



## Armurariu în bolile de ficat

Cu mult înainte ca bolile de ficat să fie tratate după cauza lor oamenii consumau preparate din armurariu. Chiar astazi silimarina-un extract de armurariu-este des folosit de bolnavii de ficat.

Silimarina este unul dintre preparatele cu cele mai putine efecte secundare, când se folosesc doze mari s-au observat apariția diareelor, a alergiilor.

În acest articol vom vorbi despre **silimarină** si **silibină**.

**Silimarina** este un extract din armurariu care în principal este constituit din silibină, sylidianină, sylichristină toate aceste trei substante făcând parte din clasa flavonolignanilor.

**Silibina** este principala substanță a clasei flavonolignanilor. Ea este extrasă din armurariu printr-un procedeu relativ complicat, purificată și folosită ca hemisuccinat pentru perfuzii.

Efectul silimarinei este în continuare controversat în timp ca efectul silibinei este dovedit în special împotriva hepatitei C. Vă prezentăm în continuare datele despre aceste substanțe și în ce direcție se fac cercetările.

### **Silimarina**

Se administrează sub formă de tablete sau capsule și se vinde fără rețetă în farmacie. De regulă nu-i plătită de casele de asigurări. După unii pacienți ea îmbunătățește starea generală după alții nu are nici un efect. Ce spun datele științifice? În eprubetă sau pe animalele de laborator(2), silimarina administrată în doze mari a avut un efect antioxidant și inhibitor al fibrozei. La oameni nu s-a putut încă demonstra acest efect: studii care au comparat silimarina cu placebo nu au aratat nici o diferență sau diferențe minime în privința valorilor



hepatice sau a fibrozării. După unele date ar avea un efect în calitatea vieții.

### **Silimarina în ciroza alcoolică și în cea nealcoolică**

La pacienții cu ciroză datele sînt contradictorii. Un studiu a lui Ferenci și colaboratorii din 1989 a urmărit pe 170 de pacienți cu ciroza efectul în privința supraviețuirii. 91 aveau ciroză alcoolică. La 79 pacienți, ciroza era de altă natură (nespecificată). Pacienții au fost împărțiți în două și au primit fie silimarină fie un preparat placebo. După 4 ani mai trăiau 58% dintre pacienții cu silimarină și doar 39% dintre cei cu placebo. În plus îmbucurător a fost că nu s-au constatat efecte secundare.(3)

Acest succes nu a mai putut fi demonstrat în studii ulterioare.

Intre 1986 și 1989 Pares & co. au urmărit același țel, tratînd 200 de pacienți cu ciroză alcoolică. Nu s-au constatat diferențe între pacienții cu placebo și cei cu silimarină nici în privința supraviețuirii, nici a înaintării în boală.(4)

O lucrare a lui Saler & co. din anul 2008 a analizat mai multe zeci de studii cu silimarina și silibină și efectul lor asupra cirozei alcoolice. S-a constatat o îmbunătățire sub silimarină a valorii hepatice GOT dar nu și a fosfatazei alcaline AP. Mortalitatea sau alte complicații au fost cu 7% mai reduse la pacienții cu silimarină. (5)

### **Silimarina în ciroza primara biliară (PBC)**

S-a încercat administrarea de silimarina la pacienții cu CPB la care tratamentul standard cu acid-ursodeoxicolic singur n-a fost suficient. Studiul lui Angulo & co. A fost publicat în anul 2000. Nici aici silimarina n-a adus avantaje în răspunsul la terapie sau îmbunătățirea valorilor de laborator cum ar fi bilirubina, fosfataza alcalină. Autorii au ajuns la concluzia ca alte studii despre silimarină in PBC nu-și mai au rostul. Efectul asupra țesutului hepatic nu a fost cercetat.(6)



## **Silimarina în hepatita autoimună**

Nu este cunoscut vreun efect al silimarinei asupra pacienților cu hepatita autoimună, nu s-au făcut niciodată cercetări în această direcție. Pentru că în hepatita autoimună lipsa imunosupresoarelor duce rapid la distrugerea ficatului, silimarina nu poate fi în niciun caz un înlocuitor de tratament! Un chestionar făcut pe 249 de pacienți cu Hep.AI a aratat că două treimi dintre ei iau și silimarină pe lângă tratamentul imunosupresor fără să aibe efecte pozitive în calitatea vieții sau în valorile hepatice.(7)

## **Silimarina în hepatita virală acută**

Încă din anul 1970 a fost studiat efectul silimarinei în hepatita acută (în cea de tip B desigur, cea de tip C încă nu era cunoscută). Într-un studiu, valorile hepatice s-au normalizat, în altul n-a fost nici o diferență. (9)

În anul 2009 într-un studiu egiptean, sub silimarina s-a normalizat bilirubina indirectă la pacienții cu hepatită acută, ceva mai repede decât la cei cu placebo, urina închisă la culoare, colorația galbenă au dispărut ceva mai repede. În privința valorilor hepatice GOT, GPT, bilirubinei directe, silimarina nu a avut niciun efect.(10)

## **Silimarina în hepatita B**

Despre silimarină în hepatita cronică B nu există practic nici o dată. Într-o lucrare din anul 2005 a lui Mayer care cuprinde peste o sută de studii, niciunul dintre studii nu a fost făcut pe pacienți doar cu hepatită B ci împreună cu pacienți cu hepatită C. Autorii n-au găsit niciun indiciu că silimarina ar influența pozitiv scăderea viremiei sau îmbunătășirea țesutului hepatic la bolnavii cronici de hepatită B sau C.(11)



## Silimarina în hepatita C

În hepatita C, silimarina a fost cel mai des studiată dar și aici datele sînt contradictorii. Asta-i valabil doar pentru silimarina administrată oral sub formă de tablete. Silibina administrată intravenos are efect dovedit, dar despre asta vom vorbi mai tîrziu. În Egipt au fost tratați în anul 2004 în cadrul unui studiu, 141 de pacienți cu hepatită cronică C, care au primit fie silimarină sub formă de tablete fie un preparat multi-vitaminic. După un an toți pacienții au raportat că se simțeau mult mai bine indiferent că li s-a administrat silimarina sau vitamine. Pe de altă parte nici silimarina nici vitaminele n-au avut vreo influență asupra viremiei, a valorilor hepatice sau a stării ficatului.

Date interesante vin din studiul HALT\_C cu 1049 de pacienți cu hepatită c din anul 2007. De fapt acest studiu a fost făcut pentru interferon, datele despre silimarina fiind doar un „produs secundar”, datele nu au fost acumulate în condiții de control. Mulți participanți au recunoscut că au luat pe lîngă tratamentul standard și diferite preparate cu silimarină așa că s-au strîns și aceste date.

178 din cei 1049 pacienți (17%) au luat-după propriile declarații-cel puțin odată silimarină, 170 (16%) iau actual astfel de produse. 2/3 dintre pacienți (701/67%) nu au luat niciodată silimarină. Dozajul a fost de asemenea diferit.

Seff și colegii au prezentat în anul 2008 prima dată datele despre silimarină extrase din studiul HALT-C. Ca și în studiul egiptean, silimarina nu a avut efecte asupra viremiei și a valorilor hepatice la unii pacienți unele efecte ale terapiei au apărut mai rar: s-a diminuat oboseala, răul, durerea în zona ficatului, a crescut apetitul, starea generală s-a îmbunătățit. (13)



Freedmann și colegii au mai sintetizat odată datele din acest studiu dorind să știe dacă silimarina a avut efect asupra țesutului hepatic. Răspunsul a fost: **NuDa**.

Fibrozarea a fost, la cei care au luat silimarina timp îndelungat (16-17 luni), mai redusă. Este prima dată când se constată un efect antifibrotic dar să nu uităm că (,) concomitent s-a făcut tratamentul cu interferon. Din păcate numărul pacienților cu complicații ale hepatitei c cum ar fi hemoragii ale varicelor, transplant, cancer hepatic, moartea, a fost la fel de mare la pacienții care au luat silimarină ca și la cei care nu au luat. Cum s-a ajuns la acest paradox nu poate fi explicat. (14)

### **Dozele mari de silimarina sînt promițătoare?**

Încă nu se știe.

La ora actuală în SUA sînt două studii în desfășurare pe pacienții cu hepatită c și pe pacienți cu hepato-steatoză în care se administrează doze mari de silimarină, mult mai mari decît doza actuală.

Studiul pentru bolnavii de hepata c este făcut de ministerul sănătății NIH, cel pe bolnavii cu NASH, de firma Rottapharm/Madaus. Rezultatele sînt așteptate.

### **Silibina**

Aceasta se administrează ca infuzii cu concentrație mare pe parcursul a mai multor ore. Ca atare este destul de complicat, scump și se poate face de regulă doar într-o clinică.

Silibina a fost pînă acum folosită în intoxicația cu o ciupercă asemănătoare ciupercii Champignon, intoxicație care duce în cîteva zile la colapsul hepatic și moarte. (15;16)



## **Silibina în hepatita c**

Acum câțiva ani, cercetătorul vienez Ferenci a surprins lumea medicală prin cercetările sale în care silibina avea un puternic efect asupra virusului hepatitei C. (17). Silibina acționa ca un inhibitor de polimerază (18) și împiedica înmulțirea virală. Pentru vindecare însă nu ajungea doar silibina. În anul 2010 la Congresul Hepatic din Viena, prof. Ferenci declara: „Silibina singură nu-i o soluție în hepatita C.”

Actual efectul silibinei este studiat în două direcții: 1.) Pentru un răspuns mai bun la terapia cu interferon. 2.) Există două cazuri unde silibina a împiedicat reinfectarea ficatului transplantat.

### **1.Silibina pentru îmbunătățirea terapiei HCV**

**a)Terapia-rescue-** Terapia-rescue (engl=salvare) este cercetată pentru cazurile unde terapia normală cu Interferon și Ribavirină nu a dat rezultate.

Un studiu a Dr. Biermer/Berlin și Dr. Berg/Leipzig arată ca unele cazuri de non-responder pot fi rezolvate prin administrarea de silibină. La 12 din 20 de pacienți s-a ajuns la nedetectabil. La 3 dintre acestia –pînă acum-s-a ajuns la vindecare. La 4 nu s-a reușit, iar 5 sînt încă sub observație.(19)

Surprinzător a apărut știrea din Austria că infuziile cu silibina au fost admise în tratamentul non-responderilor aflați deja în tratament care se îndreaptă spre non-responder dar în continuare nu este acceptat tratamentul doar cu silibina infuzabil. Doza este de 20mg silibina/Kg , intravenos timp de 2-4 ore. Durata terapiei este de cel puțin 14 zile, iar funcție de viremie poate fi repetată la o distanță de cel puțin 4 săptămîni.

În restul țărilor din UE nu se prevede o astfel de posibilitate.



## **b) Silibina ca tratament introductiv**

Intr-un studiu a lui Scherzer și colegilor sai, silibina a fost administrata timp de 2-3 săptămîni unui grup de 64 de non-responderi după care s-a început terapia cu interferon/ribavirină. La jumătate dintre pacienții greu de tratat, viremia a ajuns sub limita de detectabilitate.!!!! Cîți se vor vindeca pînă la urmă rămîne de văzut.(20)

## **Silibina împotriva reinfecției consecutive transplantului hepatic**

In anul 2010, doua rapoarte din Berlin și Viena au anunțat ca s-a oprit reinfestarea organului transplantat prin infuzarea de silibină. Viremia a fost negativă și la 6 luni după operație ceea ce este echivalent cu vindecarea. Știrea este senzaționala pentru ca reinfestarea noului ficat era pînă acum de neevitat. In plus noul organ era mult mai repede distrus de virus decît cel vechi.

Încă este prea devreme să discutăm rolul silibinei în transplantul hepatic. Ambii pacienți aveau o viremie mică, nu se știe dacă în cazul unei viremii mai mari s-ar obține aceleași rezultate. Berg și colegii presupun că s-ar putea administra silibina și/sau interferon/Ribavirină înaintea operației. Mai există o problemă: silibina nu se găsește peste tot, iar cind este posibil un transplant este de asemenea un lucru incert. Odată un organ găsit trebuie trecut direct la operație.

De asemenea nu se știe cum este suportata silibina la cei cu ciroză avansată. Berg spune ca bilirubina indirectă crește adesea în urma administrării de silibină la cei cu ciroză avansată.

## **CONCLUZII pentru Silimarină/Silibină**

Folosirea silimarinei oral, sub formă de tablete nu are nici un efect asupra viremiei bolnavilor de hpatita B sau C, efectul asupra valorilor hepatice este de asemenea controversat. Adesea se vorbește de îmbunătățirea calității vieții pacientului dar efectele nu-s diferite



de a celor care au luat placebo.

Nu este încă clar dacă doze mari de silimarina au vreun efect antifibrotic sau nu. Se așteaptă rezultatul studiilor in USA.

Perfuziile cu silibina din potrivă s-au dovedit ca avînd efect asupra virusilor hepatitei C. De asemena poate favoriza terapia cu interferon sau impiedica reinfestarea organului transplantat. Nu există date că silibina acționează și asupra virusului B.

Speram că în ciuda costurilor ridicate, cercetările asupra silibinei vor fi continuate.

**I.van Thiel**

**Consultant medical: Prof. Dr. Med. T. Berg, Leipzig**



**hepatita-c.net**



#### Literatur

1. Wagner, H. and O. Seligmann. 1985: "Liver therapeutic Drugs from *Silybum marianum*." In H. M. Chang, H. W. Yeung, W. W. Tso and A. Koo (eds.) *Advances in Chinese Medicinal Materials Research*. Singapore: World Scientific Publ. Co.
2. Jia JD et al.: Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen I, TIMP-1 and TGF-1 RNA. *J. Hepatol* 2001. 35: 392–398.
3. Ferenci P et al.: Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105–13.
4. Parés A et al.: Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol*. 1998 Apr;28(4): 615–21.
5. Saller R et al.: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis for the Clinical Evidence of Silymarin. *Forsch Komplementärmed* 2008;15:9–20.
6. Angulo P et al.: Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):897–900.
7. Herden D et al.: Prospektive Umfrage bei 249 Patienten mit autoimmuner Hepatitis. Poster. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie, April 2010.
8. Magliulo E et al.: Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres. *Med Klin*. 1978 Jul 14;73(28–29): 1060–5.
9. Bode JC: Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial (author's transl) *Med Klin*. 1977 Mar 25;72(12):513–8.
10. El-Kamary SS et al.: A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine*. 2009 May;16(5): 391–400. Epub 2009 Mar 19.
11. Mayer KE et al.: Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2005 Nov;12(6): 559–67.
12. Tanamly MD et al.: Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 752–9.
13. Seeff LB et al.: Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):605–12.
14. Freedman ND et al.: Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(1): 127–37.
15. Carducci R et al.: Silibinin and acute poisoning with *Amanita phalloides*. *Minerva Anesthesiol*. 1996 May; 62(5):187–93.
16. Ganzert M et al.: Knollenblätterpilzvergiftung – Silibinin und Kombination von Silibinin und Penicillin im Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2261–2267.
17. Ferenci P et al.: Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5): 1561–7. Epub 2008 Aug 3.
18. Ahmed-Belkacem A et al.: Discovery of a novel, potent flavonoid inhibitor of HCV RNA dependent RNA polymerase. *Journal of Hepatology*, Supplement No 1, Volume 52, 2010, Page S288 Abstract: 739
19. Biermer M et al.: A short course of high-dose silibinin as rescue treatment for hepatitis C patients with incomplete virological response to peginterferon alpha/ribavirin treatment. *AASLD 2010*, Poster #989.
20. Scherzer TM et al.: Undetectable HCV RNA after silibinin iv treatment is associated with high on treatment response rates in HCV nullresponders. *AASLD 2010*, Abstract #835.
21. Neumann UP et al.: Letter to the Editor: Successful prevention of hepatitis C virus (HCV) liver graft reinfection by silibinin mono-therapy. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52 j 951–954.
22. Beinhardt S et al.: Letter to the Editor: Silibinin monotherapy prevents graft infection after orthotopic liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *J Hepatology* March 2011.
23. Berg T et al.: Letter to the Editor: Silibinin in hepatitis C related liver transplantation. Reply to Beinhardt et al. *J Hepatology* March 2011.