

Evaluarea efectelor clinice și biologice ale silimarinei versus silimarină + astragalus în bolile cronice hepatice

EVALUATION OF CLINICAL AND BIOLOGICAL EFFECTS OF SILYMARIN VERSUS SILYMARIN + ASTRAGALUS IN CHRONIC LIVER DISEASE

Dr. Victor Stoica, Dr. Sandra Căpraru, Dr. Dan Pițigoi, As. Cornelia Ionică,
Prof. Dr. Mircea Diculescu

Institutul Clinic „Fundeni”, București

INTRODUCERE

Armurariul are un istoric bogat în tratarea diverselor afecțiuni cu începere chiar din secolul al IV-lea î.Hr., când se identifică primele mențiuni în legătură cu efectele sale terapeutice (Theophrastus). Se identifică ulterior multiple alte utilizări ale plantei sub formă de pulbere, tinctură, ceai ca antiemetic, astringent, în tratarea ulcerului, icterului. Un moment cheie în evoluția terapiei cu armurariu este anul 1968, când Wagner și colaboratorii identifică principiile active ale plantei. Un alt moment important este anul 2008, când profesorul Ferenci folosește silibinina administrată intravenos pentru tratamentul pacienților cu infecție cu virusul hepatitic C, non-responderi la terapia cu interferon (1). Rezultatele sale sunt confirmate de alte studii clinice ce demonstrează inhibarea replicării virusului hepatitic C în stadii diverse ale ciclului său de viață (2,3,4).

Recent s-a demonstrat eficiența silibininei administrată intravenos în prevenția infecției ficatului transplantat la pacienți infectați cu virusul hepatitic C (5).

Extractul uscat din semințele de *Silybum marianum* (armurariu) este un complex de flavonoide, alcătuit în principal din silibină, silidianină și silicristină. S-au descoperit și doi izomeri ai silibininei, denumiți în

continuare silibinină și izosilibinină. De regulă, produsele finite pe bază de armurariu conțin substanță activă în proporție de 30-65% cu un raport al componentelor silibinină/izosilibinină/silicristină/silidianină de 3/1/1/1. Componenta principală este întotdeauna silibinina.

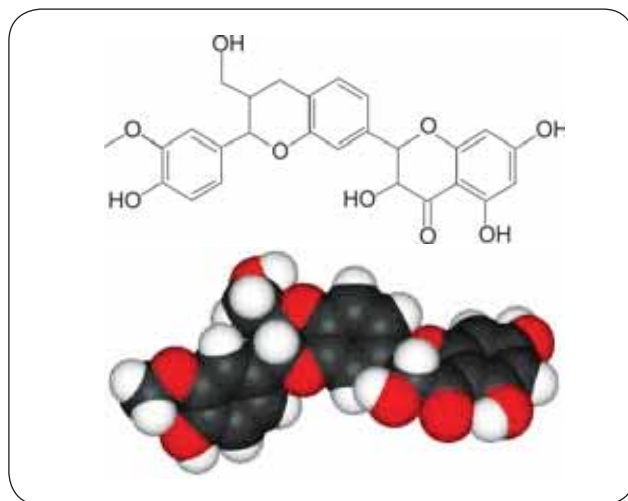


FIGURA 1. Structura moleculară a silibininei

Silimarina *stimulează refacerea hepatocitului* (celula hepatică), apariția și dezvoltarea de noi celule hepatice, favorizând sinteza proteinelor. Protejează

Adresa de corespondență:

Dr. Victor Stoica, Institutul Clinic „Fundeni”, Șos. Fundeni nr. 258, sector 2, București

integritatea membranei celulare a hepatocitelor, prin faptul că împiedică pătrunderea în celulele hepatice a unor substanțe hepatotoxice (alcool etilic, substanțe chimice toxice, medicamente cu risc hepato-toxic, toxine rezultate în urma prelucrării alimentelor etc).

Totodată, Silimarina reduce riscul dezvoltării calculilor biliari și favorizează digestia, fluidificând și eliminând bila. Fiind un produs natural, Silimarina este foarte bine tolerată de organism și nu are efecte adverse sau toxice.

Astragalus membranaceus este una dintre plantele medicinale cunoscute pentru acțiunea benefică privind refacerea numărului de celule roșii din măduva osoasă. Extractului din această plantă i se atribuie și alte proprietăți cum ar fi: stimularea producției de interferon a organismului, putând acționa ca antiviral și tonic cerebral și având efecte pozitive în afecțiuni hepatice cronice și acționând împotriva efectelor toxice ale chimioterapiei.

Extractul de astragalus are efect complementar în terapiile antitumorale prin următoarele mecanisme:

- imunostimulator; crește numărul limfocitelor CD4, activează celulele NK (natural killer), stimulează funcția de fagocitoză a macrofagelor, reglează nivelul imunoglobulinelor IgA și IgG;
- stimulează diviziunea și diferențierea celulară normală, induce apoptoza (stimulează acțiunea gamma-interferonului și a interleukinei IL-2, modulează producția endogenă a factorului de necroză tumorală – TNF- α);
- stimulează producerea de celule stem în măduvă, în țesutul limfatic și diferențierea lor în celule active ale sistemului imunitar;
- reduce efectele secundare ale chimio- și radioterapiei (leucopenie, anemie, trombocitopenie etc.);
- îmbunătățește funcțiile timusului și ale splinei;
- antioxidant;
- antiviral, antibacterian (în infecții cu virus gripal, HIV, CMV, Proteus, Coxsackie B-3, Herpes simplex, HPV, Borrelia Burgdorferi, Staphylococcus aureus, Shigella dysenteriae, Streptococcus haemolyticus, Streptococcus pneumoniae);
- efect diuretic;
- protector pulmonar în fibroză, bronșită, astm;
- protector hepatic (coleretic – colagog, reduce nivelul transaminazelor, progresia fibrozei hepatice și presiunea portală). La persoanele cu hepatită

cronică, Astragalus pare să amelioreze funcția hepatică, fapt demonstrat prin îmbunătățirea transaminazelor serice;

- protector digestiv (reduce diareea, flatulența, hiperaciditatea gastrică).

MATERIALE ȘI METODĂ

Ne-am propus să evaluăm efectele silimarinei respectiv ale combinației silimarină + astragalus la pacienți cu hepatopatii cronice. Produsele au fost furnizate de către firma Vitacare (Silivit F și Astragalus Forte). În acest scop s-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus inițial un număr de 89 de pacienți ce au fost împărțiți în două grupuri: o parte dintre ei au fost tratați doar cu silimarină în doză de 1.000 mg/zi, iar al doilea grup a fost tratat cu combinația silimarină 1.000 mg/zi + astragalus 450 mg/zi.

Criteriile de includere în acest studiu sunt specificate mai jos:

- Vârsta peste 18 ani
- Steatoză hepatică non-etanolică
- Infecțiile virale hepatice (B, B+D, C)
- Steatoza hepatică de etiologie etanolică la pacienți abstinenți. Consumul persistent de alcool va furniza date eronate referitoare la eficacitatea tratamentului
- Ciroza hepatică de etiologie etanolică, virală
- Hepatitele medicamentoase în care medicația nu poate fi întreruptă (ex. tuberculostatice, statine, chimioterapie), ca tratament adjuvant
- Hepatocarcinomul, indiferent de stadiu, în ideea reducerii citolizei hepatice, ca adjuvant al terapiei de bază
- Astenia fizică și psihică

Criterii de excludere au fost următoarele:

- Consumul persistent de alcool, stupefiante
- Hemocromatoza și boala Wilson, afecțiuni în care citoliza hepatică poate deveni dificil controlabilă din cauza eliberărilor de Cu sau Fe în circulație
- Hepatitele autoimune, colangita sclerozantă primitivă, ciroza biliară primitivă (activarea răspunsului imun de către astragalus poate conduce la agravarea acestor afecțiuni)
- Alte boli autoimune (poliartrită, rectocolita ulcerohemoragică etc.)
- Infecții virale hepatice aflate deja sub tratament cu antivirale specifice (analogi nucleotidici, interferon)
- Adenomul hepatic sau hemangioamele hepatice cu dimensiuni de peste 5 cm ce pot genera citoliză hepatică prin necroză intratumorală

- Pentru toți pacienții ce vor fi incluși în analiză s-au întocmit fișe de spitalizare de zi astfel încât gestiunea datelor va fi mult mai facilă. Distribuția pacienților într-unul din loturile de studiu se va face prin randomizare. Pacienții au fost instruiți în legătură cu modul de administrare și eventualele reacții adverse ale suplimentelor alimentare sus-menționate. S-a obținut consimțământul informat din partea fiecărui pacient.

La includerea în loturile de studiu s-au efectuat:

- Ecografie abdominală
- HLG, glicemie, uree, creatinină, AST, ALT, FA, GGT, bilirubină directă și indirectă, profil lipidic complet, CRP, markerii virali (dacă nu au fost deja efectuați)

Parametrii biologici de mai sus, cu excepția ecografiei abdominale, au fost repetați la interval de o lună, 3 și 6 luni. După 6 luni de tratament s-a repetat și ecografia abdominală. Comparațiile statistice s-au efectuat prin aprecierea mediilor, precum și prin teste statistice referitoare la ameliorarea parametrilor biologici studiați. Prin compararea statistică a celor două loturi se va testa ipoteza nulă a echivalenței celor două variante de tratament. În cadrul fiecărui grup s-a urmărit evoluția fiecărui parametru biologic în intervalul de studiu de 6 luni.

REZULTATE

În cadrul grupului tratat doar cu silimarină au fost selectați inițial 34 de pacienți, dintre care 10 au abandonat tratamentul. Majoritatea celor care au renunțat la tratament erau pacienți cu infecții virale cu virusurile B sau C (8 din 10).

În cadrul grupului tratat cu combinația silimarină + astragalus (Silivit F + Astragalus Forte) au fost incluși 55 de pacienți, dintre care s-au retras 15. Dintre pacienții care au abandonat tratamentul 8 au fost, de asemenea, cu infecții virale hepatice.

Distribuția pe sexe în grupul silimarină + astragalus (numit în continuare S + A) a fost de 28 de femei și 12 bărbați, iar în grupul tratat cu silimarină a fost de 16 femei și 8 bărbați (Fig. 1).

Din grupul S + A, 6 pacienți au avut vârsta sub 50 de ani, iar 36 peste 50 de ani. Vârsta medie în cadrul grupului S a fost de 57,8 ani. În ambele grupuri majoritatea pacienților (peste 70%) au provenit din mediul urban.

În ceea ce privește patologia hepatică a pacienților din grupul S + A remarcăm predominanța pacienților cu

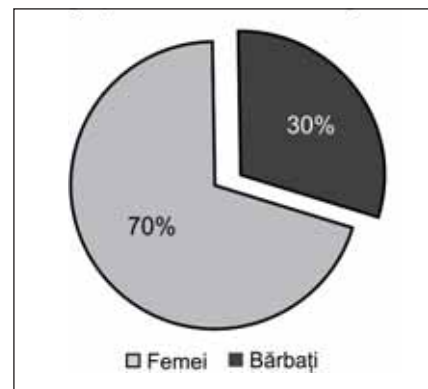


FIGURA 2. Distribuția pe sexe a pacienților grupului silimarină + astragalus

hepatite cronice de etiologie virală, urmate de steatoza hepatică non-etanolică (Fig. 2).

Grupul tratat cu silimarină înregistrează un număr mai mare de cazuri cu diagnosticul de steatoză hepatică non-alcoolică (50%) așa cum se poate observa în figura de mai jos (Fig. 3).

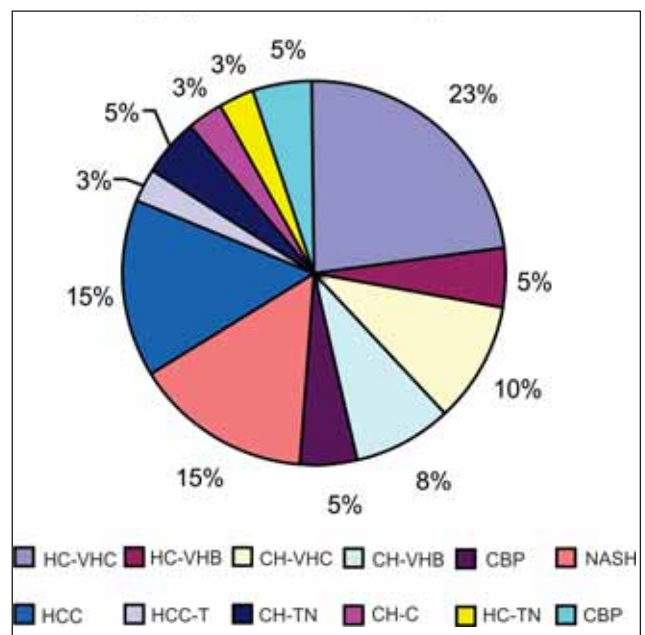


FIGURA 3. Patologia hepatică în cadrul grupului silimarină + astragalus

(HC-VHC: hepatită cronică VHC, HC-VHB: hepatită cronică VHB, CBP: ciroză biliară primitivă, NASH: steatoză hepatică non-alcoolică, HCC-T: hepatocarcinom transplantat, CH-C: ciroza hepatică criptogenică, CH-TN: ciroză hepatică de etiologie alcoolică, CH-VHC, CH-VHB: ciroză hepatică de etiologie virală, HCC: hepatocarcinom).

Referitor la efectele tratamentului sus-menționat asupra unor parametri cum ar fi colesterolul seric, trigliceridele sau numărul de leucocite, trombocite, nu remarcăm efecte notabile.

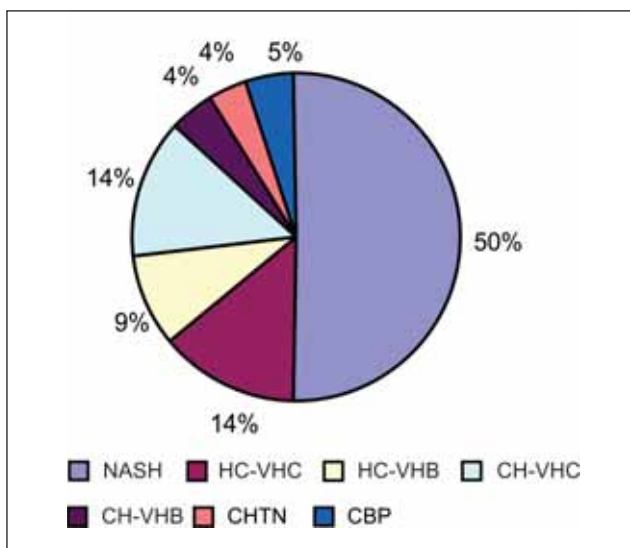


FIGURA 4. Patologia hepatică în grupul tratat cu silimarină

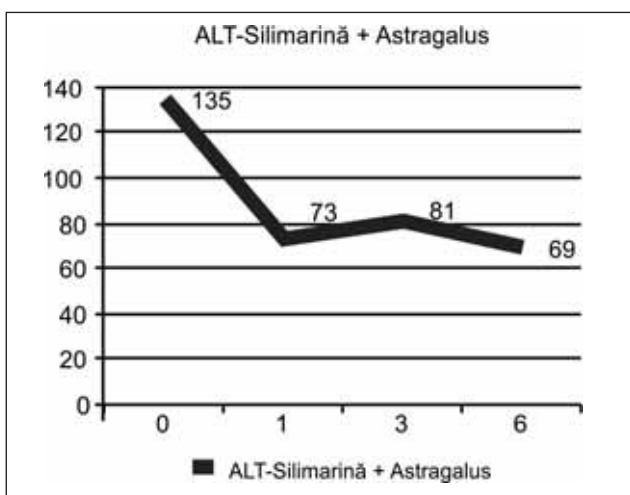


FIGURA 5. Evoluția ALT în grupul S+A (Silivit F + Astragalus), cu scăderea semnificativă a citolizei hepatice ($p = 0,007$)

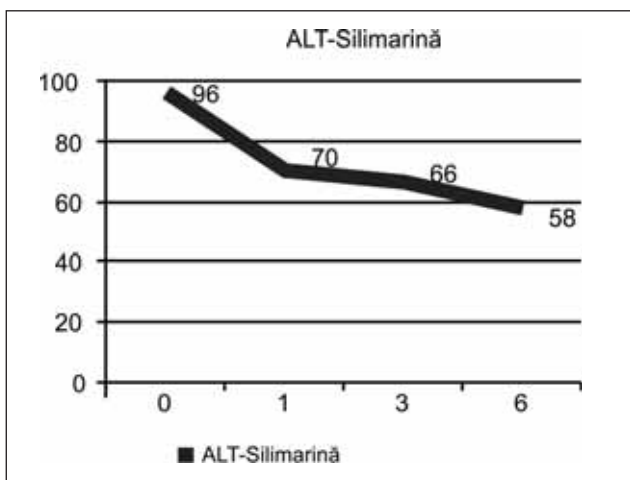


FIGURA 6. Evoluția ALT în grupul S ($p = 0,007$)

În schimb, s-au înregistrat scăderi importante ale citolizei hepatice, precum și ale colestatizei în ambele grupuri de studiu, după cum se poate vedea în graficele de mai jos.

Rezultate similare au fost observate și în cazul GGT

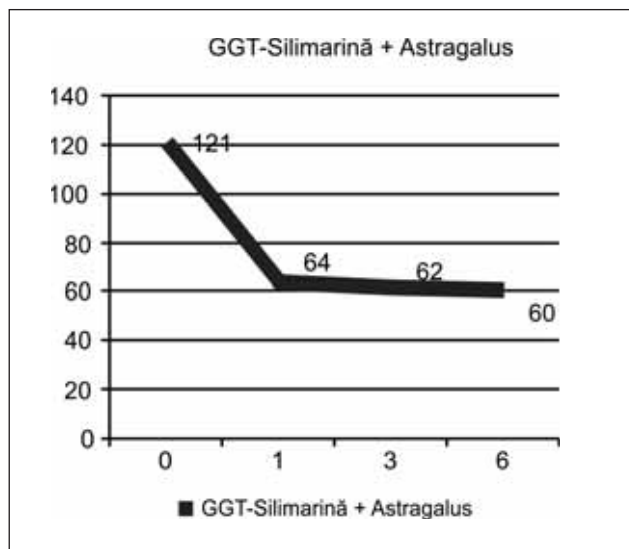


FIGURA 7. Scăderea GGT după 6 luni în grupul S+A, $p = 0,0038$

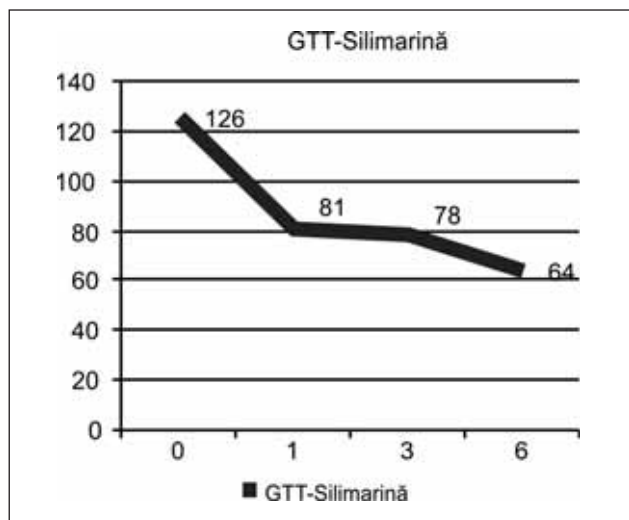


FIGURA 8. Scăderea GGT în grupul S, $p = 0,064$

Compararea celor două grupuri la sfârșitul duratei de tratament nu a generat modificări semnificative statistice ($p = 0,13$).

DISCUȚII

Deși au un istoric bogat în spate, atât silimarina, cât și astragalusul dețin noi valențe terapeutice care au fost sau așteaptă să fie descoperite. Pentru toxicologi, silibinina și-a demonstrat valențele terapeutice în cazul intoxicațiilor cu Amanita Phalloides (6). Silibinina poate reduce, în cazul șoarecilor obezi, proporția grăsimii viscerale, ameliorând insulinorezistența, amplificând lipoliza și inhibând gluconeogeneza – efecte benefice în

cazul pacienților cu steatoză hepatică non-alcoolică; un efect demonstrat și prin studiul de față (7). Aceste efecte benefice de protecție a membranelor celulare par a se extinde și asupra miocitelor (8).

În plus silibinina inhibă inducerea citocromului P450E1 și generarea speciilor reactive de oxigen sau azot, precum și proliferarea etanol-dependentă a liniilor celulare de hepatocarcinom (9). Acesta a fost unul dintre motivele pentru care în studiu au fost recrutați și pacienți cu diagnosticul de hepatocarcinom.

Astragalus membranaceus este o altă plantă bine cunoscută, în special în medicina tradițională chineză, unde este utilizat în boli cardiovasculare, digestive, cancere, cu efecte antivirale, antioxidante, antiapoptotice (10). Este utilizat în combinații cu alte plante, inclusiv cu *Silybum marianum*. Rămâne problema dozajului optim de *astragalus* în cazul acestor combinații; o problemă cu care am fost și noi confrunțați în acest studiu (11). Extrasul de *astragalus* a fost utilizat de mai multă vreme în medicina tradițională ca adjuvant în tratamentul cancerului hepatic, mai ales pentru efectele sale tonice (12).

Deși nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două loturi de pacienți aflați în studiu, remarcăm

starea generală mai bună a pacienților tratați cu *astragalus*, explicabilă probabil tocmai prin efectele sale tonice.

CONCLUZII

Administrarea de silimarină, respectiv silimarină + *astragalus* pentru o perioadă de 6 luni la pacienți cu anumite boli hepatice cronice poate conduce la ameliorarea citolizei hepatice, precum și a colestazei. Se poate observa și o scădere importantă a valorii CRP în ambele grupuri de studiu.

Nu s-a remarcat efecte notabile asupra hemogramei, valorilor lipidelor serice ale acestor suplimente alimentare. Adăugarea *astragalus* la tratamentul cu silimarină în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice cronice nu conduce la modificări semnificative față de silimarină singură. Remarcăm totuși starea generală mai bună a acestor pacienți.

Un alt efect notabil, deși subiectiv, este ameliorarea steatozei hepatice sub aspect ecografic. Astfel, în grupul S + A (Silivit F + *Astragalus Forte*) din 12 pacienți cu steatoză hepatică grad II doar 3 mai aveau același grad de steatoză după 6 luni de tratament.

BIBLIOGRAFIE

- Ferenci P. et al.** Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 135(5) 1561-7, 2008
- Ahmed-Belkacem A. et al.** Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology* 138(3), 1112-22, 2010
- Wagoner J. et al.** Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology* 51(6), 1912-21, 2010
- Wagoner J. et al.** Differential in vitro effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation. *PLoS One* 6(1), 2011
- Eurich D. et al.** Treatment of hepatitis C-virus-reinfection after liver transplant with silibinin in nonresponders to pegylated interferon-based therapy. *Exp Clin Transplant*, 9(1), 2011
- Kostek H. et al.** Silibinin and its hepatoprotective action from the perspective of a toxicologist. *Pryegl Lek*, 69(8), 541-3, 2012
- Yao J. et al.** Effect and the probable mechanisms of silibinin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. *Braz J Med Biol Res* 46(3) 270-7, 2013
- Salamone F.** Silibinin improves hepatic and myocardial injury in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liv Dis* 44(4), 2012
- Brandon-Warner E.** Silibinin inhibits ethanol metabolism and ethanol-dependent cell proliferation in an in vitro model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 291(1), 120-9, 2010
- Ren S.** Pharmacological effects of *Astragaloside IV*: a literature review. *J Trad Chin Med* 33(3), 2013
- Chien C.F. et al.** Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases. *Biomed Chromatogr* 25(1-2), 2011
- Liu X. et al.** Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 37(9), 2012