

# Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) jako podpůrný fytoterapeutický prostředek v onkologii

## Milk Thistle (*Silybum Marianum*) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology

Frassová Z., Rudá-Kučerová J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je rostlina, jejíž použití v medicíně má dlouholetou tradici, zejména v léčbě jaterních nemocí, kde se používá v rámci medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM) i dnes. Její hlavní účinnou složkou je komplex flavonolignanů, známý jako silymarin. Silymarin se klinicky používá jako hepatoprotektivum, ale jeho potenciální účinky v léčbě onkologických onemocnění se v současné době dostávají do centra pozornosti. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je poskytnout komplexní informace o potenciálních léčebných účincích ostropestřce u onkologických pacientů a přiblížit možné indikace k jeho podání jako podpůrné terapie buď ke zvládnutí nádorového onemocnění, nebo jako prostředek ke zmírnění nežádoucích účinků onkologické léčby. Důraz byl přitom kladen nejen na průkaz účinků, ale zejména na bezpečnost jeho užívání stran nežádoucích účinků a interakcí s onkologickou léčbou. Studie, které jsou k dispozici, poskytují především výsledky z *in vitro* studií a experimentů na zvířatech, ale stoupá počet klinických studií u onkologických pacientů. **Závěr:** Na základě výsledků těchto studií lze konstatovat, že užívání ostropestřce, případně přímo silymarinu může být pro pacienty přínosné, především při zvládnutí nežádoucích účinků protinádorových chemoterapeutik. Důkazy z klinických studií ukazují prospěšnost užívání silymarinu zejména v souvislosti s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic po radioterapii při dávkovém rozmezí 160–600 mg denně.

### Klíčová slova

fytoterapie – interakce bylin a léků – rakovina – škodlivé účinky – ostropestřec mariánský – *Silybum marianum*

### Summary

**Background:** Milk thistle (*Silybum marianum*) has been traditionally used in medicine, particularly in the treatment of liver diseases. Today, it is used for the same purpose in evidence-based medicine (EBM). Its main active ingredient is a complex of flavonolignans, known as silymarin. Silymarin is used as a hepatoprotective agent, but its potential therapeutic use in oncology patients has drawn attention only recently. **Purpose:** The aim of this review is to provide comprehensive information on the potential therapeutic effects of milk thistle in oncology patients and potential indications for its use as a supportive therapy either as an anticarcinogenic agent or as an agent that attenuates the side effects of oncological treatments. Evidence of its effects and its safety, and possible interactions with other cancer treatments are emphasized. Available findings are supported mainly by *in vitro* studies and the results of animal research, but the number of clinical trials in oncology patients is increasing. Based on the results of these studies, milk thistle or silymarin could be beneficial in oncology patients, especially for the treatment of the side effects of anticancer chemotherapeutics. Evidence from clinical studies shows that it has mainly beneficial effects in hepatotoxicity and radiotherapy-induced skin and mucosa damage at dosages of 160–600 mg daily.

### Key words

phytotherapy – drug-herb interactions – cancer – adverse effects – milk thistle – *Silybum marianum*

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální a translační farmakologický výzkum a vývoj“ číslo MU-NI/A/1063/2016 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2017.

This publication was written at Masaryk University as part of the project „Experimental and translational pharmacological research and development“, number MUNI/A/1063/2016 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2017.

Autorky deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



PharmDr. Jana Rudá-Kučerová, Ph.D.  
Farmakologický ústav  
LF MU  
Kamenice 5  
625 00 Brno  
e-mail: jkucer@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 6. 2017

Přijato/Accepted: 18. 9. 2017

doi: 10.14735/amko2017426

## Úvod

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je rostlina z čeledi hvězdicovitých (Asteraceae). Původně roste ve Středomoří, v Malé a Přední Asii, na Kanárských ostrovech, ale zdomácněl i u nás. Jeho použití v léčitelství sahá až do období antického Řecka. Je zmiňován v pětidílném svazku o bylinných léčivech od Dioscorida jako lék při uštknutí hadem. Později ve středověku se začal používat při léčbě onemocnění jater. Hlavní účinnou látkou ostropestřce je silymarin, který se nachází v plodech. Český lékopis 2017 uvádí dvě oficiální drogy – *Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum* a *Silybi mariani fructus*. Silymarin je komplex flavonolignanů, ze kterých nejdůležitější je silibinin, ale i silydianin a silykristin. Kromě 65–85 % flavonolignanů, malého množství flavonoidů, obsahuje i 20–35 % mastných kyselin a polyfenoly [1].

V současnosti je jeho užívání ve formě registrovaných léčiv i doplňků stravy poměrně časté. V případě doplňků stravy však zůstává otázkou efektivita i bezpečnost těchto preparátů, např. kvůli vysokému obsahu mykotoxinů, které byly v takových přípravcích objeveny [2]. Registrovaná léčiva obsahující extrakt standardizovaný na obsah silymarinu se předepisují při léčbě jaterních onemocnění, např. chronické perzistující a aktivní hepatitidy, jaterní cirhózy, toxicko-metabolických lézí jater (steatóza jaterní, lékové poškození, otrava hepatotoxickými látkami) apod. [3]. Dávka silymarinu v dostupných přípravcích je 50–150 mg.

K dispozici je i preparát pro intravenózní podání obsahující přímo silibinin, který je doporučen při akutní intoxikaci houbou *Amanita phalloides* (muchomůrka zelená). V tomto případě je doporučena dávka 20 mg/kg hmotnosti pacienta [4]. Používá se také jako tzv. orphan drug pro prevenci návratu hepatitidy typu C po transplantaci jater [5].

## Základní farmakologické vlastnosti silymarinu

Mechanismus účinku silymarinu spočívá zejména v jeho silném antioxidantním působení prostřednictvím kontroly exprese a aktivity antioxidantních systémů, jako jsou enzymy superoxid dismutáza, kataláza,

glutathion peroxidáza a glutathion reduktáza. Silymarin působí i na neenzymatické antioxidantní systémy, zvyšuje hladiny  $\alpha$ -tokoferolu,  $\beta$ -karotenu a askorbátu. Prokázáno bylo snížení peroxidace lipidů, což je děj, při kterém dochází k poškození buněčných membrán volnými radikály. Silymarin inhibuje tvorbu tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , leukotrienů a ve vyšších dávkách i prostaglandinů a dalších prozánětlivých látek. Možným vysvětlením jeho protizánětlivého účinku je inhibice nukleárního faktoru  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Jedná se o transkripční faktor, který se podílí na zánětlivých procesech a na růstu, diferenciaci a přežívání buněk. Uvedené mechanismy účinku silymarinu jsou zodpovědné za jeho hepatoprotektivní účinek, protože poškození jater působením toxinů je obecně podmíněno dvěma ději. Prvním je deplece glutathionu v hepatocytech a tím jejich vyšší citlivost na oxidační stres a druhým je uvolnění prozánětlivých cytokinů [1]. Laboratorně bylo také prokázáno, že silymarin stabilizuje membrány jaterních buněk a zabraňuje tak průniku toxických látek intracelulárně a zároveň podporuje eliminaci toxinů z buněk. Silymarin dále ovlivňuje obě fáze detoxikačních reakcí, podporuje regeneraci jaterních buněk pomocí stimulace syntézy DNA prekurzorů a enzymů [6].

Silymarin se podává *per os* a vykazuje vysoký efekt prvního průchodu játry. Koncentrace silymarinu v jaterním parenchymu je výhodou pro jeho hepatoprotektivní účinek, ale jeho nízká systémová dostupnost komplikuje dosažení terapeutických dávek v ostatních tkáních. Řešením je podávání silymarinu v komplexu s fosfatidylcholinem, který jeho systémovou dostupnost významně zlepšuje, pravděpodobně díky zvýšení absorpce v gastrointestinálním traktu [7]. Silymarin je obecně považován za bezpečný, a to i pro těhotné ženy. Z nežádoucích účinků (NÚ) je udáván zejména mírný laxativní účinek, žaludeční obtíže a mírné alergické reakce [3].

## Protinádorové účinky silymarinu prokázané v preklinických studiích

Důkazy přímého protinádorového efektu silymarinu jsou popsány zejména na úrovni *in vitro* a *in vivo* preklinických

studií. Zkoumá se v nich působení silymarinu přímo na nádorovou tkáň, popřípadě synergismus s onkologickou léčbou, ale i jeho možný preventivní účinek při expozici organismu kancerogenním látkám. Díky známé hepatoprotektivitě silymarinu se velká část studií zabývá hepatocelulárním karcinomem, mezi další zkoumané tumory patří např. kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC), karcinom prsu, prostaty, ledviny (renal cell carcinoma – RCC) nebo plic.

V případě hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) *in vitro* studie na buněčných kulturách prokázaly inhibici růstu populace buněk HCC, zastavení buněčného cyklu, potenciální apoptózy, inhibici angiogeneze a snížení ukazatelů invazivity. *In vivo* studie se zabývají potenciálním preventivním i terapeutickým účinkem silymarinu při chemicky indukované karcinogenezi v játrech – jako karcinogen se používá N-nitrosodietylamin (N-nitrosodiethylamine – DENA). Preventivní účinek silymarinu byl hodnocen při jeho podávání před, po nebo současně s indukcí vzniku modelu HCC. Většina takto provedených studií potvrzuje ochranný vliv silymarinu na jaterní tkáň. Pozorován byl nižší počet makroskopických jaterních nodulů i mikroskopických změn ve tkáni, nižší stupeň lipidové peroxidace a vyšší hladiny antioxidantních systémů v parenchymu jater oproti kontrolní skupině. Prokázány byly i nižší hladiny alaninaminotransferázy (alanine aminotransferase – ALT), aspartátaminotransferázy (aspartate aminotransferase – AST),  $\gamma$ -glutamyltransferázy ( $\gamma$ -glutamyltransferase – GGT), alkalické fosfatázy (alkaline phosphatase – ALP), kyselá fosfatázy (acid phosphatase – ACP), laktát dehydrogenázy (lactate dehydrogenase – LD) a 5-nukleotidázy v séru i v jaterní tkáni. Snížily se i sérové hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), karcinoembryonálního antigenu (carcinoembryonic antigen – CEA) a  $\alpha$ -fetoproteinu ( $\alpha$ -fetoprotein – AFP) [8]. DENA navozuje u potkanů i vznik hyperlipidemie a zvýšenou expresi cyklooxygenázy-2 v játrech. Tyto změny byly také zmírněny podáváním silymarinu [9]. Předpokládá se, že aktivita žírných

buněk je důležitá pro zánětlivou reakci jater a tím pádem přispívá ke vzniku HCC. Žírné buňky jsou i zdrojem metalloproteináz, které se podílejí na angiogenezi a invazivitě nádoru. *In vivo* bylo potvrzeno, že silymarin snižuje denzitu žírných buněk i hladiny metalloproteináz v játrech a může tak působit preventivně na vznik i metastatické šíření HCC [10].

Minimálně jedna studie na potkanech, u kterých byl vznik HCC modelován pomocí DENA, ale protektivní vliv silymarinu nepotvrdila [11]. Další studie na stejném modelu prokázala jenom okrajový hepatoprotektivní účinek silymarinu v raném stadiu vývoje tumoru, ale současná podání ethanolu a silymarinu u myši s rozvinutým HCC způsobila progresi nádoru. Tento efekt se však projevil pouze u samců [12]. Je tedy možné, že konzumace alkoholických nápojů při terapii silymarinem může omezit jeho účinnost.

Efekt silymarinu byl zkoumán i na HBx transgenních myších, u kterých dochází ke spontánnímu rozvoji HCC. V této studii se prokázal pozitivní vliv silymarinu v raném stadiu karcinogeneze, došlo k dávkově závislé reverzi tukových a dalších histopatologických změn v jaterní tkáni. U myši s prekancerózou, kterým byl podáván silymarin, nebyl zaznamenán přechod do HCC, kdyžto u myši v kontrolní skupině byl přechod v HCC nalezen v 80 %. Nicméně podávání silymarinu myším s už rozvinutým HCC nezábránilo progresi karcinomu [13].

V případě CRC *in vitro* zkoumání na různých liniích lidského adenokarcinomu prokázalo působení silymarinu na několika úrovních – snížení viability nádorových buněk, zastavení buněčného cyklu na různé úrovni dle buněčné linie [14], snížení hladiny cyklinu D1 v buňce indukci jeho proteazomální degradace [15] a navození apoptózy vnitřní i zevní cestou, a to i u TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) – rezistentních mutant [16,17]. *In vivo* studie na potkanech zkoumaly efekt podávání *per os* silymarinu po vystavení karcinogennímu azoxymethanu, který navozuje vznik adenokarcinomu v oblasti kolon. Výsledkem byl nižší výskyt prekancerotických změn ve tkáni tlustého střeva [18,19], při delším sledování i incidence a multiplicita karcinomu [19].

Preventivní působení výtažku z ostropestřce naznačuje studie na myších, kterým byla podávána nefrotoxická a karcinogenní látka nitrilotriacetát (nitrilotriacetate – NTA), která se běžně vyskytuje např. v pracích prášcích. Současně *per os* podání silymarinu vedlo k významnému snížení zánětu ledvin a ke snížení hyperproliferace ledvinné tkáně, z čehož se dá usuzovat na protektivní vliv při chemicky indukované karcinogenezi v ledvinách [20].

Početné *in vitro* studie jsou prováděny na kulturách lidského karcinomu prsu. Mezi zajímavé výsledky patří např. inhibice tvorby metalloproteinazy-9 [21,22] a VEGF [13], potlačení epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor – EGF) indukované CD44 exprese a fosforylace receptoru pro EGF a inhibice extracelulární signálně-regulované kinázy (extracellular signal-regulated kinases – ERK) [23], tedy snížení metastatického potenciálu, a dále inhibice proliferace podpora a pro-apoptotických dějů [24]. Z *in vitro* studií dále vyplývá, že silibinin (jedna z hlavních obsahových látek silymarinu) senzitivizuje chemorezistentní maligní buňky k terapii doxorubicinem, cisplatinou a paklitaxelem a kombinace silibininu s těmito chemoterapeutiky vykazuje synergistický efekt. Možným mechanismem je potlačení aktivity transkripčního faktoru STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), který se na rozvoji rezistence buněk vůči cytostatikům podílí [25]. Preklinická studie na myším modelu marmárního karcinomu ale poskytla zcela opačné výsledky, *per os* podávaný silymarin naopak mírně podporoval růst nádorů a vznik metastáz. Možným vysvětlením by mohl být jeho fytoestrogenní efekt, který byl následně studován a potvrzen *in vitro*. Ve vyšších dávkách však silymarin růst nádorové kultury inhiboval, ale tyto dávky jsou *in vivo* obtížnější dosažitelné [26]. K dispozici jsou však i jiné preklinické *in vivo* studie, jejichž výsledky nepotvrzují případný prokarcinogenní efekt silibininu, protože na myších modelech karcinomu prsu došlo při terapii silibininem ke zmenšení jeho objemu. Autoři těchto studií se domnívají, že silibinin je vhodnou doplňkovou léčbou při terapii karcinomu prsu [27,28].

Jedním z rozdílů v těchto studiích je látka, která byla hlodavcům podávána. V případě studie, která upozorňovala na možný prokarcinogenní efekt výtažku z ostropestřce, byli myši a potkani léčeni silymarinem, kdyžto v dalších studiích autoři použili přímo silibinin. Je tedy možné, že v silymarinu se nachází jiná látka, která je zodpovědná za fytoestrogenní efekt.

Působení silymarinu *in vitro* na kultuře buněk karcinomu prostaty naznačuje opět zásah na několika úrovních, dochází např. k down-regulaci koaktivátoru androgenního receptoru (prostate-derived ETS factor – PDEF) s následným snížením sekrece prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen – PSA), a to v přítomnosti i v nepřítomnosti 5-alfadihydrotestosteronu [29]. Dále dochází ke snížení tvorby HIF-1 (hypoxia-induced factor 1), důležitého pro novotvorbu cév, které je způsobeno globální inhibicí translace proteinů v rakovinných buňkách [30].

Silibinin podáván ve vodě rozpustné formě v komplexu s megluminem myším s modelem nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) způsobil zmenšení objemu nádoru porovnatelné s EGFR tyrozin kinázovým inhibítorem gefitinibem a jejich společná kombinace účinek ještě posílila, protože silibinin blokoval růst nádorových buněk rezistentních na léčbu gefitinibem. Navíc, podávání silibininu bylo asociováno s prevencí ztráty epidermálních znaků a se snížením výskytu mezenchymálních znaků na nádorových buňkách, tedy došlo k inhibici epidermo-mezenchymální tranzice (epithelial–mesenchymal transition – EMT), která je asociovaná se schopností nádoru metastazovat [31]. Efekt na EMT byl popsán i v *in vitro* studii na kultuře buněk metastazujícího NSCLC. Silymarin potlačoval migraci nádorových buněk na epigenetické úrovni patrně prostřednictvím inhibice histon deacetylázy, zvýšením aktivity histon acetyltransferázy, snížením exprese *ZEB1* genu, který je asociován s invazivitou a metastázováním a re-expresí miR-203, která reguluje transkripci. Následně došlo ke zvýšení exprese epiteliálního markeru E-cadherinu [32]. Přidání silymarinu do kultury

buněk lidského adenokarcinomu plic způsobilo zastavení vysokého procenta buněk v G1 fázi cyklu, zároveň došlo k indukci apoptózy – zvýšila se exprese *BAX* genu a snížila se exprese *Bcl-2* genu, zároveň se zvýšila aktivita kaspázy-3 a -9 [33].

Studie na kultuře lidských gliomových buněk a astrocytech se zabývala účinky silibininu na indukci apoptózy cestou TRAIL. Bylo zjištěno, že subtoxické dávky silibininu senzitivizují gliomové buňky k účinku TRAIL ligandu a v kombinaci indukují apoptózu nádorových buněk, ale ne astrocytů. Současně byla pozorována up-regulace DR5 receptoru (death receptor 5) a snížení hladiny anti-apoptotických proteinů FLIPL, FLIPS [34].

Při využití fotodynamické terapie u karcinomu močového měchýře se jeví jako výhodné přidání silibininu, který může zlepšovat odpověď nádorových buněk na tuto léčbu [35].

Příkladem potenciálního využití silymarinu v prevenci onkologických onemocnění je předcházení vzniku rakoviny kůže způsobené UVA zářením. *In vitro* studie na lidských keratinocytech ozářených UVA zářením a vystaveným působení látek z ostropestřce ukazuje zmírnění škodlivého účinku záření – zvýšení viability buněk, snížení produkce reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS) a peroxidace membránových lipidů, snížení aktivity kaspáz a menší poškození DNA buněk [36]. Efekt na prevenci fotokarcinogeneze dokumentuje i studie na myších, jejíž autoři předpokládají využití silymarinu ve fotoprotektivních krémech [37].

V hematonekologii byl *in vitro* účinek ostropestřce zkoumán v souvislosti s mnohočetným myelomem a chronickou myeloidní leukémií. Na kultuře buněk mnohočetného myelomu silibinin potlačoval buněčnou proliferaci a podporoval apoptózu prostřednictvím PI3K/Akt-mTOR (phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt and the mammalian target of rapamycin) signální dráhy [38]. Lidské leukemické buňky vykazovaly po aplikaci silymarinu nižší aktivitu telomerázy a s tím související indukci apoptózy [39].

### Klinické studie hodnotící protinádorové účinky silymarinu u onkologických pacientů

Navzdory mnoha slibným protinádorovým účinkům silymarinu dosud nebyla realizována klinická studie za účelem přímého hodnocení těchto účinků. Klinické studie se zaměřují spíše na stanovení farmakokinetických vlastností u onkologických pacientů, případně na jeho účinnost při prevenci či řešení NÚ cytostatik. Obvyklé dávkování silymarinu v klinických studiích se pohybuje mezi 360 mg až 20 g rozdělenými do tří dávek denně. K dispozici je i několik kazuistických sdělení, zejména v souvislosti s HCC.

### Farmakokinetické studie

Dosud byla provedena jediná klinická studie u pacientů s pokročilým HCC a s jaterní dysfunkcí, jejímž cílem bylo zjistit maximální tolerovanou denní dávku silibininu. Účastníci se jí pouze 3 pacienti, kteří denně přijali celkově 2 g silibininu fosfatidylcholinu v několika dávkách. Sérové koncentrace silibininu a silibinin glukuronidu se zvýšily za 1–3 týdny. Pacienti zemřeli za 23–69 dní od přijetí do studie a v průběhu tohoto času se jejich jaterní funkce postupně zhoršovaly, zvyšovala se hladina a AFP, ale u třetího pacienta nastalo po 56 dnech mírné zlepšení. Maximální tolerovanou dávku se však nepodařilo stanovit [40].

Farmakokinetické vlastnosti zkoumala klinická studie fáze I na pacientech s CRC. Před i po 7denním podávání různých koncentrací silibininu v komplexu s fosfatidylcholinem (360, 720, 1 440 mg) byl proveden odběr krve a biopsie jater, zdravé nebo maligní tkáně střeva. Chromatografické metody ve vzorcích potvrdily přítomnost silibininu a jeho derivátů v dostatečných hladinách, což dle autorů podporuje myšlenku využití ostropestřce jako chemopreventivního agens v souvislosti s CRC [41].

U pacientek s karcinomem prsu se farmakokinetická studie zaměřila na průnik silibininu do nádorové tkáně. Této studii se zúčastnilo 12 pacientek, kterým byl silibinin v komplexu s fosfatidylcholinem podáván v dávce 2,8 g denně po dobu 4 týdnů před operací. Po operaci se změnila koncentrace silibininu v nádorové

tkáni a v normální tkáni. Výsledkem byla selektivní kumulace silibininu v nádorové tkáni. Autoři této studie povzbuzují k dalšímu klinickému testování silibininu s cílem jeho využití jako chemopreventivního léčiva [42].

Dostupné jsou i dvě studie na pacientech s karcinomem prostaty. V první studii autoři hledali optimální dávku komplexu silibinin-fytozomu. Celkem 13 pacientům bylo po dobu 4 týdnů podáváno 2,5–20 g silibininu-fytozomu, zároveň byla hodnocena toxicita dané dávky. Jako nevhodnější byla stanovena dávka 13 g komplexu denně, rozdělena do tří dávek; při vyšších dávkách byla pozorována hyperbilirubinémie, u jednoho pacienta byla přítomna zvýšená hladina ALT [43]. Ve druhé studii autoři pacientům podávali 13 g komplexu silibinin-fytozomu po dobu přibližně 20 dní před plánovanou prostatektomií. Hodnoceny byly farmakokinetické vlastnosti komplexu a hladina IGF-1 (insulin-like growth factor 1) a IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein 3), jejichž hladiny mohou odrážet pokročilost karcinomu prostaty. Výsledkem bylo prokázání dostatečné hladiny silibininu v krvi, nicméně malé koncentrace silibininu ve vzorcích tkáně z prostaty. Hladina IGF-1 a IGFBP-3 nebyla významně změněna. Možným vysvětlením nízké koncentrace silibininu v prostatě je podle autorů jeho krátký poločas, nedostatečná délka terapie nebo aktivní proces odstraňování silibininu z tkáně [44].

### Kazuistiky

Léčba silymarinem se objevuje i ve dvou kazuistických sděleních, která popisují regresi HCC. V prvním případě se jedná o 52letého pacienta s bioticky potvrzeným a neresekabilním HCC, který užíval 450 mg silymarinu denně spolu s glibenklamidem. Po 14 měsících byla prokázána úplná regrese nádoru, normalizovala se hladina AFP a v biotických vzorcích nebyla přítomna malignita [45]. Druhému pacientovi, u kterého došlo k regresi HCC, bylo 71 let a kromě silymarinu mu byl podáván sorafenib, vitamin E a doplněk stravy s obsahem vitaminu A, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, laktoferinu, methioninu a selenu [46].

K dispozici je i kazuistika, ve které byl podán silibinin pacientce s pokročilým karcinomem prsu a nádorovou infiltrací v játrech. U 39leté ženy podstupující paliativní chemoterapii pozůstávající z karboplatiny a z gemcitabinu se rozvinulo život ohrožující jaterní selhání, které znemožňovalo další pokračování léčby. Kvůli této komplikaci byl pacientce nasazen perorálně podávaný preparát obsahující silibinin spolu s vitamínem E. Po iniciaci terapie silibininem se klinický stav pacientky zlepšil, došlo ke zmenšení ascitu a ke snížení předtím elevovaných hodnot jaterních testů; paliativní chemoterapie tak mohla pokračovat [47].

Výše uvedené kazuistiky poskytují zajímavé informace o možných klinických účincích silymarinu nebo silibininu, nicméně validita kazuistik je obecně nízká, a proto není možné jenom na základě těchto kazuistik doporučit rutinní užití léčiva.

### Využití silymarinu v prevenci nežádoucích účinků onkologických léčiv

Častou limitací onkologické léčby je právě toxicita užívaných preparátů. Zmírnění těchto NÚ může vést k použití vyšších dávek léčiva a k lepšímu protinádorovému působení.

V případě silymarinu je nejlogičtější jeho použití v prevenci hepatotoxicity. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie na 50 dětech s diagnózou ALL a hepatopatií způsobenou léčbou, ve které experimentální skupina pacientů užívala silymarin v dávce 5,1 mg/kg/den po dobu 28 dní, ukázala slibné výsledky. Ve skupině dětí užívajících výtažek ze semen ostropestřce se ukázal trend významně nižší hladiny jaterních transamináz v porovnání se skupinou kontrolní. Současně nebyl zaznamenán antagonistický efekt vůči užívané chemoterapii [48].

Antioxidační působení silymarinu může být využito ale i v jiných indikacích, než jsou poruchy jater. Limitací léčby antracykliny může být jejich kardiotoxicita. Jednou z cest poškození myokardu je produkce ROS působením komplexu tvořeného doxorubicinem a ionty železa. Komponenty silymarinu vykazují silné antioxidační působení, což může

být využito k prevenci poškození srdce. Tuto možnost podporuje *in vitro* studie na srdcích potkanů, kteří byli vystaveni toxickému působení antracyklinů [49].

Závažný účinek cisplatinu – nefrotoxicita – byla taktéž předmětem zkoumání v souvislosti se silymarinem. Pilotní randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená klinická studie zkoumala toxické působení cisplatinu na ledviny při současném premedikaci silymarinem na 30 onkologických pacientech. Při dávce 420 mg/den ve třech dávkách nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi kontrolní a experimentální skupinou [50].

Jelikož základním mechanismem radioterapie je poškození buněčných součástí volnými radikály, je předmětem výzkumu i možný radioprotektivní účinek silymarinu, který vychází z jeho silného antioxidačního a scavengerového působení. Toto bylo potvrzeno na myším modelu, kdy se po celotělovém ozáření zkoumaly myší lymfocyty a poškození jejich DNA [51]. Studie prováděná na myších a zaměřená na poškození plic ionizujícím zářením a jeho zmírnění silibininem ukazuje delší celkové přežití, nižší zánět plic a nižší výskyt fibrózy [52]. Radioprotektivní účinek silymarinu při vývoji orální mukozitidy byl zkoumán v klinické, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii na 30 pacientech s nádorem hlavy a krku léčených radioterapií. Silymarin (420 mg/den ve třech dávkách) byl pacientům v experimentální skupině podáván *per os* a výsledkem byl pozdější nástup zánětu a jeho nižší závažnost [53].

Obecně se podávání antioxidantů při léčbě onkologického onemocnění nedoporučuje, a to kvůli možnému snížení účinků léčby, která je často založená na tvorbě volných radikálů [54]. Ve výše uvedené studii na myších zabývajících se poškozením plic radiací se porovnával také vliv samotné radiace a radiace v kombinaci se silymarinem na nádor plic, jehož vznik *in vivo* byl podmíněn chemicky. Po histologické stránce se nepotvrdilo, že by silymarin chránil nádorovou tkáň před účinky radiačního záření [52].

Protizánětlivý a antioxidační efekt silymarinu může být využitý i v topické aplikaci, při prevenci akutní radiodermatitidy.

V nerandomizované klinické studii na pacientkách s karcinomem prsu podstupujících radioterapii se studoval radioprotektivní efekt krému na bázi silymarinu v porovnání s krémem obsahujícím panthenol. Výsledkem byla výrazně nižší incidence rozvoje a současně závažnosti kožních změn ve skupině žen, které používaly krém s obsahem silymarinu [55].

### Interakce silymarinu s onkologickými léčivy

U každého podávaného léku nebo doplňku stravy je potřeba zvažovat potenciální interakce s dalšími užívanými léčivy. U silymarinu byla prokázána inhibice několika izoenzymů cytochromu P 450 a inhibice některých efluxních buněčných systémů z rodiny ABC transportérů. Klinická studie na 6 pacientech léčících se irinotekanem, kterým byl po dobu 14 dní podáván silymarin *per os* v dávce 200 mg 3× denně, nezaznamenala žádné signifikantní změny ve farmakokinetice cytostatika. Dá se tedy předpokládat, že silymarin nebude interagovat ani s dalšími chemoterapeutiky, která se metabolizují stejnou cestou přes cytochrom P450 izoforma 3A4 (CYP3A4), ani UDP glukuronosyltransferázu (izoforma 1A1, UGT1A1) [56]. U potkana bylo při současném podání silymarinu prokázáno zvýšení plazmatické koncentrace tamoxifenu. Potenciálním mechanismem může být zvýšení gastrointestinální absorpce léčiva nebo inhibice jeho presystémové eliminace [57]. K interakci může dojít i při současném podání silymarinu a raloxifenu. *In vitro* bylo prokázáno, že silymarin inhibuje střevní glukuronidaci raloxifenu, a tedy potenciálně ovlivňuje jeho presystémovou eliminaci. Dle autorů je vlivem silymarinu možné až 5násobné zvýšení systémové dostupnosti raloxifenu, jedná se tedy o možný zdroj NÚ tohoto léčiva [58].

### Závěr

Cílem tohoto textu bylo poskytnout klinickým lékařům kritický pohled na možné účinky a využití ostropestřce a komplexu jeho obsahových látek – silymarinu. Z dostupných studií vyplývá, že využití této rostliny v onkologii může být pro pacienty přínosné. Studie týkající se přímého antineoplastického

účinku vypadají slibně, ale výzkum je zatím pouze na úrovni preklinických studií. Nicméně v souvislosti se zmírněním NÚ onkologických léčiv jsou k dispozici přesvědčivé důkazy z klinických studií o prospěšnosti užívání silymarinu, a to zejména v souvislosti s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic radioterapií. Obvykle používaná dávka silymarinu v klinických studiích se pohybuje v řádu gramů, rozdělena do tří dávek denně. Celkově se doplňková léčba silymarinem jeví jako prospěšná, ale pro zavedení do rutinní praxe je potřeba počkat na další výsledky klinických studií.

## Literatura

- Comelli MC, Mengs U, Schneider C et al. Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integr. Cancer Ther* 2007; 6(2): 120–129. doi: 10.1177/1534735407302349.
- Vepřiková Z, Zachariasova M, Dzuman Z et al. Mycotoxins in Plant-Based Dietary Supplements: Hidden Health Risk for Consumers. *J Agric Food Chem* 2015; 63(29): 6633–6643. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02105.
- ADC. sk. FLAVOBION tbl flm 70 mg (liek.sk.lhneda) 1x50ks. [online] Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/flavobion-565959.html>.
- SÚKL. cz. LEGALON SIL 350MG INJ PLV SOL 4. [online]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014380&tab=info>.
- European Medicines Agency – Science medicines health. EU/3/10/828 [online]. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/01/human\\_orphan\\_000877.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/01/human_orphan_000877.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
- Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). *Integr Cancer Ther* 2007; 6(2): 104–109. doi: 10.1177/1534735407301632.
- Barzaghi N, Crema F, Gatti G et al. Pharmacokinetic studies on lDb 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1990; 15(4): 333–338.
- Mastron JK, Siveen KS, Sethi G et al. Silymarin and hepatocellular carcinoma: a systematic, comprehensive, and critical review. *Anticancer. Drugs* 2015; 26(5): 475–486. doi: 10.1097/CAD.0000000000000211.
- Ramakrishnan G, Elinos-Báez CM, Jagan S et al. Silymarin downregulates COX-2 expression and attenuates hyperlipidemia during NDEA-induced rat hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2008; 313(1–2): 53–61. doi: 10.1007/s11010-008-9741-5.
- Ramakrishnan G, Jagan S, Kamaraj S et al. Silymarin attenuated mast cell recruitment thereby decreased the expressions of matrix metalloproteinases-2 and 9 in rat liver carcinogenesis. *Invest New Drugs* 2009; 27(3): 233–240. doi: 10.1007/s10637-008-9163-y.
- Imamoto R, Okano JI, Sawada S et al. Null anticarcinogenic effect of silymarin on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Exp Ther Med* 2014; 7(1): 31–38. doi: 10.3892/etm.2013.1391.
- Brandon-Warner E, Eheim AL, Fourreau DM et al. Silybinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice. *Cancer Lett* 2012; 326(1): 88–95. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.028.
- Wu YF, Fu SL, Kao CH et al. Chemopreventive Effect of Silymarin on Liver Pathology in HBV X Protein Transgenic Mice. *Cancer Res* 2008; 68(6): 2033–2042. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2450.
- Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M et al. Flavonoid, silybinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer. *J Surg Res* 2007; 143(1): 58–65. doi: 10.1016/j.jss.2007.03.080.
- Eo HJ, Park GH, Song HM et al. Silymarin induces cyclin D1 proteasomal degradation via its phosphorylation of threonine-286 in human colorectal cancer cells. *Int Immunopharmacol* 2015; 24(1): 1–6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.11.009.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gossé F et al. Silybinin triggers apoptotic signaling pathways and autophagic survival response in human colon adenocarcinoma cells and their derived metastatic cells. *Apoptosis* 2011; 16(10): 1042–1053. doi: 10.1007/s10495-011-0631-z.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gossé F et al. The flavonolignan silybinin potentiates TRAIL-induced apoptosis in human colon adenocarcinoma and in derived TRAIL-resistant metastatic cells. *Apoptosis* 2012; 17(8): 797–809. doi: 10.1007/s10495-012-0731-4.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gosse F et al. Silybinin, a natural flavonoid, modulates the early expression of chemoprevention biomarkers in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Int J Oncol* 2012; 41(3): 849–854. doi: 10.3892/ijo.2012.1526.
- Kohno H, Tanaka T, Kawabata K et al. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int J Cancer* 2002; 101(5): 461–468. doi: 10.1002/ijc.10625.
- Kaur G, Athar M, Alam MS. Dietary supplementation of silymarin protects against chemically induced nephrotoxicity, inflammation and renal tumor promotion response. *Invest New Drugs* 2010; 28(5): 703–713. doi: 10.1007/s10637-009-9289-6.
- Lee SO, Jeong YJ, Im HG et al. Silybinin suppresses PMA-induced MMP-9 expression by blocking the AP-1 activation via MAPK signaling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(1): 165–171. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.181.
- Kim S, Choi JH, Lim HI et al. Silybinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of the Raf/MEK/ERK pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2009; 16(6–7): 573–580. doi: 10.1016/j.phymed.2008.11.006.
- Kim S, Han J, Kim JS et al. Silybinin suppresses EGFR ligand-induced CD44 expression through inhibition of EGFR activity in breast cancer cells. *Anticancer Res* 2011; 31(11): 3767–3773.
- Bayram D, Çetin ES, Kara M et al. The apoptotic effects of silybinin on MDA-MB-231 and MCF-7 human breast carcinoma cells. *Hum Exp Toxicol* 2016; 36(6): 573–586. doi: 10.1177/0960327116658105.
- Molavi O, Narimani F, Asiaee F et al. Silybinin sensitizes chemo-resistant breast cancer cells to chemotherapy. *Pharm Biol* 2017; 55(1): 729–739. doi: 10.1080/13880209.2016.1270972.
- Malewicz B, Wang Z, Jiang C et al. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements. *Carcinogenesis* 2006; 27(9): 1739–1747. doi: 10.1093/carcin/bgl032.
- Dong XY, Lang TQ, Yin Q et al. Co-delivery of docetaxel and silybinin using pH-sensitive micelles improves therapy of metastatic breast cancer. *Acta Pharmacol Sin* 2017. doi: 10.1038/aps.2017.74.
- Kil WH, Kim SM, Lee JE et al. Anticancer effect of silybinin on the xenograft model using MDA-MB-468 breast cancer cells. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87(4): 167–173. doi: 10.4174/ast.2014.87.4.167.
- Thelen P, Jarry H, Ringert RH et al. Silybinin downregulates prostate epithelium-derived Ets transcription factor in LNCaP prostate cancer cells. *Planta Med* 2004; 70(5): 397–400. doi: 10.1055/s-2004-818965.
- Jung HJ, Park JW, Lee JS et al. Silybinin inhibits expression of HIF-1alpha through suppression of protein translation in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(1): 71–76. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.068.
- Cuñí S, Bonavia R, Vazquez-Martin A et al. Silybinin-meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 360–368. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.063.
- Singh T, Prasad R, Katiyar SK. Therapeutic intervention of silymarin on the migration of non-small cell lung cancer cells is associated with the axis of multiple molecular targets including class 1 HDACs, ZEB1 expression, and restoration of miR-203 and E-cadherin expression. *Am J Cancer Res* 2016; 6(6): 1287–1301.
- Li W, Mu D, Song L et al. Molecular mechanism of silymarin-induced apoptosis in a highly metastatic lung cancer cell line anip973. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26(3): 317–324. doi: 10.1089/cbr.2010.0892.
- Son YG, Kim EH, Kim JY et al. Silybinin sensitizes human glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis via DR5 up-regulation and down-regulation of c-FLIP and survivin. *Cancer Res* 2007; 67(17): 8274–8284. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0407.
- Gándara L, Sandes E, Di Venosa G et al. The natural flavonoid silybin improves the response to Photodynamic Therapy of bladder cancer cells. *J Photochem Photobiol B* 2014; 133: 55–64. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.03.006.
- Svobodová A, Zdarilová A, Walterová D et al. Flavonolignans from Silybum marianum moderate UVA-induced oxidative damage to HaCaT keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2007; 48(3): 213–224. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.06.008.
- Katiyar SK. Treatment of silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in mouse skin. *Int J Oncol* 2002; 21(6): 1213–1222.
- Feng N, Luo J, Guo X. Silybin suppresses cell proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13(4): 3243–3248. doi: 10.3892/mmr.2016.4887.
- Faezizadeh Z, Mesbah-Namin SA, Allameh A. The effect of silymarin on telomerase activity in the human leukemia cell line K562. *Planta Med* 2012; 78(9): 899–902. doi: 10.1055/s-0031-1298464.
- Siegel AB, Narayan R, Rodriguez R et al. A phase I dose-finding study of silybin phosphatidylcholine (milk thistle) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Integr Cancer Ther* 2014; 13(1): 46–53. doi: 10.1177/1534735413490798.
- Hoh C, Boocock D, Marczylo T et al. Pilot study of oral silybinin, a putative chemopreventive agent, in colorectal cancer patients: silybinin levels in plasma, colorectum, and liver and their pharmacodynamic consequences. *Clin Cancer Res* 2006; 12(9): 2944–2950. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2724.
- Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S et al. A Presurgical Study of Oral Silybin-Phosphatidylcholine in Patients with Early Breast Cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2016; 9(1): 89–95. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0123.
- Flaig TW, Gustafson DL, Su LJ et al. A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients. *Invest New Drugs* 2007; 25(2): 139–146. doi: 10.1007/s10637-006-9019-2.
- Flaig TW, Glodé M, Gustafson D et al. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2010; 70(8): 848–855. doi: 10.1002/pros.21118.
- Grossmann M, Hoermann R, Weiss M et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(9): 1500–1503.
- Moroni M, Zanlorenzi L. Complete regression following sorafenib in unresectable, locally advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2013; 9(8): 1231–1237. doi: 10.2217/fon.13.86.

47. Bosch-Barrera J, Corominas-Faja B, Cuyàs E et al. Silibinin administration improves hepatic failure due to extensive liver infiltration in a breast cancer patient. *Anticancer Res* 2014; 34(8): 4323–4327.
48. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010; 116(2): 506–513. doi: 10.1002/cncr.24723.
49. Psotová J, Chlopcíková S, Grambal F et al. Influence of silymarin and its flavonolignans on doxorubicin-iron induced lipid peroxidation in rat heart microsomes and mitochondria in comparison with quercetin. *Phytother Res* 2002; 16 (Suppl 1): S63–S67.
50. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S et al. Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res* 2015; 29(7): 1046–1053. doi: 10.1002/ptr.5345.
51. Tiwari P, Kumar A, Ali M et al. Radioprotection of plasmid and cellular DNA and Swiss mice by silibinin. *Mutat Res* 2010; 695(1–2): 55–60. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2009.11.007.
52. Son Y, Lee HJ, Rho JK et al. The ameliorative effect of silibinin against radiation-induced lung injury: protection of normal tissue without decreasing therapeutic efficacy in lung cancer. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 68. doi: 10.1186/s12890-015-0055-6.
53. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR et al. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res* 2016; 30(11): 1879–1885. doi: 10.1002/ptr.5704.
54. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and Interaction of Antioxidant Supplements as Adjuvant Therapy in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther* 2016; 15(1): 17–39. doi: 10.1177/1534735415610427.
55. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M et al. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radio-dermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(8): 485–491. doi: 10.1007/s00066-011-2204-z.
56. van Erp NP, Baker SD, Zhao M et al. Effect of milk thistle (Silybum marianum) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7800–7806. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1288.
57. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer* 2016; 122(4): 598–610. doi: 10.1002/cncr.29796.
58. Gufford BT, Chen G, Vergara AG et al. Milk Thistle Constituents Inhibit Raloxifene Intestinal Glucuronidation: A Potential Clinically Relevant Natural Product-Drug Interaction. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.