

Силибин и печень: от фундаментальных исследований к клинической практике

Продолжение. Начало в № 9/2010.

Антифибротическое действие

В исследовании *in vitro* с использованием модели фиброгенеза в печени человека силибин продемонстрировал прямые и непрямые антифибротические свойства. Так, в звездчатых клетках печени человека силибин в дозе 25 мкмоль/л уменьшал синтез ДНК, индуцируемый тромбоцитарным фактором роста (PDGF), и дозозависимо снижал PDGF-стимулированную миграцию клеток. Предварительная инкубация с силибином в концентрации 25-50 мкмоль/л значительно уменьшала TGFβ-индуцированный *de novo* синтез проколлагена I типа в клеточных супернатантах.

С целью изучения роли силибина в модуляции провоспалительных свойств гемопетических стволовых клеток последние подвергали стимуляции ИЛ-1α (20 нг/мл) — мощным провоспалительным цитокином; силибин дозозависимо ингибировал ИЛ-1-индуцированный синтез человеческого MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного белка 1) и человеческого ИЛ-8. Этот эффект был обусловлен способностью силибина ингибировать фосфорилирование IκBα, ERK, MEK и Raf во всех использованных концентрациях. Антифибротические свойства силибина также были подтверждены на различных экспериментальных моделях и в исследованиях с участием человека.

В таблице 2 кратко представлены основные противовоспалительные и антифибротические эффекты силибина.

в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании у пациентов с СД 2 типа силибин достоверно снижал уровни глюкозы и триглицеридов в плазме с тенденцией к снижению HbA1c.

Силибин в клинической практике

Применение силимарина в клинической практике имеет давнюю историю; в Средиземноморье, на родине расторопши пятнистой, это растение используется при повреждениях печени еще с Греко-Романской эпохи. В настоящее время во всем мире наблюдается стабильное увеличение потребления фитопрепаратов, значительная часть из которых производится на основе расторопши. Тем не менее, несмотря на большой опыт применения и большое количество пациентов, получавших лечение препаратами расторопши пятнистой, четких данных относительно их клинической эффективности нет.

На сегодня проведено всего несколько хорошо спланированных клинических исследований препаратов расторопши. В большинстве работ изучали силимарин и включали пациентов с циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии. F. Stickel и соавт. (2007) идентифицировали 10 важнейших контролируемых исследований, проведенных у пациентов с заболеваниями печени, с различным количеством участников (от 20 до 200), дозами силимарина (от 210 до 450 мг/сут) и длительностью терапии (от 7 до 730 дней). Эти клинические исследования имели те же недостатки, что и другие аналогичные испытания

эффективности с использованием современных методов.

Клинический опыт применения силибина в основном связан с его способностью нейтрализовать различные токсины и защищать печень от повреждения при различных острых и хронических гепатопатиях.

Силибин как детоксификант и гепатопротектор

Большинство химиотерапевтических препаратов метаболизируется в печени и может проявлять гепатотоксичность, что в конечном итоге требует снижения дозы или отмены лечения. К химиотерапевтическим средствам, характеризующимся высоким риском побочных эффектов со стороны печени, относятся дактиномицин, даунорубин, доцетаксел, гемцитабин, иматиниб, 6-меркаптопурин, метотрексат и оксалиплатин. Онкологические пациенты, получающие эти препараты, часто самостоятельно принимают средства на основе расторопши пятнистой, учитывая ее репутацию как гепатопротектора. Клиницисты также назначают силимарин больным с онкопатологией с этой же целью. Применение препаратов расторопши в таких случаях обосновано их протекторным влиянием на печень, выполняющую множество функций, включая реакцию на повышенные метаболические потребности в условиях опухолевого роста, обезвреживание продуктов распада опухоли, попадающих в кровоток после лучевой или химиотерапии; метаболизм противоопухолевых препаратов и др.

Силибин является мощным ингибитором человеческой кишечной β-глюкуронидазы, блокируя высвобождение и реабсорбцию несвязанных ксенобиотиков и их метаболитов из глюкуроноидных конъюгатов. Так как печень является главным органом, очищающим кровь от токсинов, многие программы детоксификации включают компонент поддержки печени, или «очистку» печени. По вышеуказанным причинам в такие программы обычно включают силибин. Тем не менее проведено только одно рандомизированное исследование, в котором изучались эффекты расторопши пятнистой у пациентов, получавших противоопухолевую терапию; 50 детей с острым лимфобластным лейкозом и печеночной токсичностью 2 степени и выше рандомизированы для получения препарата силимарина (5,1 мг/кг/сут) или плацебо на протяжении 28 дней. Авторы сообщили о значительном снижении уровней АСТ ($p < 0,05$) и тенденции к значительному снижению уровня АЛТ ($p < 0,07$). Снижение общего билирубина на 28-й день терапии наблюдалось у достоверно большего количества пациентов в группе силимарина ($p < 0,0069$) (C.J. Lin et al., 2009).

Силибин при остром повреждении печени

Назначение силибина в пределах 48 ч после отравления грибом *Amanita phalloides* (бледная поганка) является эффективным способом профилактики тяжелого повреждения печени (S.D. Salhanick et al., 2008). Ретроспективный анализ 205 случаев клинического отравления с 1971 по 1980 год показал эффективность экстракта расторопши пятнистой в увеличении показателей выживаемости взрослых и детей, употребивших этот потенциально смертельный гриб (F. Enjalbert et al., 2002). В Январе 2007 г. шесть членов семьи из Калифорнии (США), отравившиеся афлатоксином *A. phalloides*, получили внутривенную терапию экстрактом расторопши

пятнистой. Управление по продуктам питания и лекарственным препаратам США (FDA) предоставило разрешение на проведение такой терапии, так как все пациенты с большой вероятностью могли умереть от печеночной недостаточности. В итоге 1 из 6 пациентов умер, а остальные полностью выздоровели. В сообщении В.Р. Jacobs и соавт. (2002) указывается, что силибин может защищать печень от токсичности, вызванной лекарственным препаратом фениитоном.

Силибин при хронической болезни печени

Различные флавоноиды, объединяемые общим термином «расторопша пятнистая», считаются безопасными и хорошо переносимыми соединениями с ограниченным количеством побочных эффектов. Как уже отмечалось, большинство исследований были проведены с использованием силимарина и включали пациентов с алкогольным и вирусным циррозом. Экспертная группа Кокрановского сотрудничества (A. Rambaldi et al., 2005) проанализировала исследования силимарина/силибина у пациентов с различными типами острых и хронических заболеваний печени. Для определения качества исследований использовались различные показатели, такие как количество участников, критерии рандомизации, слепой дизайн, наблюдение за пациентами, используемые методы статистики. Из 1831 ссылки 67 публикаций были посвящены терапии пациентов с алкогольным и/или вирусным (гепатит В, С) повреждением печени, которые получали расторопшу пятнистую; из них критериям включения соответствовали только 26 публикаций, описывающих 13 исследований. Активная терапия состояла из силимарина *per os* в 10 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), силибина в виде фитосом *per os* в 2 РКИ и силибина в комбинации с фосфатидилхолином в 1 РКИ. В Кокрановском обзоре был сделан вывод, что расторопша пятнистая не оказывает значительного влияния на течение заболеваний печени. В то же время у пациентов с алкогольной болезнью печени без антител к HCV лечение экстрактами расторопши сопровождалось снижением смертности на 50% по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,05$); в исследованиях, оценивавших гепатоспецифическую смертность, также наблюдался достоверный эффект силибина (относительный риск 0,50; 95% ДИ 0,29-0,88; $p = 0,02$).

L.V. Seeff и соавт. (2008, 2009) исследовали самостоятельное использование фитопрепаратов в США пациентами с хронической HCV-инфекцией, в том числе не ответившими на предшествующую терапию интерфероном и рибавирином. Из 1145 пациентов около 50% применяли растительные средства, из них в 70% случаев использовался силибин. Несмотря на отсутствие изменений в печеночных пробах и/или сывороточных уровнях РНК HCV, одномерный анализ показал более низкую частоту симптомов и лучшее качество жизни у пациентов, принимавших силибин, по сравнению с больными, которые его не принимали. По данным многомерного анализа, учитывающего пол, возраст, уровень образования, употребление алкоголя, физическую активность, индекс массы тела и курение, силибин положительно влиял на более чем один аспект качества жизни.

Общее количество пациентов, получавших лечение силимарином/силибином в рамках хорошо спланированных исследований, а также пилотных исследований хорошего качества, насчитывает около

Дозы	Клетки	Эффекты
От 5 до 50 мкмоль/л Средняя, доза, на которой наблюдался эффект, — 15 мкмоль/л	Гепатоциты Эндотелиальные клетки Тромбоциты Раковые клетки Фагоциты Звездчатые клетки HepG2	Ингибирование NF-κB-опосредованных сигнальных путей Подавление фосфорилирования IκBα Ингибирование протеинкиназы и c-jun N-терминальной киназы Ингибирование образования лейкотриенов Уменьшение высвобождения цитохрома C Подавление фосфорилирования ERK, MEK, Raf Уменьшение высвобождения каспазы-9, каспазы-3, ИЛ-8 Ингибирование TGFβ-опосредованных сигнальных путей Снижение MMP-2 и повышение TIMP-2 Подавление репликации HCV

Метаболические эффекты

Силибин вмешивается в некоторые механизмы действия инсулина. Так, силибин модулирует захват глюкозы адипоцитами путем блокирования инсулинозависимого глюкозного транспортера 4. В гепатоцитах крыс силибин в концентрациях от 25 до 100 мкмоль/л снижал образование глюкозы из различных глюкогенных субстратов благодаря ингибирующему влиянию на активность пируваткиназы. В культивируемых гепатоцитах силибин в низких дозах снижал образование активных форм кислорода в митохондриях, что сопровождалось уменьшением окисления углеводов, синтезируемых путем гликолиза. Кроме того, путем блокирования гидролиза гликозо-6-фосфата силибин дозозависимо ингибировал глюконеогенез и гликогенолиз как в обычных условиях, так и после глюкагонозависимой стимуляции. Этот эффект был продемонстрирован с использованием различных субстратов, таких как дигидроксиацетон, лактат/пируват, глицерин и фруктоза.

На экспериментальной модели сахарного диабета (СД) 1 типа, в 6-месячном двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с плохо контролируемым инсулинозависимым СД и алкогольной болезнью печени, а также

фитопрепаратов, в частности малый размер выборки; отсутствие рандомизации и открытой дизайн; значительно различающиеся периоды терапии; отсутствие информации о типе и дозе используемого экстракта, а также характеристик продукта в целом; плохо обозначенные популяции пациентов; проведение анализа без учета этиологии и тяжести заболевания и потенциального влияния сопутствующих факторов.

История исследований силибина частично отражает эпидемиологическую историю заболеваний печени. Во время, когда цирроз был единственным четко идентифицированным клиническим проявлением повреждения печени, а алкоголь — единственным известным патогенетическим фактором, силимарин и другие экстракты растений были наиболее используемыми препаратами. Установление патогенетических взаимоотношений между вирусами гепатита и повреждением печени сместило интерес исследователей и фармацевтических компаний в сторону противовирусных средств. В свою очередь, открытие метаболических болезней печени, а также лучшее понимание клеточных и субклеточных механизмов развития и прогрессирования повреждения печени заставило ученых и фармацевтическую индустрию пересмотреть свои взгляды на препараты природного происхождения и начать оценивать их терапевтическую

2 тыс. больных циррозом печени или хроническим гепатитом различной этиологии, при этом средняя длительность терапии составляла 6 месяцев, а доза силибина варьировала от 160 до 360 мг/сут (кроме двух исследований; см. ниже).

В прошлом большинство исследований фокусировалось на циррозе печени, в частности алкогольной этиологии, и эффективность силибина оценивалась по улучшению показателей печеночной функции и/или снижению смертности. Силибин-β-циклодекстрин изучался как противодиабетический препарат у пациентов с алкогольной болезнью печени и сопутствующим инсулинонезависимым СД; у таких больных препарат (в дозе 135 мг/сут) не влиял на показатели функции печени и секрецию инсулина, однако значительно снижал уровни глюкозы ($p < 0,03$) и триглицеридов ($p < 0,01$) натощак по сравнению с плацебо. Этот эффект силибина, по-видимому, связан с его способностью уменьшать инсулинорезистентность.

Более поздние исследования были посвящены хроническому гепатиту, в частности, вызванному HCV. Силибин в виде фитосом, назначаемый в дозах от 240 мг/сут до 942 мг 3 р/сут (самая высокая доза, когда-либо использованная у пациентов с повреждением печени), хорошо переносился, не вызывал побочных эффектов и значительно уменьшал повреждение печени, на что указывало снижение активности трансаминаз и окислительного стресса (уровня малонового альдегида в сыворотке, а также сывороточных уровней ферритина и общих запасов железа в организме). В настоящее время интерес исследователей направлен на изучение потенциальных противовирусных эффектов силибина в отношении HCV-инфекции.

S.J. Polyak и соавт. (2007) изучали эффекты различных экстрактов силимарина на полиморфноядерные лейкоциты пациентов с хронической HCV-инфекцией и показали наличие противовоспалительного и противовирусного эффекта экстракта расторопши пятнистой, прежде всего силибина, который проявлял наиболее мощные анти-NF-κB и анти-HCV-репликационный эффекты. P. Fegenci и соавт. (2008) и M. Vietmer и соавт. (2009) продемонстрировали, что силибин является мощным противовирусным препаратом у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. В этих исследованиях также было установлено, что даже очень высокие дозы силибина (от 5 до 20 мг/кг/сут внутривенно в течение 14 дней) не сопровождались какими-либо токсическими эффектами.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) может развиваться как проявление метаболического синдрома или сопутствовать хронической HCV-инфекции. В последнем случае наличие НАЖБП ускоряет прогрессирование фиброза и ухудшает ответ на противовирусную терапию. У пациентов с первичной НАЖБП и/или хроническим гепатитом С в сочетании с НАЖБП, не ответивших на предшествующую терапию, 3-месячное лечение силибином в комплексе с витамином Е и фосфолипидами (эквивалент 200 мг чистого силибина в сутки) сопровождалось значительным снижением плазменных маркеров хронического воспаления (С-реактивного белка, цитокинов), метаболических параметров (триглицеридов, холестерина, инсулинорезистентности), печеночных ферментов (трансаминаз и гаммаглутамилтранспептидазы), степени ультразвукографического стеатоза печени, а также главных индикаторов фиброза печени – TGFβ, гиалуроновой кислоты и металлопротеиназы-2.

На модели неалкогольного стеатогепатита у грызунов тот же комплекс силибина предотвращал митохондриальную дисфункцию. Согласно предварительным результатам масштабного многоцентрового плацебо контролируемого исследования, проводимого в Италии, комплекс силибина с витамином Е и фосфолипидами уменьшает повреждение печени у пациентов с НАЖБП и снижает маркеры фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С (H.S. Te et al., 2010).

Выводы

Данные, представленные в настоящем обзоре, отражают возрастающий интерес к силибину и его компонентам, а также непрерывное совершенствование знаний о молекулярных механизмах действия этого соединения. Тем не менее на сегодня отсутствуют убедительные данные относительно эффективности силибина в клинических условиях у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Единственным доказанным фактом является отсутствие побочных эффектов при лечении даже высокими дозами силибина.

Клинические исследования фитопрепаратов, как правило, имеют одни и те же недостатки, частично связанные с тем, что хорошо спланированные испытания требуют значительных ресурсов, и компании – производители средств на растительной основе не имеют возможности их спонсировать. Кроме того, в большинстве случаев растительные препараты отличаются от фармацевтических соединений содержанием множества ингредиентов, которые могут действовать на человека многочисленными, зачастую не установленными путями. В случае силибина клинические исследования чистого экстракта и/или его производных немногочисленны и включали небольшое количество пациентов. Силибин является наиболее активным флавонолигнаном силимарина, и большинство препаратов стандартизируются именно по этому соединению, однако по другим параметрам эти средства значительно различаются, что может влиять на клиническую эффективность. В то же время перед проведением любых клинических исследований желательно установить полный фитохимический и биологический профиль препарата, притом что современные аналитические методы позволяют провести качественную и количественную оценку практически любых соединений. Кроме того, необходимо удостовериться, что назначаемые дозы повышают плазменные и/или тканевые концентрации до уровня, который требовался для получения эффекта в испытаниях *in vitro*. Одним из главных недостатков многих клинических исследований лекарственных растений является то, что оценка эффективности не предваряется адекватными фармакокинетическими анализами. Некоторые растения могут не показать эффективности в клинических исследованиях не потому, что не обладают активностью, а вследствие недостаточной дозировки, не позволяющей достичь фармакологически значимых концентраций.

В настоящее время продолжают многочисленные клинические исследования с силибином (с ними можно ознакомиться на www.nccam.nih.gov). Кроме того, производители экстрактов расторопши пятнистой проводят клинические исследования с собственными продуктами, что позволит уточнить эффекты отдельных препаратов расторопши.

Эпидемиология хронической болезни печени сегодня изменяется во всем мире: вклад вирусных инфекций уменьшается; пациенты с хроническими гепатитами В и С становятся старше; распространенность НАЖБП и алкогольной болезни печени стремительно увеличивается, а пациенты с этими заболеваниями становятся все моложе. Наконец, алкогольные повреждения, метаболические нарушения и вирусные инфекции часто сосуществуют у одного пациента. Таким образом, клиническая практика нуждается в препаратах, которые могут применяться на протяжении многих лет, не вызывая существенных побочных эффектов. Убедительные данные относительно безопасности и многообещающие результаты исследований эффективности позволяют предполагать, что таким препаратом может стать силибин.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

World Journal of Gastroenterology 2011, May 14, Vol. 17, Issue 18: 2288-2301

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:
Токсичні ураження печінки:
для підтримуючого лікування
у пацієнтів із хронічними
запальними захворюваннями
печінки або циррозом печінки

Дія – гепатопротекторна
та антитоксична

Карсил® Форте –
гепатопротектор із зручною
кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71