

# Silymarín v liečbe poškodenia pečene indukovaného chemoterapiou

F. Kohútek

## Súhrn

Pečeň je životne dôležitý parenchýmový orgán, ktorý je zodpovedný za biotransformáciu viacerých liečiv, vrátane chemoterapie. Aj keď jej regeneračný potenciál je obrovský, kontinuálna alebo opakovaná expozícia hepatotoxickým liekom môže viesť k jej poškodeniu. Tento jav sa označuje ako poškodenie pečene indukované liekmi (DILI). DILI zapríčinené cytostatickou liečbou sa označuje ako poškodenie pečene indukované chemoterapiou (CILI). Silymarín je extrakt z ostropestreca mariánskeho (*Silybum marianum*), ktorý znižuje mieru poškodenia pečene jeho antioxidantným, protizápalovým a antifibrotickým účinkom. Existuje len obmedzený počet vedeckých prác zameraných na úlohu silymarínu v liečbe CILI a jeho optimálnu dávku. Výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií favorizujú použitie silymarínu v liečbe CILI. Nie sú k dispozícii prospektívne štúdie definujúce optimálnu dávku silymarínu v liečbe CILI. Jedna retrospektívna štúdia predpokladá, že optimálna dávka by mala byť v rozmedzí 300–450 mg, ďalšie zvyšovanie dávky v štúdiu nevedlo k zvýšeniu efektu v zmysle poklesu transamináz.

## Kľúčové slová

silymarín – hepatotoxicita – chemoterapia – antioxidant

## Summary

**Silymarin in the treatment of chemotherapy-induced liver damage.** The liver is a vitally important parenchymal organ responsible for the biotransformation of various drugs, including chemotherapy. Although its regenerative potential is enormous, continuous or repeated exposure to hepatotoxic drugs can lead to its damage. This phenomenon is referred to as drug-induced liver injury (DILI). DILI caused by cytostatic treatment is termed chemotherapy-induced liver injury (CILI). Silymarin, an extract from milk thistle (*Silybum marianum*), reduces the extent of liver damage through its antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic effects. There is only a limited amount of scientific work focused on the role of silymarin in the treatment of CILI and its optimal dosage. Results from randomized controlled trials favor the use of silymarin in the treatment of CILI. No prospective studies on optimal dosage of silymarin in the treatment of CILI are available. One retrospective study suggests an optimal dosage range of 300–450 mg, with further dose increases not leading to an increase in effect in terms of transaminase reduction.

## Key words

silymarin – liver toxicity – chemotherapy – antioxidant

## ÚVOD

Pečeň je parenchýmový orgán, ktorý je nevyhnutný pre intermediárny metabolizmus a detoxikáciu. Hepatocyty tvoria takmer 80 % celkovej hmotnosti pečene. Spolu s ďalšími bunkami, ako sú Kupfferove bunky, endoteliálne bunky alebo bunky žľčových ciest, sú hepatocyty zodpovedné za správnu funkciu pečene [1].

Hoci regeneračný potenciál pečene je obrovský, kontinuálne alebo opakované užívanie mnohých liečiv môže viesť k poškodeniu pečene. Tento jav sa označuje ako poškodenie pečene indukované liekmi (DILI – drug-induced liver injury). Existuje niekoľko mechanizmov, ktoré vedú k poškodeniu pečene in-

dukovanému liekmi. Priame poškodenie hepatocytov vytvára základ pre hepatocelulárne DILI, indukcia cholestázy vedie k cholestatickému DILI, vaskulárne poškodenie môže prejsť do nodulárnej regeneratívnej hyperplázie alebo venookluzívnej choroby. Mechanizmy poškodenia sa často kombinujú do komplexného patofyziologického procesu, ktorý má za následok špecifickú klinickú manifestáciu poškodenia pečene [2].

Podobne ako pri akýchkoľvek iných liekoch, pečeň je prvým miestom biotransformácie aj systémovej liečby v liečbe malígnych ochorení. Ako bolo uvedené vyššie, rôzne lieky môžu indukovať poškodenie pečene a systémová

onkologická liečba nie je výnimkou. Hoci mechanizmus účinku sa pri konkrétnych cytostatikách a ich kombináciách líši, komplexné údaje o epidemiológii poškodenia pečene indukovaného chemoterapiou (CILI – chemotherapy-induced liver injury) chýbajú. Interakcia medzi pečeňou a liekom sa musí brať do úvahy a špeciálna pozornosť by sa mala venovať v prípade preexistujúceho zhoršenia funkcie pečene. Zhoršená funkcia pečene môže zabrániť pacientovi za určitých okolností dostať vhodnú systémovú liečbu (hepatotoxická liečba pri významne zhoršenej funkcii pečene) [3].

Existujú rôzne stratégie na zvládnutie CILI. Zníženie dávky alebo odklad

chemoterapie sú bežnými spôsobmi, ako sa vyrovať s hepatotoxicitou. Obe stratégie však vedú k zníženiu účinnosti systémovej liečby, čo môže viesť k zhoršeniu ukazovateľov prežívania. V manažmente CILI je preto vysoko žiaduce využiť aktívnu látku, ktorá by urýchlila regeneráciu pečene.

## MECHANIZMUS ÚČINKU SILYMARÍNU V LIEČBE POŠKODENIA PEČENE

Silymarín je extrakt z ostropestreca mariánskeho (*Silybum marianum*), ktorý pozostáva zo zmesi flavonolignanov, flavonoidov a polyfenolov. Silybín je dominantnou a biologicky najaktívnejšou zlúčeninou prítomnou v silymaríne. Účinok silymarínu na pečeň je pleiotropný. Nadmerný príjem toxínov alebo intenzívna oxidácia ako súčasť metabolizmu voľných mastných kyselín vedie k zvýšenej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka. Silymarín zmiernuje tento oxidačný stres vychytávaním reaktívnych foriem kyslíka. Predpokladá sa tiež, že silymarín indukuje syntézu glutatiónu. Glutatión pôsobí ako silný antioxidant v pečenevom tkanive a pokrýva podstatnú časť antioxidantnej kapacity pečene [4]. Dobro zdokumentovaný je protizápalový účinok sprostredkovaný inhibíciou mnohých prozápalových cytokínov (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ). Zníženie oxidačnej a zápalovej aktivity vedie k menšej miere poškodenia parenchýmu. Silymarín tiež inhibuje konverziu hviezdovitých buniek na myofibroblasty a znižuje tvorbu prokolagénu III,  $\alpha$ -SMA (alfa-smooth muscle actin, alfaaktín hladkých svalov) a TGF $\beta$  (transforming growth factor beta, transformujúci rastový faktor beta). Spolu s antiapoptotickým účinkom silymarínu to vedie k inhibícii fibróznej transformácie pečenevého tkaniva [5].

V prospektívnej dvojito zaslepanej randomizovanej kontrolovanej štúdií Luangchosisiriho et al. autori skúmali účinnosť silymarínu pri prevencii poškodenia pečene indukovaného antituberkulotikami. Do štúdie bolo zapojených 55 pacientov. Všetci pacienti boli liečení pyrazinamidom, izoniazidom a ri-

fampicínom v rôznych kombináciách. Boli randomizovaní do dvoch skupín: prvej skupine bola podaná profylaxia silymarínom v dávke 420 mg denne spolu s antituberkulotikami, druhej skupine bolo podané placebo a antituberkulotiká. Vo 4. týždni od začatia liečby boli hodnotené hladiny alanín-aminotransferázy (ALT), sérového bilirubínu a hladiny antioxidantných látok superoxidodismutázy (SOD), glutatiónu a malondialdehydu. DILI súvisiace s antituberkulotikami bolo definované ako významné zvýšenie ALT (2-krát vyššie ako horná hranica normy) a zvýšenie hladiny sérového bilirubínu nad 1,5 mg/dL. Súčasne nesmela byť prítomná žiadna iná príčina poškodenia pečene okrem príjmu antituberkulotík. Akékoľvek zvýšenie ALT alebo bilirubínu a prítomnosť príznakov, ako sú nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha alebo žltáčka, sa považovali za DILI. Významne nižší výskyt DILI bol pozorovaný v skupine liečenej silymarínom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (3,7 oproti 32,1 %;  $p = 0,012$ ). Po štyroch týždňoch príjmu antituberkulotík bol zaznamenaný významný rozdiel v poklese SOD medzi skupinou liečnou silymarínom a kontrolnou skupinou (-0,20 IU/mL vs. -4,41 IU/mL;  $p = 0,027$ ). Hoci autori priznali niekoľko obmedzení štúdie, výsledky naznačujú, že silymarín je účinný v prevencii DILI. Za tento účinok môže byť zodpovedná práve zvýšená obnova SOD [6].

## SILYMARÍN V LIEČBE CHEMOTERAPIOU INDUKOVANEJ HEPATOPATIE

Aj keď priaznivé účinky silymarínu na poškodenie pečene boli dokumentované už v 19. storočí, existuje len obmedzený počet vedeckých prác zaoberajúcich sa vplyvom silymarínu na poškodenie pečene navodené systémovou onkologickou liečbou.

Staršia predklinická štúdia Mansoura et al. sa zameriavala na účinok silymarínu na oxidačný stres a hepatotoxicitu vyvolanú podaním cisplatiny v potkaních modeloch. Významný pokles oxidačnej aktivity, meraný hladinou reak-

tívnych foriem kyslíka v pečenevom tkanive, bol zdokumentovaný pri potkanoch, ktoré boli premedikované silymarínom 1 hod. pred podaním cisplatiny. To viedlo k nižšej liekom indukovanej hepatotoxicite s nižším nárastom transamináz a bilirubínu. Autori dospeli k záveru, že silymarín dosiahol významne zmiernujúci účinok proti hepatotoxicite indukovanej cisplatinou [7].

Randomizovaná prospektívna štúdia Moeziana et al. skúmala úlohu silymarínu u pacientok s včasným karcinómom prsníka (I.-III. štádium) liečených kombináciou cytostatík AC/T (doxorubicín, cyklofosfamid nasledovaný paklitaxelom), u ktorých sa vyvinul rádiologicky potvrdený CILI počas chemoterapie alebo po nej. Pacientky s predchádzajúcim ochorením pečene boli zo štúdie vylúčené. Tridsať pacientok spĺňajúcich inklúzne kritériá bolo náhodne zaradených do experimentálnej skupiny, v ktorej boli liečené silymarínom v dávke 140 mg denne, a do kontrolnej skupiny, v ktorej sa im podávalo placebo. Hepatálne testy a diagnostické zobrazovacie metódy boli vykonané pred intervenciou a 2 a 4 týždne po intervencii. Silymarín nedosiahol štatisticky významné zlepšenie v biochemických a rádiologických ukazovateľoch poškodenia pečene v experimentálnej skupine ( $p > 0,05$ ). Napriek tomu autori dospeli k záveru, že v štúdií sledovali trend v prospech použitia silymarínu. Vzhľadom na obmedzenia tejto štúdie Moezian et al. vyzývajú k ďalšiemu výskumu v tejto oblasti [8].

Ďalšia štúdia Mohaghegha et al. sa zameriavala na účinok silymarínu na CILI vyvolanú liečbou taxánmi. V nej bolo sledovaných 99 pacientok s invazívnym karcinómom prsníka liečeného antracyklínmi nasledovanými taxánmi (docetaxel alebo paklitaxel). Pred začatím liečby taxánmi boli pacientky randomizované do dvoch skupín. Jednej skupine bol podaný silymarín v dávke 70 mg trikrát denne počas chemoterapie. Kontrolnej skupine bolo podané placebo. Dva pečenevé enzýmy (ALT a aspartát-aminotransferáza, AST) a sérový bilirubín boli sledované po každej dávke taxánu. Hoci

iniciálne bol medzi oboma skupinami len malý rozdiel v hladine pečeňových enzýmov a bilirubínu, po mesiaci liečby bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi oboma skupinami v hladine hepatálnych enzýmov. Autori dospeli k záveru, že silymarín môže zvrátiť zvýšenie transamináz, ak je podaný pacientom liečeným taxánmi, a uviedli, že tento účinok by sa mohol zvyšovať zvýšením dávok silymarínu [9].

Vyššie uvedené štúdie sa venovali predovšetkým otázke samotného použitia silymarínu v liečbe CILI. Poskytujú do určitej miery kontroverzné závery a mierne favorizujú použitie silymarínu v liečbe CILI.

### OPTIMÁLNA DÁVKA SILYMARÍNU V LIEČBE CHEMOTERAPIOU INDUKOVANÉHO POŠKODENIA PEČENE

Podobne ako otázka efektivity silymarínu v liečbe CILI, aj optimálna dávka silymarínu je predmetom diskusie. V súčasnosti nie sú k dispozícii výsledky prospektívnych štúdií, ktoré by definovali optimálnu dávku silymarínu v liečbe CILI.

Fathalah et al. uvádzajú lepšiu účinnosť vysokej dávky silymarínu (1 050 mg denne) v porovnaní so „štandardnou“ dávkou silymarínu (420 mg denne) u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene podmienenou infekciou hepatitídy C. Autori zdokumentovali zlepšenie transamináz a sérového bilirubínu spolu s albumínom a medzinárodným normalizovaným pomerom (international normalized ratio, INR) v kohorte pacientov liečenej vyššími dávkami silymarínu. V tejto kohorte sa pozorovalo aj hranične štatisticky významné zlepšenie Child-Pugh skóre ( $p = 0,048$ ). „Štandardná dávka“ silymarínu nedosiahla tento účinok [10].

Jedna retrospektívna štúdia sa zamerala na optimálnu dávku silymarínu v liečbe poškodenia pečene navodeného systémovou onkologickou liečbou. V danej štúdií bola sledovaná heterogénna skupina 180 pacientov s rôznymi malígnymi ochoreniami a v rôznom štá-

diu. Autori štúdie sledovali prínos silymarínu v liečbe CILI. Silymarín bol podávaný pacientom liečeným systémovou onkologickou liečbou, pričom bola stanovená hladina transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu na začiatku liečby silymarínom, 3–6 týždňov po začatí liečby silymarínom (1. kontrola) a 6–12 týždňov (2. kontrola) po začatí liečby silymarínom. Pacienti so známou vírusovou hepatitídou boli zo štúdie vylúčení. Medián veku pacientov bol 64,55 roka. Najčastejšou diagnózou bol kolorektálny karcinóm ( $n = 77$ ; 42,78 %), nasledoval karcinóm prsníka ( $n = 24$ ; 13,33 %) a karcinóm pankreasu ( $n = 16$ ; 8,89 %). V čase začatia liečby silymarínom bolo u 126 (70 %) pacientov ochorenie v metastatickom štádiu, pričom metastázy pečene boli prítomné u 73 (40,56 %) pacientov. Štyria (2,22 %) pacienti sa liečili na primárne nádory pečene. Počiatočné zvýšenie hladiny ALT bolo zdokumentované u 111 (61,67 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST sa zistilo u 116 (64,44 %) pacientov. Celkovo 111 (61,67 %) pacientov bolo liečených chemoterapiou, 38 (21,11 %) pacientov kombinovanou chemoterapiou a cieľenou terapiou a 31 (17,22 %) pacientov iba cieľenou terapiou.

Keďže neboli a ani v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne jasné odporúčania týkajúce sa dávkovania silymarínu v liečbe CILI, počiatočná dávka silymarínu bola na uvážení lekára a pohybovala sa v rozmedzí od 150 do 900 mg. Väčšina pacientov však bola liečená dávkou 450 mg ( $n = 101$ ; 56 %) a 300 mg ( $n = 63$ ; 35 %). Medián počiatočnej dávky silymarínu bol 450 mg. Silymarín dokázal stabilizovať alebo signifikantne znížiť (o vyše 20 %) hladinu ALT u 69 % pacientov, hladinu AST u takmer 65 % pacientov a hladinu bilirubínu u 53 % pacientov. Bola pozorovaná štatisticky významná slabá až stredná korelácia medzi iniciálnou dávkou silymarínu a poklesom hladiny transamináz. Regresná analýza potvrdila, že iniciálna dávka silymarínu bola štatisticky významným pozitívnym prediktorom poklesu hladiny ALT pri druhej kontrole u pacientov s léziami pečene aj bez lézií pečene. Tento účinok bol výraznejší

u pacientov s léziami pečene. Podobne, iniciálna dávka silymarínu bola pozitívnym prediktorom poklesu hladiny AST pri druhej kontrole u pacientov s léziami pečene aj bez nich (primárne nádory alebo metastázy). Opäť bol účinok výraznejší v populácii pacientov s léziami pečene. Tento efekt iniciálnej dávky silymarínu sa nepozoroval pri hladine bilirubínu. Navýšenie dávky silymarínu pri prvej kontrole sa neprejavilo zvýšenou efektívnosťou silymarínu v zmysle poklesu transamináz, resp. bilirubínu.

Autori v diskusii priznávajú zásadné limity tejto štúdie. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti so širokou škálou základných ochorení pečene. Vzhľadom na to, že pacienti boli hodnotení retrospektívne, boli k dispozícii len neúplné zdravotné záznamy. Okrem toho boli sem zaradení aj pacienti s počiatočne zvýšenými hodnotami pečeňových testov. Táto štúdia sa zamerala na dynamiku hepatálnych parametrov počas liečby silymarínom bez ohľadu na počiatočnú hodnotu. Nakoniec, malígne lézie pečene (primárne alebo metastatické nádory pečene) mohli výrazne ovplyvniť výsledky hepatoprotektívnej liečby. Preto sa sledované parametre vyhodnocovali vždy v subpopulácii pacientov s hepatálnymi léziami a bez hepatálnych lézií. V rámci regresnej analýzy sa pozorovali nízke hodnoty  $R^2$  v regresnom modeli. To bolo spôsobené vysokou variabilitou údajov, napriek značne veľkému súboru pacientov. Súbor údajov pochádzal od pacientov s rôznymi diagnózami, v rôznych štádiách ochorenia a, čo je najdôležitejšie, liečených rôznou systémovou liečbou.

Ako kľúčové zistenia autori udávajú, že najčastejšie aplikovaná dávka silymarínu 300–450 mg denne je dostatočujúca v liečbe CILI a vyššie iniciálne dávky nepriniesli významné zlepšenie v zmysle poklesu transamináz a/alebo bilirubínu [11].

### ZÁVER

Silymarín, aktívna zložka extrahovaná z ostropestreca mariánskeho, preukázal potenciál v liečbe a prevencii poško-

denia pečene indukovaného chemoterapiou, ale aj inými liekmi. Vzhľadom na obmedzenú mieru vedeckého dôkazu podporujúceho použitie silymarínu v liečbe CILI existuje potreba realizovať ďalšie prospektívne štúdie na určenie významu silymarínu v liečbe CILI, optimálnej dávky silymarínu, ale aj dlhodobého vplyvu silymarínu na pečenné funkcie u pacientov podstupujúcich onkologickú liečbu.

## Literatúra

1. Ramadori G, Cameron S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Ann Hepatol* 2010; 9(2): 133–143.
2. Ricart AD. Drug-induced liver injury in oncology. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 2013–2020. doi: 10.1093/annonc/mdx158.
3. Grigorian A, O'Brien CB. Hepatotoxicity secondary to chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2(2): 95–102. doi: 10.14218/JCTH.2014.00011.
4. Gillessen A, Schmidt HHJ. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. *Adv Ther* 2020; 37(4): 1279–1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
5. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules* 2017; 22(2): 191. doi: 10.3390/molecules22020191.
6. Luangchosiri C, Thakkestian A, Chitphuk S et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15(1): 334. doi: 10.1186/s12906-015-0861-7.
7. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39(6): 656–661. doi: 10.5483/bmbrep.2006.39.6.656.
8. Moezian GSA, Javadinia SA, Sales SS et al. Oral silymarin formulation efficacy in management of AC-T protocol induced hepatotoxicity in breast cancer patients: a randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28(4): 827–835. doi: 10.1177/10781552211006182.
9. Mohaghegh F, Solhi H, Kazemifar AM. Silymarin (Milk Thistle) can revoke liver enzyme changes during chemotherapy of breast cancer with Taxanes. *Eur J Int Med* 2015; 7(6): 650–652. doi: 10.1016/j.eujim.2015.10.012.
10. Fathalah WF, Abdel Aziz MA, Abou El Soud NH et al. High dose of silymarin in patients with decompensated liver disease: a randomized controlled trial. *J Interferon Cytokine Res* 2017; 37(11): 480–487. doi: 10.1089/jir.2017.0051.
11. Kohutek F, Bystricky B. Optimal dose of silymarin for the management of drug induced liver injury in oncology. *Mol Clin Oncol* 2023; 18(5): 35. doi: 10.3892/mco.2023.2631.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s. r. o.

**MUDr. Filip Kohútek, PhD.**  
Onkologická klinika FN Trenčín  
filip.kohutek@fntn.sk