

## **A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis**

Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S

Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;15(12):1940-1949

### **Περίληψη**

**Εισαγωγή και σκοπός:** Το silymarin αποτελεί ένα περίπλοκο μείγμα 6 κύριων φλαβονολιγνάνων και άλλων πολυφαινόλικων ενώσεων που προέρχονται από το γάλα του γαϊδουράγκαθου *Silybum marianum*. Παρουσιάζει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις και πιθανώς να ωφελεί ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ). Στόχος της μελέτης ήταν να καθορίσει την αποτελεσματικότητα του silymarin σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ)-τη πιο σοβαρή μορφή ΜΑΛΝΗ.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήσαμε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη ενήλικων ασθενών με ιστολογικά αποδεδειγμένη ΜΑΣΗ και NAS score 4 ή παραπάνω σε ένα νοσοκομείο τριτοβάθμιας φροντίδας στη Kuala Lumpur της Μαλαισίας από το Νοέμβριο του 2012 έως τον Αύγουστο του 2014. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε silymarin (700 mg, n=49) και στην ομάδα που έλαβε Placebo (n=50) 3 φορές ημερησίως για 48 εβδομάδες. Μετά τις 48 εβδομάδες οι βιοψίες επαναλήφθηκαν. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η μείωση κατά 30% ή παραπάνω στο NAS score – τα ευρήματα των βιοψιών στις 48 εβδομάδες συγκρίθηκαν με τα ευρήματα των αρχικών βιοψιών. Δευτερεύοντες στόχοι ήταν οι αλλαγές στη στεάτωση, στη λοβιακή φλεγμονή, στο ballooning των ηπατοκυττάρων, στο NAS και στο fibrosis score, στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις καθώς και στο γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό και ηπατολογικό προφίλ και στις μετρήσεις ηπατικής ακαμψίας.

**Αποτελέσματα:** Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (32.7% στην ομάδα του silymarin vs 26% στην ομάδα του Placebo, p=0.467). Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του silymarin παρουσίασε μείωση

στην ίνωση βάσει της βιοψίας (μείωση ενός βαθμού ή παραπάνω, 22.4%) συγκριτικά με την ομάδα του placebo (6%,  $p=0.023$ ), και βάσει των μετρήσεων ηπατικής ακαμψίας (μείωση 30% ή παραπάνω, 24.2%) συγκριτικά με την ομάδα του placebo (2.3%,  $p=0.002$ ). Η ομάδα του silymarin είχε επίσης σημαντική μείωση στο μέσο δείκτη αναλογίας ασπαρατικής αμινοτρανσφεράσης / αριθμό αιμοπεταλίων (μείωση κατά 0.14,  $p=0.011$  συγκριτικά με την αρχική), στο fibrosis score (μείωση κατά 0.2,  $p=0.041$  συγκριτικά με την αρχική) και στο NAFLD fibrosis score (μείωση κατά 0.3,  $p<0.001$  συγκριτικά με την αρχική). Αυτές οι αλλαγές δεν παρατηρήθηκαν με την ομάδα του Placebo (μείωση κατά 0.07,  $p=0.154$ ; αύξηση κατά 0.18,  $p=0.389$ ; και μείωση κατά 0.05,  $p=0.845$ , αντίστοιχα). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών - οι αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν δεν αποδόθηκαν στο silymarin.

**Συμπεράσματα:** Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 99 ασθενών, βρέθηκε ότι το silymarin (700 mg, 3 φορές καθημερινά για 48 εβδομάδες) δε μείωσε το NAS score κατά 30% ή παραπάνω σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών συγκριτικά με το placebo. Το silymarin μπορεί να μειώσει την ηπατική ίνωση αλλά αυτό παραμένει να επιβεβαιωθεί σε μια μεγαλύτερη μελέτη. Εμφανίζεται να είναι ασφαλές και καλά ανεκτό. ClinicalTrials.gov: NCT02006498

### **Σχόλιο:**

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μονοκεντρική μελέτη, οι Wah Kheong C και συν εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα του silymarin ως θεραπευτική επιλογή σε 49 ασθενείς με ΜΑΣΗ συγκριτικά με 50 ασθενείς που έλαβαν placebo. Οι συγγραφείς χρησιμοποιώντας ζεύγη βιοψιών (πριν και 48 εβδομάδες μετά τη θεραπεία) έδειξαν ότι η θεραπεία με silymarin για 48 εβδομάδες σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της ίνωσης ιστολογικά, εύρημα το οποίο ενισχύθηκε με τη βελτίωση στους δείκτες ηπατικής ακαμψίας και σε άλλες μη παρεμβατικές μετρήσεις ηπατικής ίνωσης. Αν και ο κύριος στόχος της μελέτης (η μείωση κατά 30% ή παραπάνω στο NAS score μεταξύ των βιοψιών) δεν επιτεύχθηκε, η σημαντική βελτίωση στην ίνωση υποδεικνύει τις αντι-ινωτικές δράσεις του silymarin ανεξάρτητα από τη συνολική βελτίωση της ΜΑΣΗ. Εντούτοις οι μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτήν τη δράση είναι

ακόμα ασαφείς. Συνεπώς, βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης, το silymarin παρουσιάζεται ως ένα καλά ανεκτό και ασφαλές φάρμακο πολλαπλά υποσχόμενο στη θεραπεία της ΜΑΣΗ αν και μεγαλύτερες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες καθώς και βασική έρευνα απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356517304597?via%3Dihub>

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών