнослепи проучвания за оценка на ефекта от лечението, неясноти относно страничните им действия [11, 17, 22].

Тези проблеми по отношение на екстрактите на белия трън, включително и в България, са решени така: използва се само продукт, стандартизиран по съдържание и концентрация на биологичноактивни субстанции. Използват се пречистени известни биологичноактивни субстанции. Определена е активната доза. Изяснени са страничните ефекти [10].

Silymarin (Carsil – Софарма) се разпространява свободно в аптекната мрежа. Silymarin е биофлавоноиден комплекс от силибин (80%), силидианин, силикристин (фиг. 2).



Фиг. 2. Химичен строеж на Silymarin

Биофлавоноидите стабилизират клетъчните мембрани, стимулират синтеза на бълтъци и процесите на регенерация на хепатоцитите [10]. За получаване на 1 kg пречистен екстракт, който съдържа 80% silymarin (от който 80% е silybin), са необходими 35 kg сухи плодове. Този стандартизиран екстракт има ниска бионаличност, а технологията е изключително скъпа [19]. Свързването на silymarin с две молекули phosphatidylcholine (Phytosome) осигурява висока бионаличност в хепатоцитите и увеличава ефекта му 8-10 пъти [8]. Silymarin се метаболизира в черния дроб. След деконюгиране [10] се включва в ентерохепаталната циркулация. Поради това, както и поради бързото му преминаване от кръвта в другите телесни течности и тъкани, плазмената му концентрация и бионаличността му са ниски. Ето защо терапевтичният ефект е подобър при използване на по-високи дози [10]. Ефективната дневна доза на silymarin е 280-800 mg, еквивалент на 400-1140 mg стандартизиран екстракт [10]. Понастоящем силимаринът е най-често изписваният препарат за лечение на чернодробни увреждания в САЩ, Европа, вкл. и у нас [10, 21, 24].

Силимаринът повишава вътреклетъчния глутатион и има изразен цитопротективен ефект. Намалява оксидативния стрес чрез намаляване на токсичните кислородни метаболити и азотния окис [3, 9, 16]. Антиоксидантният му ефект е мощен от този на витамините С и Е [19]. Има изразен имуностимулиращ ефект чрез повишаване на лимфоцитната пролиферация и стимулиране на производството на INF- $\gamma$ , IL-4 и IL-10 [5, 12]. Имуностимулиращият ефект нараства при използване на по-високи дози [25].

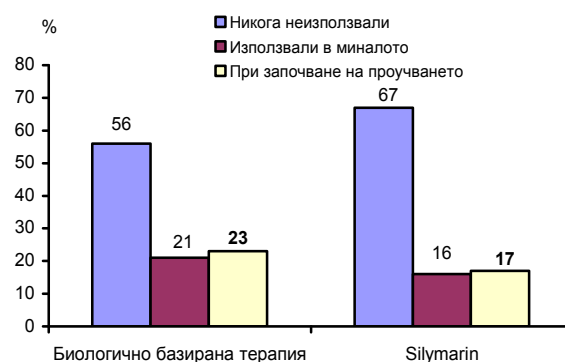
В клиничната практика най-често се използват цитопротективният и антиоксидантният ефект на Silymarin за профилактика и лечение на медикаментозните чернодробни увреждания от ацетаминофен, дилантин, фенотиазин, халотан и метотрексат [25]. До 48-ия час от гъбно отравяне с *Amanita phalloides* силимаринът във висока доза (3400 mg дневно) може да се използва ефективно като антидот [14]. Чрез намаляване на оксидативния стрес Silymarin предотвратява прогресията на чернодробните увреждания, включително от алкохол, към чернодробна цироза [19, 21, 28]. Silymarin намалява фиброобразуването чрез инхибиране активността на звездовидните клетки и трансформирането им до миофибробласти, както и отлагането на колаген и ламинин в субендотелното пространство на синусоидите [1]. В рандомизирано и контролирано проучване Ferenci и сътр. оценяват ефекта на Silymarin при 170 болни с чернодробна цироза; от тях 91 – с алкохолна етиология. Болните са разделени в две групи. Първата група от 87 болни е на активно лечение със силимарин (3 x 140 mg), а втората група от 83 болни е на placebo. Периодът на наблюдение е 41 месеца. Резултатите от това проучване показват, че 4-годишната преживяемост при пациентите с цироза, лекувани със Silymarin, е 58%, срещу 39% в групата на placebo. Разликата между двете групи е статистически достоверна при  $p < 0.05$  [6].

Наскоро завършило проучване на Polyak и сътр. показва, че стандартизираният екстракт от Silymarin (МК-001) *in vitro* потиска производството на TNF- $\alpha$  и В-клетъчната пролиферация и инхибира инфектирането на чернодробни клетки (Huh7 и Huh7.5.1) от JFH-1 вариант на HCV [18].

Ефектът на силимарин е проучен в мащабно американско проучване при 1145 неотговорили на лечение с Peginterferon/Ribavirin болни с напреднало чернодробно увреждане от HCV [23]. При започване на проучването 23% от пациентите са приемали фитопрепарати. От тях 17% са приемали силимарин (фиг. 3). При започване на проучването 195 болни са приемали силимарин. Значително по-малък е броят на пациентите, провежда-

ли самолечение със зелен чай, чесън, гинко билоба, ехинацея, алое вера, псилиум, валериана и др. (табл. 1). Сравнителна характеристика на данните за употребата на фитопрепарати в 10-те участващи в проучването клинични центрове показва, че Silymarin е най-често използваният фитопрепарат за лечение на хроничните чернодробни увреждания в САЩ (фиг. 4). Съществуват предпочитания в употребата на Silymarin от мъжкия пол и от бялата раса. При започване на проучването вирусното натоварване, нивото на цитолитичните ензими и останалите биохимични показатели не се различават значимо при пациентите, приемащи Silymarin, спрямо тези, които никога не са го употребявали. Клиничните прояви от умора, гадене, тежест в дясното подребрие, безапетитие, мускулни и ставни болки са достоверно по-слабо проявени при пациентите, употребяващи Silymarin при започване на проучването, а общото им състояние – значително по-добро спрямо болните, които никога не са приемали препарата (табл. 2). Качеството на живот също е значително по-добро при пациентите, лекувани със Silymarin. Тези пациенти показват значително по-добра физическа, психическа и сексуална активност, жизненост и социализация (табл. 3). Ferenci и сътр. обобщават данните от 2 клинични проучвания, оценяващи ефекта на Silymarin върху вирусологичния отговор при неотговорили на предшестващо лечение с Peginterferon/Ribavirin болни с хроничен хепатит С [7]. Първото проучване включва 16 болни, а второто – 20. По-голямата част от болните са с повишено фиброобразуване в черния дроб и чернодробна цироза, съотв. 81% в първото и 50% във второто проучване. С генотип 1 са съответно 88% от болните в първото проучване и 85% от тези във второто. Пациентите от първата група са лекувани 7 дни с венозен Silibin в доза от 10 mg/kg, а впоследствие с перорален Silymarin в доза от 480 mg за 12 седмици. Във второто проучване Silibin е прилаган венозно в продължение на 14 дни, съответно в доза от 5, 10, 15 и 20 mg/kg. След това пациентите са превключени на Silymarin 840 mg дневно за 11 седмици. При всички болни е провеждано базисно лечение с Peginterferon alfa-2a/

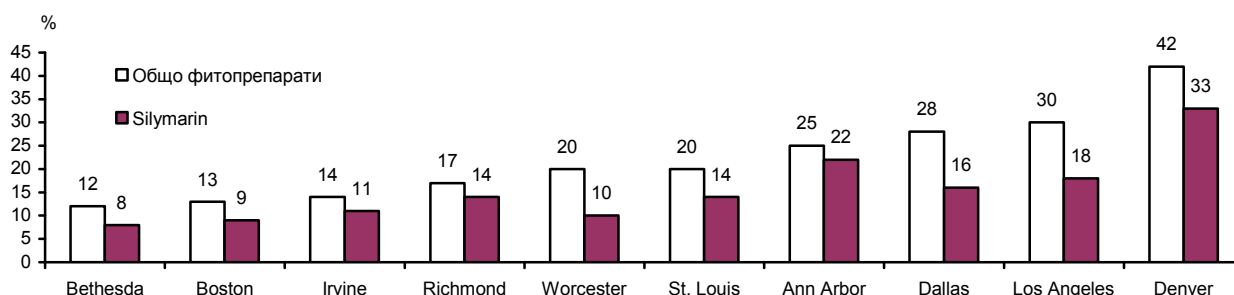
Ribavirin 1000-1200 mg дневно за повече от 12 седмици [7]. В първото проучване HCV RNA е измервана ежеседмично, във второто – ежедневно през първите 2 седмици на лечението, след което веднъж седмично. Данните от първото проучване показват сигнификантно намаляване на вирусемията при 5/16 болни (31%) на 12-ата седмица от лечението, а във второто проучване – при 4/20 лекувани болни (20%). Сериозни нежелани странични явления не са установени в нито едно от двете проучвания. Коремни болки, неизискващи лечение, са наблюдавани при двама пациенти; констипация – при един болен. Пациентите, при които са прилагани по-високи дози Silibin (15 mg и 20 mg), са имали усещане за топлина след първата инфузия, което преминавало за около половин час. По време на лечението не е установен токсичен ефект върху костния мозък, нито нарушения в бъбречната функция [7].



Фиг. 3. HALT-C. Лечение с фитопрепарати и Silymarin при започване на проучването (по [23])

Таблица 1. HALT-C. Често използвани фитопрепарати при започване на проучването (по [23])

Фитопродукти	Брой болни
1. Silymarin	195
2. Зелен чай	37
3. Чесън	29
4. Ginko	24
5. Echinacea	22
6. Aloe Vera	10
7. Psyllium	10
8. Valerian	3



Фиг. 4. HALT-C. Сравнителна характеристика на 10 клинични центъра, използващи фитопрепарати и Silymarin (по [23])

Таблица 2. HALT-C. Сравнителна характеристика на симптомите при пациентите, приемащи и приемащи Silymarin (по [23])

Симптоми	Приемащи (n = 731)		Неприемащи (n = 182)		p
	Ср.	SD	Ср.	SD	
↓ Умора	3.4	0.1	2.9	0.2	0.01
Гадене	1.0	0.1	0.7	0.1	0.02
Тежест	1.8	0.1	1.4	0.2	0.02
Безапетитие	1.3	0.1	0.9	0.1	0.01
Мускулни/ставни болки	3.2	0.1	2.5	0.2	0.003
Общо състояние	58.8	0.8	62.4	1.6	0.04

Таблица 3. HALT-C. Качество на живот при пациентите, приемащи Silymarin (по [23])

	Неприемащи	Приемащи	p
Физика	75.0	81.1	0.0017
Болка	68.6	74.3	0.0053
Жизненост	53.1	57.4	0.0263
Социализация	78.9	85.0	0.0004
Психика	75.9	78.3	0.043
Физическа активност (скала)	44.0	46.8	0.003
Сексуална активност (скала)	71.0	75.9	0.0491

Проучвания през последните години показват, че Silymarin може да се използва ефективно като адювантна терапия за предотвратяване на хепатотоксичния ефект при онкологично болни на химиотерапия [20]. Silymarin, приложен в повисоки дози, забавя нарастването на простатноспецифичния антиген ( $p < 0.030$ ) при болни с рак на простатата след простатектомия и радиотерапия [26]. Стандартизиран екстракт от бял трън в доза 0.8 mg/ml унищожава *in vitro* туморни клетки от простатен карцином чрез апоптоза [27].

Оксидативният стрес може да причини директно увреждане на Лангерхансовите острови на панкреаса и/или усложняване на дисметаболичния синдром при захарния диабет от 2-ри тип. Silymarin, използван като антиоксидант, може да се прилага ефективно за предпазване от оксидативния стрес при болни със захарен диабет. Четиримесечно рандомизирано, двойносляпо проучване за оценка на ефекта на Silymarin върху гликемията е проведено в Техеран при 51 пациенти с диабет тип 2 [15]. Двадесет и пет болни са лекувани със Silymarin 3 x 200 mg дневно в продължение на 4 месеца плюс стандартната антидиабетна терапия. Двадесет и шест болни са оставени на плацебо плюс стандартната антидиабетна терапия. Проследяването на биохимичните изследвания на пациентите показва достоверно намаляване на гликирания хемоглобин [HbA(1)c], стойностите на кръвната захар на гладно, общия холестерол, LDL, триглицеридите, ALAT и ASAT в групата на лечение със Silymarin в сравнение с болните на плацебо [15].

В публикация на Marcia Angell и Jerome Kassirer, NEJM, четем: „Няма полза от разделянето на лекарствата на конвенционални и биологично (фито) базирани. Просто те вършат или не вършат работа [2]”. Silymarin (Carsil) е пречистен и стандартизиран препарат с безопасен клиничен профил, позната фармакокинетика, бионаличност и дозировка и е с доказана ефективност в лечението на токсичните, вирусни и алкохолни чернодробни увреждания, захарния диабет и някои карциноми.

#### Библиография

1. М а т е в а , Л., Р. Иванова, А. Алексиев и Б. Хубавешка. Силимаринът (Carsil) забавя отлагането на колаген тип I, III, IV и ламинин и еволюцията до цироза при алкохолно чернодробно увреждане. Тригодишно отворено сравнително проучване. – Бълг. хепатогастроентерол., 2007, № 1, 56-64.
2. Angell, M. et J. P. Kassirer. Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies. – N. Engl. J. Med., 339, 1998, № 12, 839-841.
3. B a n d a r a , P. et al. Antioxidant levels in peripheral blood, disease activity and fibrotic stage in chronic hepatitis C. – Liver Internat., 25, 2005, № 3, 518-526.
4. Bartram, J. Encyclopedia of Herbal Medicine. Dorset. Grace publishers; 1995.
5. C h u m p o n , W. et al. Immunostimulatory effect of Silybum marianum (milk thistle) extract. – Med. Sci. Monit., 8, 2002, № 11, BR439-443.
6. Ferenci, P. et al. Randomized, controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. – J. Hepatol., 1989, № 9, 105-113.
7. Ferenci, P. et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral combination therapy. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 63.

8. Filburn, R., R. Kettenacker et D. W. Griffin. Bioavailability of a silybin-phosphatidylcholine complex in dogs. – J. Veter Pharmacol. Therap., 30, 2007, № 2, 132-138.
9. Flora, K. et al. Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease. – Am. J. Gastroenterol., 93, 1998, № 2, 139-143.
10. Fraschini, F., G. Demartini et D. Esposti. Pharmacology of silymarin. – Clin. Drug Invest., 22, 2002, № 1, 51-65.
11. Gagnier, J. J. et al. Bombardier for the CONSORT Group\*. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. – Ann. Intern. Med., 144, 2006, № 5, 364-367.
12. Golsby, R. A., T. J. Kindt et B. A. Osborne. Kuby Immunology. 4th ed. New York, W. H. Freeman. 2000.
13. Grieve, M. A Modern Herbal. – Dover Publications, 2, 1971, 797-798.
14. Hruby, K. et al. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silybin. – Hum. Toxicol., 1983, № 2, 183-195.
15. Huseini, H. F. et al. 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, 2006, № 12, 1036-1039.
16. Kohno, H. et al. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. – Int. J. Cancer, 101, 2002, № 5, 461-468.
17. Modi, A. A., E. C. Wright et L. B. Seeff. Complementary and alternative medicine (CAM) for the treatment of chronic hepatitis B and C: a review. – Antivir. Ther., 12, 2007, № 3, 285-295.
18. Polyak, S. J. et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signalling, and HCV infection by standardized Silymarin. – Gastroenterology, 132, 2007, 1925-1936.
19. Ramaldi, A. 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., 100, 2005, № 11, 2583-2591.
20. Sagar, S. M. Future directions for research on silybum marianum for cancer patients. – Integr. Cancer Ther., 6, 2007, № 2, 166-173.
21. Saller, R., R. Meier et R. Brignoli. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. – Drugs, 61, 2001, № 14, 2035-2063.
22. Seeff, L. B. Herbal hepatotoxicity. – Clin. Liver Dis., 11, 2007, № 3, 577-596.
23. Seeff, L. B. et al. and the HALT-C Trial Group. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. – Hepatology, 47, 2008, 605-612.
24. Strader, D. B. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. – Am. J. Gastroenterol., 97, 2002, № 9, 2391-2397.
25. Turner, N. J. et A. F. Szczawinski. Common Poisonous Plants and Mushrooms of North America. Timber Press. Portland, OR. P. 41. 1991; www.kcweb.com/herb/milkt.html
26. Tyagi, A. K. et al. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest, and apoptosis. – Clin. Cancer Res., 8, 2002, № 11, 3512-3519.
27. Tyagi, A. K. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of silibinin in rat prostate cancer cells. – Prostate, 53, 2002, № 3, 211-217.
28. Wellington, K. et B. Jarvis. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. – Bio Drugs, 15, 2001, № 7, 465-489.
29. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. Geneva: World Health Organization. 1999.
30. Yuen, M.-F. et al. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. – Aliment. Pharmacol. Therap., 24, 2006, № 8, 1179-1186.

Постъпил за печат на 22 август 2008 г.

## ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветни рекламни страници:
  - на 2-ра и 4-та страница на корицата – 500 лв.;
  - на 3 стр. на корицата – 400 лв.;
  - на страница от книжното тяло – 300 лв.;
2. Отпечатване на черно-бяла реклама в книжното тяло – 100 лв.;
3. Отпечатване на готов текст за 1 страница – 50 лв.;
4. Изпращане на готова вложка в книжките – 0.30 лв./брой.
5. Отпечатване на черно-бяло рекламно каре 10/17 см – 60 лв.

*В цената не е включен ДДС!*

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне. По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията. Всеки рекламодател получава книжки от списанието.