

Terapeutické účinky *Silybum marianum*

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc., Mgr. Kateřina Gallová

***Silybum marianum* (Ostropestřec mariánský) a jeho extrakt představuje v současné době velmi vhodné léčivo k léčbě celé řady jaterních chorob. Článek se zaměřuje na přehled terapeutických účinků *Silybum marianum*, zejména na jeho hepatoprotektivní aktivitu, potvrzenou celou řadou klinických studií, včetně předpokládaného mechanismu působení. Hepatoprotektivní aktivita je přisuzována skupině flavonolignanů komplexně nazývaných silymarin.**

Klíčová slova: *Silybum marianum*, terapeutické účinky, silymarin.

Plod ostropestřce mariánského *Fructus Cardui Mariae* je důležitou drogou s hepatoprotektivními účinky. Jeho hepatoprotektivní působení je potvrzeno celou řadou klinických studií. Silymarin vykazuje i hypocholesterolemickou aktivitu s LDL oxidačním účinkem a u silybininu byla prokázána účinnost při léčbě androgenně dependentní rakoviny prostaty.

Extrakty ze *Silybum marianum* jsou užívány nejméně 2 tisíce let k léčbě jaterních onemocnění. Čaje připravené ze semen *Silybum marianum* byly užívány za Dioscurida a Plinyea během prvního století př. n. l. k léčbě žlučnickových problémů (8). *Silybum marianum* (Asteraceae) je jednoletá nebo dvouletá rostlina pocházející ze Středomoří. Je domácí nejen v jižní Evropě, ale i Jižní a Severní Americe, jižní Austrálii, střední Evropě a Číně. U nás se pěstuje v zahrádkách, někdy roste divoce na návsích, rumišťích a kamenitých stráních. Pěstuje se také pro farmaceutické účely (4, 7).

Drogou je plod (nesprávně semeno) – *Fructus Cardui Mariae*. Drogu tvoří plody zbažené chmýru. Plod uzavírá velké světlé semeno bez endospermu, jehož tenké osemení je srostlé s oplodím. Droga je bez pachu, oplodí má nahořklou a semena olejovitou chuť (5).

Droga je vedena v Českém farmaceutickém kodexu pod článkem *Cardui Mariae Fructus* (plod *Silybum marianum* (L.)) GAERTN. Droga je oficiální též v německém lékopise pod článkem – *Mariendistelfrüchte* (3).

V roce 1968 našel Wagner v plodech *Silybum marianum* skupinu flavonoidních sloučenin. Byl jim dán název silymarin. Další studie ukázaly, že silymarin se skládá ze tří izomerních sloučenin – silybinin, silydianin a silychristin (molekulový vzorec $C_{25}H_{22}O_{10}$). Izomerní

poměr silybinu k izosilybinu, silychristinu a k silydianinu je 3:1:1:1. Hlavními obsahovými látkami *Silybum marianum* je tedy skupina flavonolignanů komplexně nazývaná silymarin (1,5–3%). Flavonolignany jsou adiční sloučeniny flavanolů s koniferylalkoholem (5). Další flavonolignany identifikované v *Silybum marianum* jsou 2,3-dehydrosilybin; 2,3-dehydrosilychristin, dále obsahuje několik flavonoidů jako např. taxifolin, apigenin a jeho 7-O-glukosid (6).

Mezi další obsahové látky této drogy patří olej s vysokým podílem nenasycených mastných kyselin, aminokyseliny se značným podílem zástupců obsahujících síru, cukry (glukóza, fruktóza a blíže neurčená pentóza), hořčiny, silice. Pro obsah biogenních aminů (tyramin, histamin) se droga kdysi doporučovala jako náhražka za námel (*Secale cornutum*), jeho účinnosti však nemohla dosáhnout (5). Účinné látky jsou bezprostředně pod osemením (tyramin, histamin, silybin), a proto se používá semeno i se slupkou (4).

Silymarin má pozitivní účinek na zvýšenou hladinu sérových enzymů, z čehož vyplývají indikace: poškození parenchymu u pacientů s chronickými jaterními nemocemi (tato indikace je zřejmá z různých nezaslepených kontrolovaných pokusů) (6).

Silymarin a jedna z jeho strukturálních komponent silybinin jsou substance s doloženými hepatoprotektivními vlastnostmi. Jejich mechanismus účinku je nicméně málo jasný. Údaje v literatuře naznačují, že silymarin a silybinin působí čtyřmi různými cestami:

- jako antioxidanty, zhášejí a regulují intracelulárního obsahu glutathionu
- jako stabilizátor buněčné membrány a regulátor permeability, který zabraňuje he-

patotoxickému agens vstupovat do hepatocytu

- jako promotor rRNA syntézy, stimuluje jaterní regulaci
- jako inhibitor přeměny hvězdčovitých hepatocytů na myofibroblasty – tj. proces odpovědný za depozici kolagenových vláken, což vede k cirhóze (6).

Klíčovým mechanismem, zajišťujícím hepatoprotekci se jeví zhášení volných radikálů.

Silymarin je schopný u zvířat neutralizovat hepatotoxicitu několika agens včetně *Amanita phalloides*, ethanolu, paracetamolu, tetrachlormetanu. Ochrana proti *Amanita phalloides* je nepřímo úměrná času, který uplynul od podání toxinu. Silymarin zamezuje pronikání amanitinu hepatocytární membránou a inhibuje účinek tumor nekrotizujícího faktoru, který obnovuje lipidovou peroxidaci (1).

V jedné klinické studii byl vyhodnocen dvojitě slepý, placebo kontrolovaný pokus účinnosti silymarinu na léčbu 36 chronických alkoholiků s fibrózní změnou jater nebo s mikronodulární cirhózou. Závěrečným měřením byl test funkčnosti jater, sérové hladiny peptidu – prokolagen III a jaterní histologie. Během pokusu byla redukována spotřeba alkoholu a zbytkový alkohol byl v obou skupinách srovnatelný. Léčba silymarinem (140 mg 2× denně perorálně) zlepšila jaterní histologii, zvýšila proliferaci lymfocytů a snížila peroxidaci lipidů. Během léčby se navrátily k normálu: sérový bilirubin, aspartát aminotransferáza a alanin aminotransferáza, snížily se hladiny γ -glutamyl transferázy a peptidu – prokolagen III na úroveň srovnatelnou s placebem. U další biopsie bylo pozorováno u léčené skupiny zlepšení jaterní histologie (8).

Jiná studie vyhodnotila vliv silymarinu na buněčné imunitní parametry, antioxidační účinky při fibrotických změnách v játrech u chronické hepatické cirhózy. Užívání 420 mg/den standardizovaného silymarinového přípravku po dobu 6 měsíců mělo za následek zvýšení exprese a aktivity superoxiddismutázy v erytrocytech a lymfocytech, zvýšily se sérové hladiny volných SH-skupin a glutathionperoxidázová aktivita, zvýšila se lecitem indukovaná transformace lymfoblastů, normalizovala se hladina sérových transamináz a bilirubinu, snížila se koncentrace malondialdehydu v porovnání s placebem (8).

V randomizované studii 60 pacientů se sekundárním inzulindependentním diabetem způsobeným alkoholem vyvolanou cirhózou po 6 měsíčním užívání 600 mg/den silymarinu došlo



ke snížení hladiny glukózy a malondialdehydu v krvi a ke snížení denní potřeby inzulínu, stálá inzulinémie byla zřejmě nižší u léčené skupiny ve srovnání s neléčenými pacienty (8).

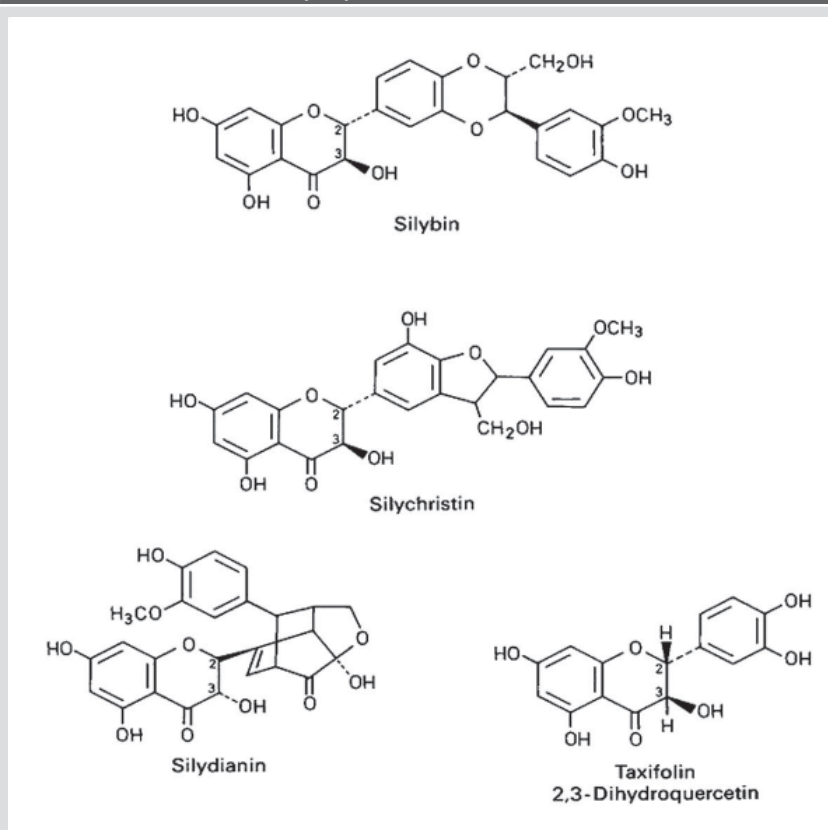
Bylo provedeno též pět pokusů na vyhodnocení účinnosti silymarinu nebo silypidu (komplex silybinu s fosfatidylcholinem) na léčbu hepatitidy. Po 3 týdenním podávání 420 mg/den silymarinového extraktu pacientům s akutní virovou hepatitidou A nebo B se u 40 % pacientů normalizovala hladina bilirubinu (11 % u kontrolní skupiny) a u 82 % hladina aspartát transaminázy (52 % u kontrolní skupiny – podáno placebo) (8). Vyhodnocení testu funkčnosti jater (hladina bilirubinu a jaterních enzymů) po jednoroční terapii 420 mg/den silymarinového preparátu ukázalo signifikantní rozdíly mezi léčenými a neléčenými pacienty, jimž bylo podáno placebo. U léčených pacientů se zlepšila histologie (parenchymatózní změny, mezenchymální intralobulární reakce a portální zánětlivá reakce). U pacientů s chronickou perzistující hepatitidou po podání silypidu po dobu 3 měsíců vedlo k poklesu aspartát- a alaninaminotransferáz v séru (1).

U osob, které byly v zaměstnání pod dobu 5–20 let vystaveny parám toluenu nebo xylenů, došlo ke snížení zvýšených hladin aspartát- a alaninaminotransferáz po jednoměsíčním užívání 140 mg silymarinu 3× denně. U osob vystavených působení organofosfátů (Malathion) se po užívání 420 mg/den silymarinu zvýšila aktivita sérové cholinesterázy, ale nezlepšila se funkce jater u zdravých dobrovolníků (8).

Dále byl sledován účinek silymarinu na prevenci jaterního poškození způsobeného psychotropními látkami. Po 90denním léčení 800 mg/den silymarinu se zlepšily jaterní funkce a snížilo se lipoperoxidativní poškození jater, jež vzniklo následkem léčby butyrofenonem, fenothiaziny (8).

Další práce studovala silymarin z hlediska jeho účinků na hladiny cholesterolu, plazmových lipoproteinů a na oxidovatelnost LDL u potkanů s dietně vyvolanou hypercholesterolemíí. Bylo prokázáno, že silymarin podávaný současně s vysokocholesterolovou dietou brání rozvoji hypercholesterolemie a příznivě ovlivňuje distribuci cholesterolu mezi plazmovými lipoproteiny; snížení VLDL (very low density lipoprotein) a LDL, zvýšení HDL (high density lipoprotein). Silymarin a jeho hlavní složka silybin snížily citlivost LDL na oxidaci, ale tento efekt byl limitován in vivo biologickou dostupností. Tyto výsledky naznačují možnost rozšíření indikace silymarinu jako hypocholesterolemie s LDL antioxidačním účinkem (9).

Obrázek 1. Hlavní obsahové látky *Silybum marianum*



Silybinin je též možné využívat k léčbě androgenně dependní rakoviny prostaty. Byl zjištěn nižší výskyt tohoto typu rakoviny u Asiátů žijících v Asii oproti Asiátům žijícím v USA. Asijští Asiáti mají totiž stravu s nižším obsahem biologicky aktivních androgenů. Další důkaz k potvrzení tohoto konceptu pochází ze zjištění, že více než 75 % onemocnění rakovinou prostaty je v počáteční diagnóze androgenně dependentní. PSA (prostate specific antigen) je důležitý androgenem regulovaný gen zdravých a rakovinných prostatálních buněk, který se jeví zvláště citlivým ukazatelem pro diagnózu a léčbu této nemoci. Tato studie objevila možnou roli antioxidantů silybininu jako potenciálu k ovlivnění progresu hormonálně dependentní rakoviny. Silybinin totiž snižuje intracelulární a sekretovaný PSA v séru a androgenem indukované podmínky zpomalující buněčný růst zastavením G1 fáze růstového cyklu. Ošetření silybininem má za následek znatelnou diferenciaci neuroendokrinních buněk od rakovinných, ale ne apoptózu. Tedy silybinin má zřejmý účinek jen na rakovinné buňky. Snížení hladiny PSA je tedy přisuzováno vlastnímu inhibičnímu účinku na PSA proteinovou expresi nebo přímo na inhibici androgenního receptoru zprostředkovávajícího PSA expresi (10).

Silybum marianum je složkou několika hromadně vyráběných léčivých přípravků – Flavobion, Simepar, Legalon. Sušená droga je součástí čajových směsí, např. *Silybum marianum* (Fructus Cardui marianae) – Herbox v nálevových sáčcích, Játra žlučník – Teekanne v nálevových sáčcích, Plod ostropestřce mariánského – Leros.

Flavobion jsou potahované tablety obsahující 70 mg silymarinu. Simepar obsahuje jako Flavobion 70 mg silymarinu, ale ještě vitaminy skupiny B-thiamin, riboflavin, nikotinamid, pyridoxin, kalcium pantothenicum a cyanocobalaminum.

Po perorálním podání silymarinu se nalézá v krvi jen nízké koncentrace jeho hlavní komponenty silybininu, ve žluči se však nalézá asi 20–40 % aplikované látky. Jeho renální vylučování je nepatrné, za 24 hodin po aplikaci se objeví v moči jen asi 1–7 % aplikované látky. Silybinin se vylučuje převážnou měrou žlučí, a to především v konjugované formě. Lze předpokládat, že se silybin po konjugaci neabsorbuje a dochází tak k enterohepatálnímu oběhu. Poločas biliární eliminace je asi 3–4 hodiny. Silybinin se nekumuluje. Při opakovaném podání silymarinu 140 mg 3× denně se dosáhne ustáleného stavu biliární eliminace. Silybin je vylučován ledvinami a jeho aktivní metabolity (hlavně sulfátové a glukuronidové konjugáty)

jsou nacházeny i ve žluči. Exkrece perorálně podaného silybininu trvá zhruba 24 hod (2).

Autoři tímto děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM 0021620822.

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Katedra farmakognosie
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova Praha
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. Clinical drug investigation 2002; 22: 51–65.
2. <http://www.AISLP>.
3. Kolektiv autorů. Deutsches Arzneibuch, Band 2. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 1997.
4. Korbelář J, Endris Z. Naše rostliny v lékařství. Praha: Avicenum 1974: 308–309.
5. Kresánek J. Atlas léčivých rostlin a lesných plodů. Martin: Osveta 1982: 542–543.
6. Kustrak D. A dry fruit extract of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) – A liver therapeutic. Farmaceutski Glasnik 2000; 56: 183–187.
7. Leifertová I, Baloun J. Farmaceutická botanika. Praha: SNP 1990: 150.
8. Mahady GB, Fong HH, Farnsworth NR. Botanical Dietary Supplements Quality, Safety and Efficacy. Lissa: Swets and Zeitlinger Publishers 2001: 181–190.
9. Škottová N et al. New sights into the biological activities of silymarin. Grant č. PP-Z1/13/96. Olomouc: Lékařská fakulta Univerzita Palackého 1996.
10. Zi X, Agraval R. Silybinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 1999; 96: 7490–7495.

