

LEGALON[®]

Monografia Produktu

Copyright © 2010 Rottapharm|Madaus

Wydrukowano w Polsce, we wrześniu 2011

Copyright © 2010 Johan & Levi Editore
www.johanandlevi.com

Niniejsze opracowanie jest chronione prawem autorskim. Żadna część tej publikacji nie może być powielana, przechowywana w systemach udostępniania danych ani przesyłana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez uprzedniej, pisemnej zgody właścicieli praw autorskich i wydawcy.

Mimo starań podjętych odnośnie przygotowania treści publikacji, wydawca i jego pracownicy nie ponoszą odpowiedzialności, ani nie są w żaden sposób odpowiedzialni za aktualność informacji, za jakiegokolwiek błędy, zaniedbania lub niedokładności, lub za ewentualne konsekwencje z nich wynikające.

Opracowanie przygotowane przez Rottapharm|Madaus dla osób związanych zawodowo z medycyną.

Konsultacja medyczna tłumaczenia: lek. med. Maciej Zdrojewski

SPIS TREŚCI

s. 5	1. Wstęp
s. 7	2. Lek i substancja czynna
s. 9	3. Farmakokinetyka doświadczalna i kliniczna
s. 11	4. Farmakodynamika
s. 17	5. Toksykologia
s. 19	6. Interakcje
s. 21	7. Efekty kliniczne
s. 27	8. Nowe badania w toku
s. 31	9. Bibliografia

ROZDZIAŁ 1

Wstęp

Przewlekła choroba wątroby jest stanem chorobowym, mającym coraz większe znaczenie w codziennej praktyce medycznej na całym świecie. Poza hepatopatiami wywołanymi alkoholem lub innymi toksynami (np. środowiskowe lub jatrogenne), przewlekłe stany zapalne wątroby, głównie spowodowane przez infekcje wirusowe, takie jak WZW typu B, typu C i/lub zaburzenia metaboliczne (np. cukrzyca) są odpowiedzialne za różne defekty biochemiczne. Zaburzają one normalną, funkcjonalną homeostazę wątroby wywołując klinicznie dobrze znany proces wewnątrzwątrobowej akumulacji tłuszczu (stłuszczenie wątroby), który stanowi pierwszy krok uszkodzenia mięszu wątroby, degradacji prowadzącej do wczesnego zwłóknienia, zwłóknienia nieodwracalnego oraz, w końcowej fazie, do marskości wątroby (nierzadko połączonej z pierwotnym rakiem wątroby).

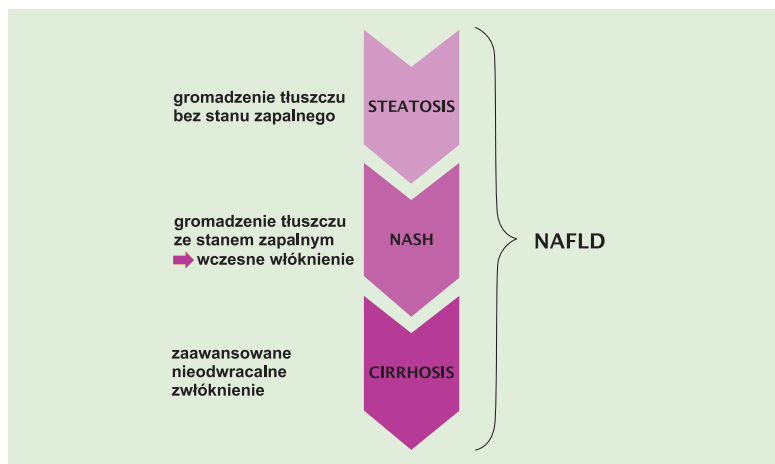
Światowa Organizacja Zdrowia donosi o ponad 1,4 mln zgonów rocznie związanych z chorobami wątroby (WHO, World Health Report, 2004), najczęściej powodowanymi niewydolnością wątroby i/lub rakiem wątroby.

Jak już wspomniano, częstą przyczyną stłuszczenia wątroby jest nadmierne spożycie alkoholu, co prowadzi do stanu zwanego chorobą alkoholową wątroby (ALD – alcoholic liver diseases) lub alkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (ASH - alcoholic steatohepatitis), którego cechą jest przewlekły proces zapalny wywołujący zwłóknieniowe zwyrodnienie wątroby. Jednak w ciągu ostatnich kilku dekad notuje się znaczny wzrost pacjentów, u których obraz histologiczny wątroby jest podobny jak w przebiegu alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, z tą różnicą, że ta grupa nie podawała zwiększonego spożycia alkoholu. Stan ten został opisany, jako niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH – non-alcoholic steatohepatitis), odrębne schorzenie wątroby, które stało się celem wielu badań farmakologicznych i klinicznych.

NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) - niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, to wspólna nazwa dla różnego typu zmian histologicznych związanych z gromadzeniem tłuszczu w wątrobie, przy braku nadmiernego spożycia alkoholu. Jak pokazano na rysunku, niealkoholowe stłuszczeniowe

zapalenie wątroby (NASH) jest stanem patologicznym połączonym ze stanem zapalnym i początkiem procesu zwłóknienia. Jak wiadomo, większość interwencji farmakologicznych dotyczących niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) ma na celu leczenie choroby podstawowej (np. infekcji wirusowych), podczas gdy w przypadku

RYS. 1.



alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ASH) lub innych uszkodzeń toksycznych (w tym wynikających ze stosowania leków hepatotoksycznych), największa uwaga skupia się na kontroli/eliminacji danego czynnika etiologicznego.

W celu złagodzenia i jeśli to możliwe odwrócenia procesu włóknienia wątroby, ważne jest jednak, aby zająć się toczącym się stanem zapalnym, który jest zawsze związany z przewlekłym stresem oksydacyjnym wewnątrz hepatocytów.

Tradycyjnie w profilaktyce lub leczeniu schorzeń wątroby stosowane były leki ziołowe, głównie w Azji i Europie oraz, od niedawna, również w Ameryce Północnej.

Rottapharm|Madaus, firma farmaceutyczna ukierunkowana z założenia na badania naukowe i rozwój, poświęciła wiele wysiłków, aby określić charakterystykę chemiczną, a następnie zająć się wdrożeniem do zastosowania farmaceutycznego sylimaryny – substancji czynnej znanego na całym świecie leku hepatologicznego Legalon®. Preparat ten – także z uwagi na swój szczególnie hepatotropizm – jest najlepiej udokumentowanym w badaniach lekiem, przeznaczonym do leczenia stresu oksydacyjnego wątroby, będącego jednym z głównych czynników sprawczych prowadzących do włóknienia wątroby.

ROZDZIAŁ 2

Lek i jego aktywne składniki

2.1 Specyfikacja analityczna

Sylimaryna stała się międzynarodową oficjalną nazwą dla grupy 4 izomerów flawonolignanów, wyizolowanych z ekstraktów z owoców ostropestu plamistego (*Cardui mariae fructus*), które wykazały niezwykle aktywność farmakologiczną w różnych uszkodzeniach wątroby. ^(1, 2)

Sylimaryna składa się z 4 chemicznie pokrewnych związków: sylibiny (50-60%), izosylibiny (ok. 5%), sylichristiny (ok. 20%) i sylidianiny (ok. 15%), które powstały ze zmiennych tlenowych połączeń 3-hydroksy-flawanonu taxifolinu z alkoholem koniferylowym.

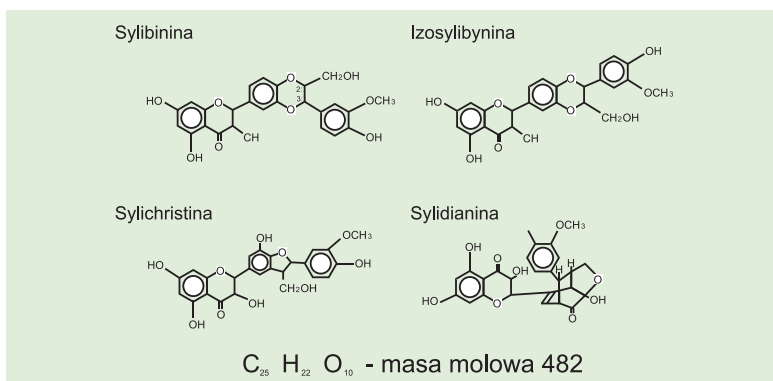
Z wyżej wymienionych sylibinina jest uważana za główną substancję czynną farmakologicznie, dla której istnieje najwięcej danych doświadczalnych i farmakokinetycznych.

Specyfikację analityczną sylimaryny i jej składniki można znaleźć w Farmakopei Europejskiej 01/2005 w dziale "Owoce ostropestu plamistego".

Do 2001 r. w monografii zatytułowanej "Suchy ekstrakt z owocu ostropestu plamistego" w Farmakopei Niemieckiej podawano metodę kolorymetryczną DNPH, jako standardową metodę oznaczania zawartości sylimaryny w takich lekach ziołowych, jednak w kolejnej edycji Farmakopei Niemieckiej oficjalnym standardem tej procedury stała się metoda HPLC, dając około 20% niższe wartości dla sylimaryny w porównaniu z wcześniejszą metodą kolorymetryczną.

RYS. 2.

Sylimaryna jest mieszaniną 4 izomerycznych flawonolignanów pochodzących z owoców *Silybum Marianum*



W 2002 roku Światowa Organizacja Zdrowia w Genewie opublikowała międzynarodową monografię WHO na temat "*Fructus Silybi Mariae*" (owoce ostropestu plamistego).

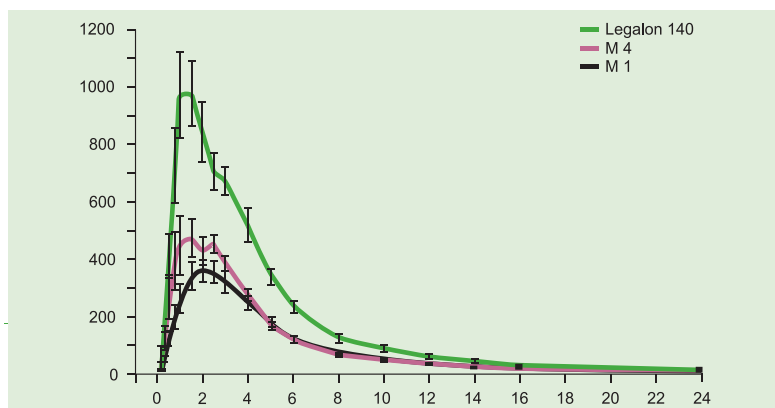
2.2 Formuła galenowa

Cecha łatwego rozpuszczania się sylimaryny z typowych wyciągów jest główną przeszkodą w dobrej jelitowej absorpcji, pozwalając jedynie na dość niską jej biodostępność. Aby ominąć tę niekorzystną cechę, firma Madaus opracowała proces współstrącania, dzięki któremu biodostępność sylimaryny poprawiła się z ok. 20% do 85%. Pozwoliło to firmie Madaus zastosować wyjątkowej jakości substancję czynną - sylimarynę jako składnik leku Legalon®. (3)

Ten zaawansowany proces oraz powstałe z niego leki są chronione ogólnością patentem firmy Madaus. (4)

RYS. 3.

Poprawa biodostępności sylibiny z sylimaryny, po procesie opatentowanej metodą współstrącania. Osoczowe stężenia sylibiny u osób po podaniu Legalonu® lub leków generycznych sylimaryny (M1, M4).



ROZDZIAŁ 3

Farmakokinetyka eksperymentalna i kliniczna

3.1 Ogólny opis, farmakokinetyka i metabolizm

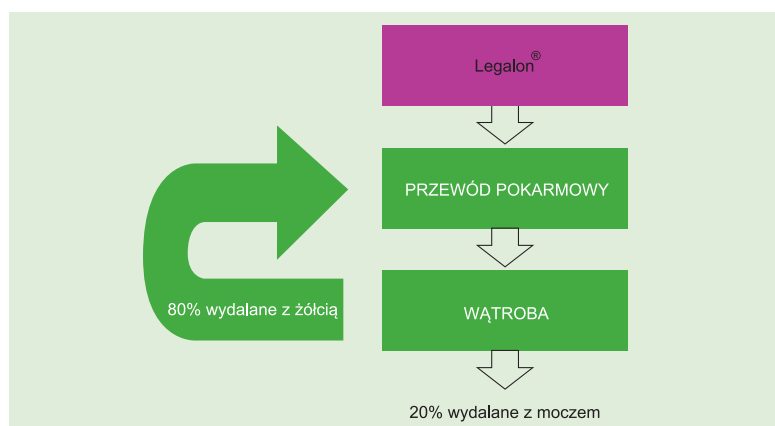
Sylibinina została uznana za główny aktywny składnik sylimaryny i dlatego większość danych odnośnie kinetyki i metabolizmu uzyskano z badań właściwości kinetycznych sylibininy. ⁽⁵⁾ Badania kliniczne Legalonu[®] pokazały, że po jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego, sylibinina jest metabolizowana a następnie wydalana w postaci glukuronidów i siarczanów w ponad 80% z żółcią. Przyjmuje się, że po ponownym rozpadzie Sylibinina jest częściowo ponownie wchłaniana i dostaje się do krążenia jelitowo-wątrobowego, co pokazały badania na zwierzętach ⁽⁶⁾ (rys. 4).

Na podstawie tak przeważającego efektu pierwszego przejścia można wnioskować, że poziom we krwi jest stosunkowo niski a wydalanie nerkowe jest znikome. Stężenie sylibininy zbadane w żółci jest ok. 100 razy wyższe niż w osoczu krwi. Te hepatotropowe właściwości kinetyczne czynią Legalon[®] idealnym lekiem wątrobowym.

C_{max} osiąga się po około 2 godz., a okres półtrwania wynosi ok. 6 godzin. Przy podawaniu Legalonu[®] w dawkach terapeutycznych (140 mg sylimaryny 3 razy dziennie), poziomy sylibininy w żółci są takie same, przy wielokrotnym jak i jednorazowym podaniu. Sylibinina osiąga stałą wartość eliminacji żółciowej po wielokrotnym podaniu i nie kumuluje się w organizmie.

RYS. 4.

Krążenie wątrobowo-jelitowe sylimaryny.



ROZDZIAŁ 4

Farmakodynamika

W przeciwieństwie do innych związków hepatotropowych istnieje wiele wyczerpujących badań doświadczalnych opisujących farmakodynamikę sylimaryny oraz jej głównego izomeru – sylibiny. Poniżej zestawiono zakres tych badań i czynniki uszkadzające wątrobę, które brano w nich pod uwagę. ⁽⁷⁾

RYS. 5.

Toksyny grzybów (α -amanityna, falooidyna)	Leki (paracetamol, estradiol)
Alkohol	Rozpuszczalniki organiczne (czterochlorek węgla)
Zwłóknienie (okłuzja przewodu żółciowego, nadużywanie alkoholu)	Substancje chemiczne (galaktozoamina, tioacetamid, etionina)
Toksyny środowiskowe (benzopiren)	Metale ciężkie (prazeodym, tal, kadm, ołów)

Spośród wielu wspomnianych wyżej badań przeprowadzanych na zwierzętach, pokazujących skuteczność sylimaryny w bardzo szerokim zakresie zatruczeń wątrobowych i zaburzeń z nimi związanych, dwa z nich, przeprowadzone na zwierzętach zasługują na szczególną uwagę i opis:

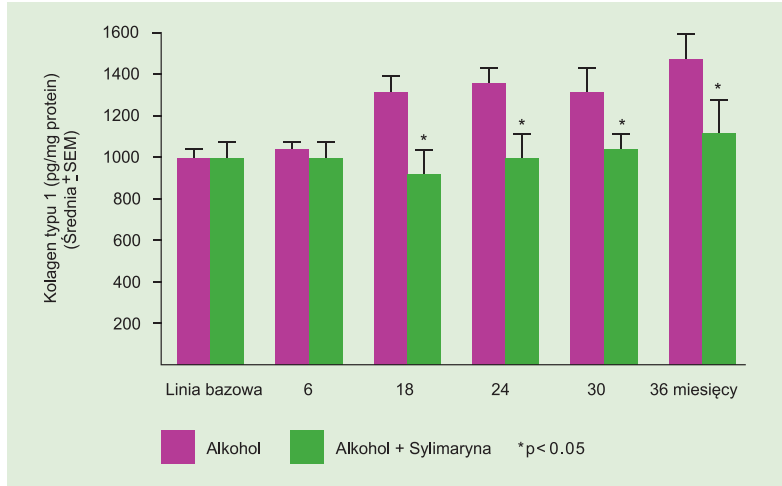
Przez 3 lata u pawianów stosowano etanol w takim modelu, o którym wiadomo, że powoduje postępujące zwłóknienie wątroby. U zwierząt, którym podawano sylimarynę z Legalonu[®], peroksydacja lipidów znacząco się zmniejszyła a postęp zwłóknienia wątroby wywołany alkoholem uległ znacznemu opóźnieniu. Mimo, że liczba zwierząt w każdej z badanych grup była stosunkowo niewielka, wyniki biochemiczne i morfologiczne pokazały znaczącą, wysoką skuteczność sylimaryny. ⁽⁸⁾

W innym eksperymencie szczury rozwinęły wtórną marskość żółciową wątroby po chirurgicznym zamknięciu dróg żółciowych na okres 4-6 tygodni. Proces włóknienia wydaje się podobny do tego, jaki występuje u ludzi, w związku z tym może być względnie śledzony przez oznaczenie markerów włóknienia w osoczu krwi i docelowo w miększu wątroby. U zwierząt, które dodatkowo leczone były sylimaryną ujawniło się jej działanie przeciwwłóknieniowe, lepsze nawet niż po stosowaniu kolchicyny lub D-penicylaminy ^(9, 10) (Rys. 8).

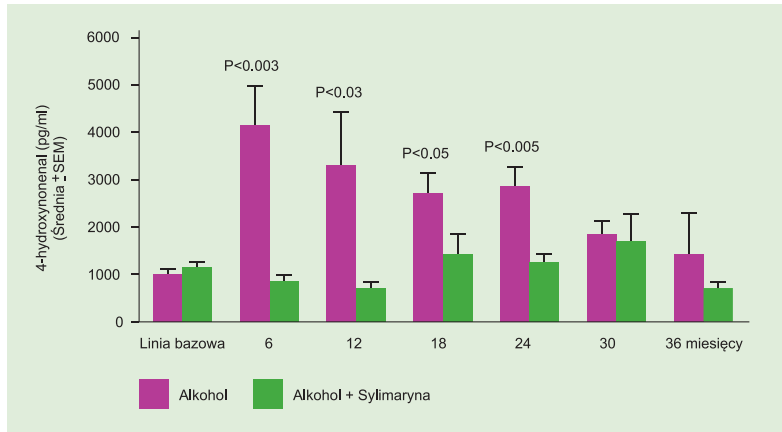
Biochemiczna toksykodynamika niektórych z wymienionych wyżej czynników hepatotoksycznych jest dobrze poznana, jednak badano dodatkowo kilka z nich w celu lepszego zrozumienia mechanizmu

RYS. 6.

Sylimaryna zapobiega u pawianów gromadzeniu się kolagenu typu I w zwłóknieniu wątroby wywołanym alkoholem.

**RYS. 7**

Sylimaryna zmniejsza peroksydację lipidów u pawianów, którym podano etanol.



ochronnego działania sylimaryny lub sylibiny na wątrobę.⁽¹¹⁾

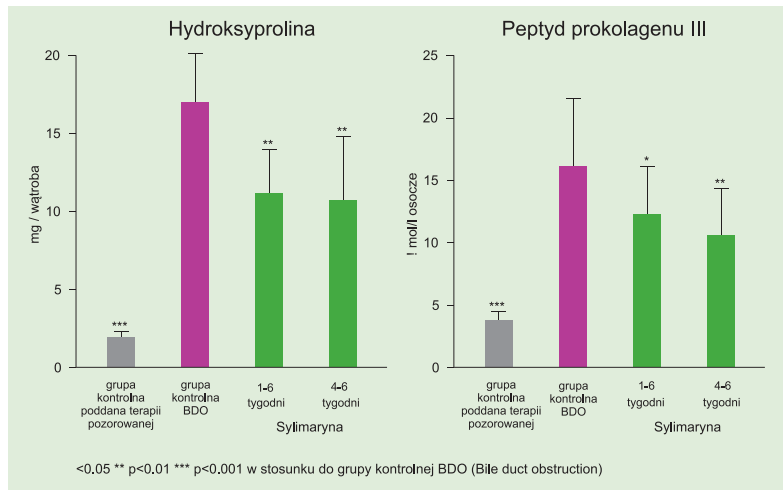
Sylimaryna oraz jej główny izomer sylibina, mogą na wiele sposobów oddziaływać wzajemnie z procesami metabolicznymi komórek wątroby lub błon komórkowych. Wynika to z polifenolowego charakteru cząsteczki i jej struktury molekularnej, częściowo podobnej do steroidów oraz ze względu na jej cechy lipofilne, przez co dynamicznie wpływa na procesy w komórkach i tym samym przeciwdziała procesom cytotoksycznym. Obserwacje takiego sposobu działania, stanowią podstawę i uzasadnienie zastosowania sylimaryny w leczeniu wątroby.

4.1 Właściwości przeciwutleniające

Daleko idące właściwości antyoksydacyjne sylimaryny/sylibiny potwierdziły się, gdy zastosowano odpowiednie biologicznie reaktywne formy tlenu (ROS) lub inne utleniacze, takie jak anionorodniki ponadtlenkowe, nadtlenek wodoru, rodniki hydroksylowe i kwas podchlorawy. Dodatkowo

RYS. 8.

Działanie przeciwłóknieniowe sylimaryny we wtórnym zwłóknieniu dróg żółciowych u szczurów.



zbadano wpływ na peroksydację lipidów. ⁽¹²⁾

Sylibinina działała też ochronnie przeciw oddziaływaniu czynnika martwicy nowotworów TNF-alfa, indukowanego np. przez alfa-amanitynę, co wskazuje na udział reaktywnych form tlenu w działaniu wzmacniającym alfa-amanityny na TNF-alfa. ⁽¹³⁾

Sylimaryna i sylibinina skutecznie neutralizowały peroksydację lipidów i spadek poziomu glutationu, wywołane alkoholem, bez żadnej interakcji z cytochromem CYP2E1. Takie działania antytoksyczne wynikają z właściwości antyoksydacyjnych oraz właściwości wymiatania wolnych rodników. ⁽¹⁴⁾ Oznacza to, że sylimaryna jest zdolna do hamowania szkodliwych zdarzeń peroksydacyjnych poprzez eliminację biorących w nich udział szkodliwych rodników. Można to uznać za znaczący i ważny argument przemawiający za stosowaniem sylimaryny w leczeniu przewlekłych chorób wątroby. ^(15,16)

W modelach pozakomórkowych, sylimaryna wchodziła w reakcje

z wieloma czynnikami utleniającymi i redukcyjnymi, w tym z rodnikami tlenowymi i hydroksylowymi. W wyniku tej aktywności sylibiny, powstawały produkty pośrednie o znacznie mniejszej reaktywności i dłuższym okresie trwania. ^(17,18)

Dzięki swoim właściwościom wymiatania rodników, sylibina jest w stanie przerwać kaskadę reakcji rodników powodujących peroksydację lipidów, zapobiegając w ten sposób uszkodzeniu błon i powodując obniżenie poziomu dialdehydu malonowego (MDA) we krwi. ⁽¹⁹⁾

Takie wymiatanie rodników przez sylibinę pełni z pewnością znaczącą rolę w ochronie komórek, utrzymując równocześnie dostępność komórkową endogennego glutationu (GSH), co jest z kolei dodatkowym aspektem, na który warto zwrócić uwagę. Dodatkowo istnieją również inne, być może nawet ważniejsze, mechanizmy obrony przed wolnymi rodnikami, czyli np. fizjologiczne/endogenne enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa (GSHPx) i katalaza (CAT), których działanie przyczynia się do eliminacji rodników nadtlenkowych i hydroksylowych. ^(20, 21)

Ponadto warto podkreślić właściwości wymiatania wolnych rodników tlenowych przez sylimarynę/sylibinę działające poprzez hamowanie powstawania leukotrienów (przez szlak metaboliczny 5-lipooksygenazy), stwierdzone przy powstawaniu leukotrienów B4 (LTB4). Było to widoczne w ludzkich płytkach krwi, krwinkach białych i komórkach śródbłonna. ⁽²²⁾

4.2 Działanie na ekspresję DNA

Wiele genów kodujących białka ostrej fazy wątrobowej jest pod kontrolą jądrowego czynnika transkrypcyjnego Nf-κB, kluczowego regulatora w reakcjach zapalnych i immunologicznych. Wykazano, że sylimaryna może hamować zarówno działanie wiążące DNA Nf-κB, jak i ekspresję genów od niego zależnych, na przykład tę, indukowaną przez kwas okadaikowy w linii komórek hepatoma HEP G2.

Sylimaryna nawet w stosunkowo niskich stężeniach, hamuje znacząco aktywację NF-κB w keratynocytach HaCaT po naświetleniu słonecznym UV. ⁽²³⁾ Wiele innych badań wykazało ogólne zahamowanie przez sylimarynę aktywacji NF-κB i kinaz, które dodatkowo częściowo wyjaśniają podstawę molekularną aktywności przeciwzapalnej i przeciwnowotworowej (patrz punkt 8.2).

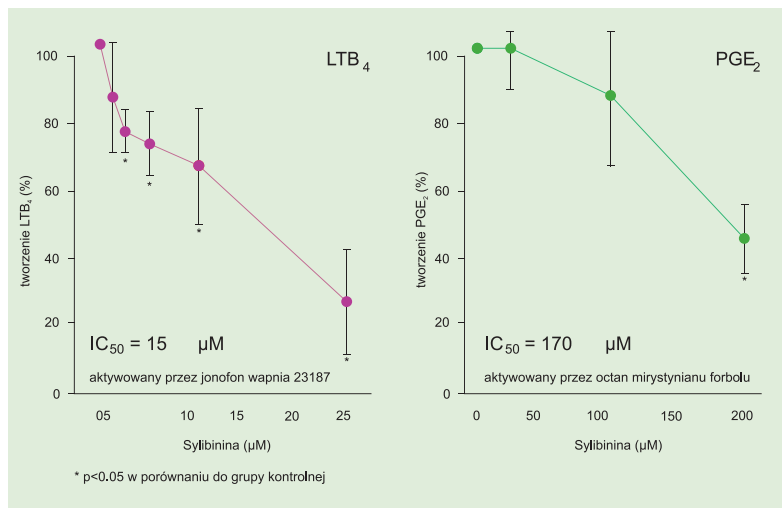
4.3 Działanie przeciwzapalne

Tę podstawową i kluczową właściwość sylimaryny wykazano podczas badań *in vivo*, pokazujących wyraźne hamowanie ścieżki 5-lipooksygenazy, zwłaszcza LTB₄ – w obecności sylibininy. Wpływ sylibininy na tworzenie się prostaglandyny E₂ (PGE₂) w wyizolowanych komórkach Kupffera u szczurów obserwowano raczej jako słaby, niemniej jednak zanotowano silne hamowanie wytwarzania LTB₄ przez sylibininę i to przy jej stosunkowo niskich stężeniach 15 μmol/l.⁽²⁴⁾

Z tego powodu przyjmuje się, że selektywne hamowanie wytwarzania leukotrienów przez komórki Kupffera i prawdopodobnie również przez inne typy komórek w dużej części wyjaśnia właściwości hepatoprotekcyjne sylimaryny.

RYS. 9.

Hamowanie LTB₄ i PGE₂ przez sylibininę w komórkach Kupffera szczurów *in vitro*



4.4 Efekty regeneracyjne

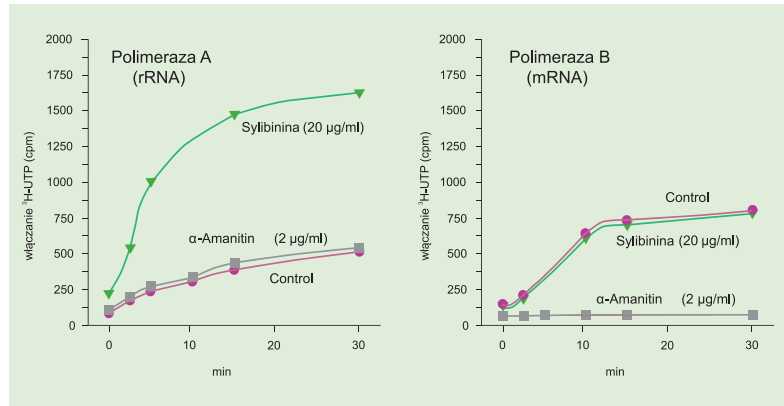
W bardzo zaawansowanych eksperymentach *in vitro* i *in vivo*, sylibinina pobudzała selektywnie w hepatocytach aktywność polimerazy jądrowej A, a przez to tempo transkrypcji rybosomalnego RNA (rRNA).

Efektem jest wzrost liczby rybosomów w komórkach gdzie odbywa się synteza białek z udziałem dwóch rodzajów RNA - informacyjnym i przekaźnikowym.⁽²⁵⁾

W ten sposób sylibinina może zwiększyć zdolność syntezy białek w komórkach wątroby, co jest podstawowym wymogiem przy zastępowaniu uszkodzanych przez toksyny enzymów lub białek strukturalnych. Oznacza to również, że proces stabilizowania metabolizmu komórek wątroby oraz przywracania równowagi i integralności błon można przyspieszyć lub ułatwić. Efekt ten wynika z wiązania się sylibininy z receptorami estradiolu, w związku z jej częściowym podobieństwem strukturalnym z hormonami steroidowymi, które są znane z wpływu na syntezę rRNA poprzez bezpośrednią interakcję z

RYS. 10.

Sylibinina pozytywnie stymuluje RNA polimerazę A



polimerazą A. Taka poprawa zdolności biosyntezy komórkowej jest oczywiście podstawowym warunkiem regeneracji jakichkolwiek komórek. ⁽²⁶⁾

Podsumowując, wszystkie badania farmakologiczne i biochemiczne z wielu międzynarodowych laboratoriów opisujące sposób działania sylibininy/sylibininy wykazują, że może ona wpływać na podstawowe funkcje hepatocytów, oferując niezwykle perspektywę w profilaktyce ostrych lub przewlekłych uszkodzeń wątroby, powodowanych wieloma hepatotoksynami.

ROZDZIAŁ 5

Toksykologia

Przeprowadzono szeroki zakres badań toksyczności, wg obowiązujących rygorystycznych zasad i zbiorcze dane wskazują, że sylimaryna jest lekiem raczej nietoksycznym. Z tego powodu Legalon[®] może być bezpiecznie stosowany nawet przez dłuższy czas ze znakomitym profilem bezpieczeństwa, udokumentowanym wynikami, który będzie szerzej opisany w podrozdziale „Bezpieczeństwo stosowania”.

5.1 Toksyczność ostra i przewlekła

Sylimaryna podawana szczurom i myszom w jednorazowych dawkach doustnych okazała się nietoksyczna przy $LD_{50} > 2,000$ mg/kg

W długoterminowych badaniach trwających do 12 miesięcy, szczury i psy otrzymywały dawki sylimaryny doustnie wynoszące odpowiednio 1,200 lub 2,500 mg/kg. Dane laboratoryjne, ani badania autopsyjne oraz histologiczne nie dostarczyły żadnych dowodów toksycznego działania.

5.2 Badania wpływu na rozrodczość

Badania płodności szczurów i królików wraz z badaniami toksyczności prenatalnej, perinatalnej i postnatalnej nie wykazują negatywnego wpływu w żadnej z faz rozrodczych (maksymalna sprawdzona dawka: 2,500 mg/kg). Dodatkowo sylimaryna nie wykazała działań teratogennych.

5.3 Działanie mutagenne i kancerogenne

Szeroki zakres badań in vitro i in vivo pod kątem działań mutagennych nie wykazał takich skutków w odniesieniu do sylimaryny. Na tej podstawie można stwierdzić więc, że sylimaryna nie jest genotoksycznym czynnikiem kancerogennym.

ROZDZIAŁ 6

Interakcje z innymi lekami

Sylimarynę oceniano pod kątem interakcji lekowych oraz indukowania lub hamowania cytochromu P450, wykorzystując badania przepuszczalności komórek Caco-2 oraz odpowiednio badania z pierwotnymi ludzkimi hepatocytami oraz z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby.

Autorzy stwierdzili, że biorąc pod uwagę skuteczne klinicznie stężenie w osoczu (czyli około $0.2 \mu\text{M}$ w przeliczeniu na sylibinę, obserwowane przy stosowanych w praktyce klinicznej dawkach), jest rzeczą jasną, że problem interakcji lekowych w przypadku leku Legalon[®] nie występuje. ⁽²⁷⁾

ROZDZIAŁ 7

Badania kliniczne

Dowody kliniczne opisujące właściwości lecznicze Legalonu® wielokrotnie potwierdziły jego ugruntowaną i akceptowaną przez wiele międzynarodowych autorytetów pozycję.^(32,33) Niektóre oceny oparte na międzynarodowych metaanalizach, nadal nie rozstrzygają w pełni skuteczności klinicznej produktów sylimaryny w zakresie wszystkich wskazań klinicznych^(28,29), ponieważ istnieje kilka opracowań nie prowadzących do jednoznacznych wniosków.^(30, 31) Niemniej jednak, należy podkreślić, że jakość analityczna i powiązane z nią badania biodostępności leków były raczej heterogeniczne dlatego wyniki nie są w pełni porównywalne⁽³⁾

7.1 Schorzenia wątroby i marskość wywołane alkoholem

Kliniczna skuteczność Legalonu® w leczeniu schorzeń wątroby na tle alkoholowym została oceniona w czterech podwójnie ślepych próbach, kontrolowanych placebo i jednym badaniu z kontrolną grupą referencyjną z udziałem około 300 pacjentów. Charakterystyczne dla tych schorzeń są podwyższone poziomy transaminazy oraz umiarkowanie zwiększony poziom AP. Po leczeniu Legalonem®, wartości AST i ALT znacznie się obniżyły. Obserwowano też trend zniżkowy w wartościach AP, bilirubiny i protrombiny.⁽³⁴⁾ Odnotowano także poprawę retencji BSP.⁽³⁵⁾

Taki wpływ Legalonu® na transaminazy jest poparty wynikami badań post marketingowych pod kątem oceny subiektywnych objawów występujących u większości pacjentów nadużywających alkoholu, które wyraźnie się zmniejszyły lub zupełnie ustąpiły u ponad połowy badanych osób. Ponadto kilka parametrów, charakteryzujących pośrednio działanie antyoksydacyjne (malondialedehyd, peroksydaza glutationowa, wolne grupy -SH, dysmutazy nadtlenkowe), uległo wyraźnej poprawie po zastosowaniu Legalonu®.⁽³⁶⁾

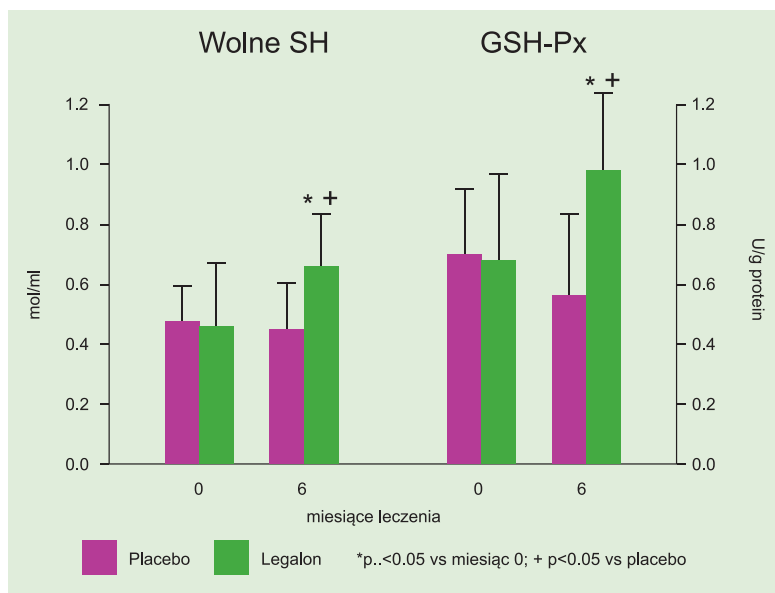
Przeprowadzono pięć badań klinicznych z udziałem ponad 600 pacjentów dotkniętych marskością wątroby, głównie poalkoholową, w których oceniano parametry takie jak śmiertelność oraz inne wartości, istotne z klinicznego punktu widzenia. W dwóch z tych prób przeżywalność określano jako podstawowy punkt końcowy badań; niemniej w dwóch innych z tych badań

poziom śmiertelności również był odnotowywany w raportach.

W jednej podwójnie ślepej próbie, 4-letni, łączny wskaźnik przeżywalności u pacjentów leczonych Legalonem® był znacznie wyższy ($p=0.036$) w porównaniu do placebo⁽³⁷⁾. Ponadto analiza podgrup wskazywała, że

RYS. 11.

Właściwości antyoksydacyjne Legalonu® u pacjentów z chorobami wątroby spowodowanymi alkoholem.



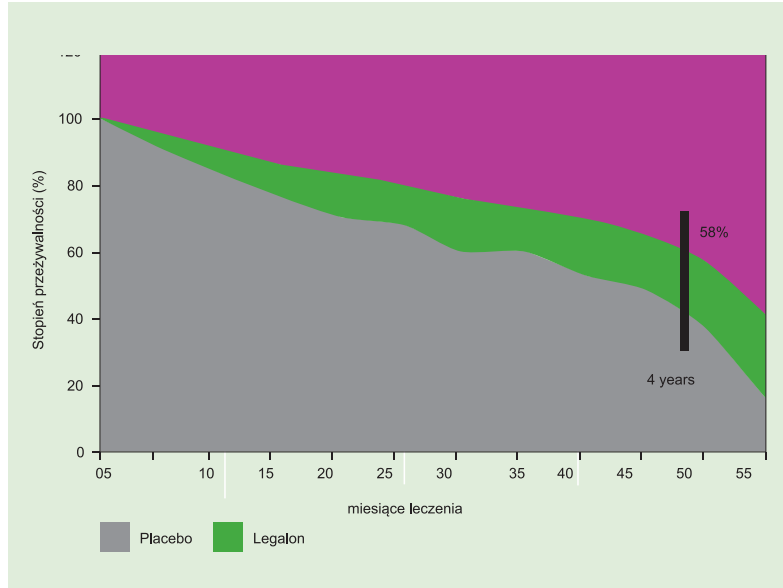
leczenie u pacjentów z marskością alkoholową było skuteczne niezależnie od stopnia zaawansowania ($p=0.01$) a u pacjentów początkowo sklasyfikowanych ze stopniem A w skali Child-Pugh również niezależnie od etiologii ($p=0.03$). Inna podobna próba nie wykazała różnicy w śmiertelności między grupami objętymi leczeniem, jednak analizy podgrupy pacjentów z potwierdzonym zakażeniem HCV (29 z 75 pacjentów) wykazały brak przypadków śmiertelnych w grupie stosujących Legalon® (0/13) podczas gdy w grupie placebo 4 pacjentów zmarło (4/16).⁽³⁸⁾

7.2 Hepatopatie o innej etiologii

Wykonano jedno badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo mające na celu ocenę powikłań u pacjentów z cukrzycą insulinooporną i marskością wątroby. W 12-miesięcznym okresie

RYS. 12.

Legalon® zwiększa stopień przeżywalności u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do placebo

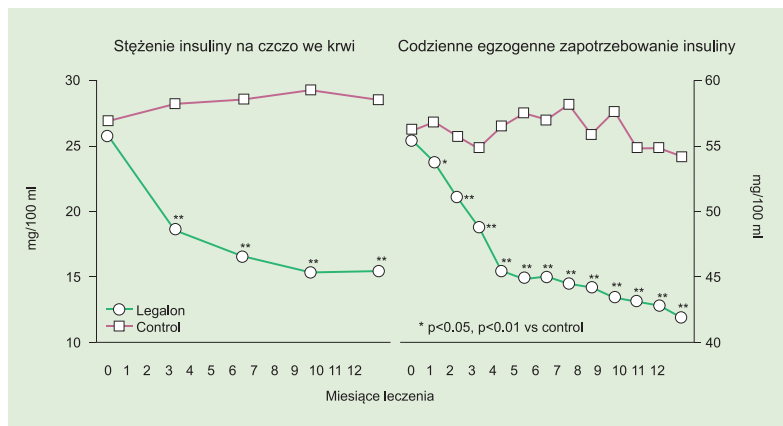


leczenia z użyciem Legalonu®. Zaobserwowano, bazując na poziomie malondialdehydu (MDA), że Legalon zmniejszył peroksydację lipidów. Odnotowano też mniejszą insulinooporność, co pozwoliło zmniejszyć wymaganą dzienną dawkę insuliny o prawie 25%.⁽³⁹⁾

Niealkoholowe oksydacyjne skutki hepatotoksyczne są wywoływane przez wiele substancji, również np. jako niepożądane skutki stosowania leków takich jak np. butyrofenon czy fenotiazyna, powodujące m.in. wzrost poziomu MDA.

RYS. 13.

Zmniejszenie insulinooporności po użyciu Legalonu® u pacjentów z cukrzycą oraz alkoholową marskością wątroby.

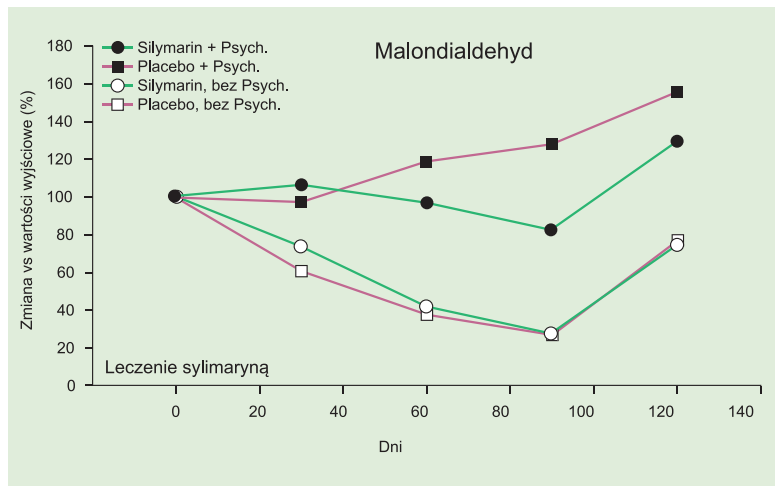


Kontrolowanie takich niepożądanych i obciążających skutków ubocznych w czasie terapii psychiatrycznych było obiektem badania, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowaną placebo, w grupie pacjentów leczonych przez 5 lat fenotiazyną, u których widoczne były hepatotoksyczne działania tego leku. U pacjentów, którym podawano Legalon® przez 3 miesiące, nastąpiła istotna poprawa, wyrażona przez oznaczenie poziomu MDA w surowicy. (40)

Celem oceny stopnia zwłóknienia wątroby oznaczono znaczną ilość markerów w surowicy, w tym N-końcowego peptydu prokolagenu

RYS. 14.

Zmniejszenie wątrobowej peroksydacji lipidów u pacjentów przewlekle leczonych fenotiazyną

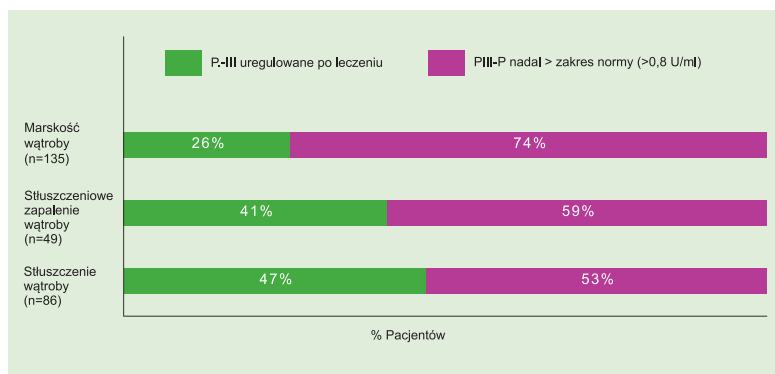


(P-III-NP), którego poziom wynika z przekształcenia prokolagenu typu III w kolagen. Stężenie P-III-NP w osoczu wzrasta w wielu ostrych i przewlekłych schorzeniach wątroby i jest uważane za kluczowy wskaźnik aktywnej fibrogenezy.

Z tego właśnie powodu pomiar P-III-NP został przyjęty jako marker zwłóknienia przy badaniu z zastosowaniem Legalonu® w grupie 792 pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak stłuszczenie wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość wątroby. Średni okres obserwacji wynosił 107 dni. Oceniając wyniki przez przegląd poszczególnych podgrup, z podwyższonymi wartościami wyjściowymi P-III-NP, 47% pacjentów ze stłuszczeniem wątroby, 41% ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby i 26% z marskością wątroby prezentowało wartości P-III-NP, które zmniejszyły się do normalnego poziomu po ok. 3 miesiącach przyjmowania Legalonu®. (41)

RYS. 15.

Redukcja przez Legalon[®] markerów zwłóknienia P-III-NP u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby.



Z przedstawionych danych, oprócz dodatkowych wniosków klinicznych pominiętych w niniejszej monografii (np. czynnościowe testy kontrolne wątroby u pracowników narażonych na kontakt z rozpuszczalnikami organicznymi⁽⁴²⁾) wynika, że Legalon[®] jest wskazany w toksycznych chorobach wątroby o różnej etiologii i w leczeniu wspomagającym w przewlekłych stanach zapalnych wątroby oraz marskości wątroby. Ogólnie zalecana dawka Legalonu[®] 3 razy dziennie po 140 mg opiera się na większości badań klinicznych, w których był stosowany taki schemat dawkowania sylimaryny.

7.3 Bezpieczeństwo stosowania

Tolerancję i bezpieczeństwo stosowania leku Legalonu[®] oceniono w oparciu o obserwacyjne badania post marketingowe, z udziałem ponad 2.600 pacjentów. W tej dużej grupie badanej, pacjenci określili tolerancję, jako „dobrą”. Działania niepożądane spowodowane lekiem odnotowano tylko u 21 pacjentów (0,8%) i najczęściej notowano łagodne działania przeczyszczające, mdłości, objawy gastryczne, świąd i wysypkę.⁽⁴³⁾

U kolejnych 975 pacjentów z przewlekłym, toksycznym uszkodzeniem wątroby leczonych Legalonem[®] (140 mg sylimaryny 3 razy dziennie) przez 12 miesięcy, wystąpiło 20 przypadków ADR jedynie u 16 pacjentów, pod postacią łagodnych/średnio wyrażonych dolegliwości, jak: zmiany w motoryce jelit, biegunka i mdłości.⁽⁴⁴⁾

Istnieje jeszcze jedna publikacja - prospektywne, 2 letnie badanie z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 141 pacjentów z bezobjawowym HCV, którzy otrzymywali Legalon[®] (140 mg 3 razy dziennie) lub kapsułki z placebo. Wszystkie kliniczne kryteria oceny w badaniu

pozostały niezmienione podczas całego okresu badania i nie wykazano zmian patologicznych w ciągu 2 lat obserwacji w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. ⁽⁴⁵⁾

Wszystkie wspomniane wyżej badania prowadzone były w warunkach klinicznych i potwierdzają znakomity profil bezpieczeństwa leku Legalon®, który zawsze uważany był przez lekarzy na całym świecie za lek mający od dawna ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej.

ROZDZIAŁ 8

Nowe badania w toku

8.1 Ostre (AVH) lub przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) i niealkoholowe tłuszczowe zapalenie wątroby (NASH)

Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) w USA zdecydował o objęciu patronatem szerokiego programu badań klinicznych, zgodnego z restrykcyjnymi i obowiązującymi obecnie kryteriami badań ⁽⁴⁶⁾ w celu dokonania oceny czy leczenie sylimaryną było skuteczne w zakresie efektów hepatoprotekcyjnych u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby (różne stadia AVH i HCV) i u pacjentów z NASH.

Niniejsze studium przedstawia ważne kliniczne zagadnienie: wiadomo, że obowiązująca standardowa terapia antywirusowa w leczeniu HCV nie daje pełnego zabezpieczenia, szczególnie w przypadku niektórych genotypów wirusowych, które nie reagują na tego rodzaju terapię; z drugiej zaś strony, nie istnieje standardowa terapia w leczeniu NASH.

Odkąd w USA samodzielne stosowanie przez pacjentów leków ziołowych (głównie preparatów sylimaryny) stało się powszechne, – co odnotowano również w publikacji HALT-C (długoterminowym badaniu ⁽⁴⁷⁾ pacjentów z HCV, leczonych pegylowanym interferonem) - NIH zdecydował, aby zweryfikować korzyści kliniczne stosowania sylimaryny w monoterapii. Rottapharm|Madaus przedstawił NIH dokumentację swojego oryginalnego i o ugruntowanej już pozycji produktu sylimaryny - Legalon[®] i został oficjalnie wybrany do celów badawczych programu. Wybór Legalonu[®] przez NIH, jako najlepiej udokumentowanego, dostępnego na całym świecie preparatu sylimaryny wynika w jasny sposób z ciągłych inwestycji badawczych prowadzonych przez Rottapharm|Madaus, które gwarantują wysoką jakość leku i ciągły postęp badań nad produktem.

Medical School oraz University Medical Schools of Cairo and Assiut (Egipt) we współpracy z Uniwersytetem w Baltimore (Maryland-USA) przeprowadziły randomizowane badanie, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowaną leczeniem multivitaminowym, które miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności standardowej dawki Legalonu[®] 140 mg podawanej 3 razy dziennie

u pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby o dowolnej etiologii.

We wstępnych wynikach oceniano objawy i oznaki ostrego zapalenia wątroby i wyniki badań oceniających funkcję wątroby w 2., 4. i 7. dniu oraz 2., 4. i 8. tygodniu. Badanie było przeprowadzone w celu dokonania w krótkoterminowym zakresie oceny potencjalnej poprawy oznak klinicznych i zmniejszenia objawów takich jak: ciemny moc, żółtaczk, zażółcenie twardówki jak również normalizacji poziomu bilirubiny i aktywności enzymów markerowych. Pacjenci z randomizowanej grupy otrzymującej Legalon® wykazywali szybszy zanik objawów związanych z retencją barwników żółciowych: ciemny moc ($p=0.0130$), żółtaczk ($p=0.02$), zażółcenie twardówki ($p=0.012$) i znaczącą redukcję poziomu bilirubiny pośredniej ($p=0.012$), jednak inne zmienne, włączając transaminazy, nie zmniejszyły się w znaczący sposób, prawdopodobnie w związku z wyjątkowo krótkim okresem leczenia (8 tygodni).⁽⁴⁸⁾

Można przyjąć, że pacjenci zgłaszający się do lekarza z oznakami i objawami ostrego zapalenia wątroby mogą być od razu i bezpiecznie leczeni Legalonem®, celem poprawienia stanu klinicznego, w czasie oczekiwania na dalsze informacje diagnostyczne (np. diagnostykę wirusologiczną) a następnie dobór odpowiedniej dla etiologii terapii.

Ponadto, w/w ośrodku we współpracy dodatkowo z Harvard University Medical School w USA, rozpoczęły 24 miesięczne randomizowane badanie kontrolowane pacjentów z HCV. Poprzednie, 12-miesięczne randomizowane badanie kontrolowane, potwierdziło bezpieczeństwo stosowanej standardowej dawki 140 mg Legalonu® podawanej 3 razy dziennie, jednak w zakresie poprawy, nie udało się osiągnąć istotności statystycznej w porównaniu ze składnikiem multiwitaminowym użytym jako „placebo”.⁽⁴⁹⁾

To nowe, trwające nadal badanie ma na celu ocenę skuteczności klinicznej rosnących do 420 mg podawanych 3 razy dziennie dawek Legalonu®, dążąc w perspektywie do uzyskania dowodu dla potencjalnego stosowania leku, jako alternatywy dla droższych i bardziej agresywnych terapii antywirusowych.

Z podobnym zamysłem, chociaż wstępnie ukierunkowane głównie na leczenie uzupełniające dla standardowej terapii przeciwwirusowej u pacjentów nieodpowiadających na to leczenie, opublikowano przełomowe odkrycie profesora Ferenci z Wydziału Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wiedniu.

Podsumowując, wybrano grupę pacjentów, którzy nie odpowiadali (non-responders) wcześniej na pełne dawki pegylowanego interferonu i rybawiryny,

w celu leczenia ich wysokimi dawkami sylibiny (Legalon[®]-SIL, lek dożylny stosowany jako antidotum w zatruciach muchomorem sromotnikowym). Intencją leczenia było podanie wysokich dawek Legalonu[®] - leku znanego z działania zmniejszającego śródwętrobowy stres oksydacyjny, który to stres może być ukrytą przyczyną braku odpowiedzi na terapię przeciwwirusową.

Zakładano, że dwutygodniowe leczenie Legalonem[®]-SIL miało podnieść skuteczność leczenia przeciwwirusowego pegylowanym interferonem/rybawiryną. Niespodziewanie jednak, już po pierwszym tygodniu leczenia, u pacjentów leczonych wyłącznie Legalonem[®]-SIL wykryto znaczny spadek poziomu wiremii. Zaintrygowany profesor Ferenci badał różne dawki i mógł zaprezentować wymierny, zależny od dawki, antywirusowy efekt działania leku.⁽⁵⁰⁾

Później, podobne doświadczenia zgłosili też Berg i Biermer (Oddział Hepatologii i Gastroenterologii, University Medical School w Berlinie, Niemcy). Pacjent z marskością wątroby i wyodrębnionymi komórkami raka wątroby, zakażony wirusem HCV i niereagujący na żadne dotychczasowe terapie antywirusowe, kwalifikujący się do przeszczepu wątroby stanowił wyzwanie i pilnie wymagał skutecznej eradykacji wirusa HCV w celu zmniejszenia ryzyka wznowy guza i dalszego postępu choroby.

We wspomnianym wyżej badaniu przyjęto nieznacznie zmodyfikowany schemat leczenia dożylnego Legalonem[®]-SIL (7 dni monoterapii z rybawiryną, następnie 7 dni rybawiryna połączona z Legalonem[®]-SIL, następnie przez kolejne 7 dni rybawiryna, peginterferon i Legalon[®]-SIL), co spowodowało szybką odpowiedź wirusologiczną i w ciągu 18 dni od rozpoczęcia terapii, poziom HCV-RNA spadł poniżej progu wykrywalności⁽⁵¹⁾.

W dalszym ciągu badane są mechanizmy molekularne, które powodują, że wysokie dawki sylibiny wywołują tak dramatyczny spadek wiremii u pacjentów uprzednio nieodpowiadających na leczenie. Ostatnie odkrycia wskazują na bezpośrednie hamowanie HCV RNA-zależnej polimerazy RNA.⁽⁵²⁾

8.2 Zainteresowanie Legalonem[®] w onkologii

Oprócz swojego pierwotnego działania ochronnego na komórki wątroby, potwierdzonego klinicznie w wielu jej schorzeniach, coraz większa uwaga skupia się ostatnio na sylimarynie, która może być potencjalnie użytecznym środkiem wspomagającym w onkologii.^(53,54)

Przeprowadzenie pełnych schematów terapii przeciwnowotworowych może w niektórych przypadkach być utrudnione, ze względu na hepatotoksyczne efekty uboczne stosowanych cytostatyków. ^(54,55)

W związku z tym, należy oczekiwać, że właściwości sylimaryny jako wymiatacza wolnych rodników oraz jej działanie antyoksydacyjne, jak również jej potencjał zwiększający wewnątrzkomórkowe stężenie glutationu i dysmutazy ponadtlenkowej mogą wspomagać i/lub zwiększać tolerancję pacjenta na narastający stres oksydacyjny, wywołany w zdrowych komórkach i tkankach przez chemioterapię przeciwnowotworową.

To wyjaśnia duże i stale rosnące zainteresowanie terapiami wspomagającymi z użyciem sylimaryny, pozwalającymi zwiększyć adherencję leczenia cytostatykami.

Patrząc w taki sposób, sylimaryna posłużyła do wykazania skuteczności w zakresie działania ochronnego przy wywołanej chemioterapią toksyczności wątroby, u pacjentów z promielocytową białaczką limfoblastyczną (APL) ⁽⁵⁶⁾ a zupełnie niedawno również u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), podczas stosowania w leczeniu wspomagającym w trakcie podtrzymującej terapii przeciwnowotworowej ⁽⁵⁷⁾.

Nie istnieje obawa niepożądanych interakcji lekowych, ponieważ brak jest dowodów na zakłócanie lub hamowanie ekspresji CYP1A2 i CYP3A4 przez sylimarynę lub sylibininę. Tytułem przykładu można podać irynotekan - lek przeciwnowotworowy - w odniesieniu do którego potwierdzono klinicznie, że nie wystąpiła żadna interakcja w zakresie farmakokinetyki i dystrybucji tego leku. ⁽⁵⁸⁾

ROZDZIAŁ 9

Bibliografia

1. Wagner H et al.: Drug Research (1968) 18:688-696
2. Haensel R et al.: Chem. Ber (1975) 108: 1482-1501
3. Schulz H U et al.: Drug Research (1995) 45: 61-64
4. Europ. Patent EP 0722 719; US Patent 5,906,001
5. Lorenz D et al.: Meth and Find Exptl Clin Pharmacol (1984) 6: 655-661
6. Buelles H et al.: Drug Res (1975) 25 : 902-905
7. Fraschini F et al.: Clin Drug Invest (2002) 22: 51-65
8. Lieber CS et al.: J Clin Gastroenterol (2003) 37: 336-339
9. Jia J D et al.: J Hepatol (2001) 35: 392-398
10. Schuppan D et al.: Z Gastroenterol (1994) 32: 45-46
11. Valenzuela A et al.: Biol Res (1994) 27: 105-112
12. Mira L et al.: Biochem Pharmacol (1994) 48: 753-759
13. El-Bahay C et al.: Toxicol Appl Pharmacol (1999) 158: 253-260
14. Miguez M et al.: Chemico-Biological Interactions (1994) 91: 51-63
15. Medina J et al.: Drugs (2005) 65: 2445-2461
16. Lieber CS : Current Gastroenterological Reports (2004) 6: 60-65
17. Faniaizi R et al.: Agents Actions (1986) 18: 155-158
18. Gyorgy et al.: Radiat Phys Chem (1990) 36: 165-167
19. Letteron P et al.: Biochem Pharmacol (1990) 39: 2027
20. Crozenci FA et al.: Biochem Pharmacol (2005) 69: 1113-1120
21. Dvorak Z et al.: Toxicology Letters (2003) 137: 201-212
22. Van Pelt JF et al.: Alcohol & Alcoholism (2003) 38: 411-414
23. Svobodova A et al.: J Dermatol Sci (2007) 46: 21-30
24. Dehmlow C et al.: Hepatology (1996) 23: 749-754
25. Sonnenbichler J et al.: Biochem Pharmacol (1986) 35: 538-541
26. Sonnenbichler J et al.: Phytopharmaka (1966) 2: 127-138
27. Doehmer J et al.: Toxicology in Vitro 22 (2008) 610-617
28. Mulrow CD et al.: Cochrane Collab Handbook, Oxford (1979)
29. Jacobs BP et al.: Am J Medicine (2002) 113: 506-515
30. Trinchet JC et al.: Gastroenterol Clin Biol (1989) 13: 120-124

31. Huber R et al.: Eur J Med Res (2005) 10: 68-70
32. Rambaldi A et al.: Am J Gastroenterol (2005) 100: 2583-2591
33. Perrier A: Schweiz Med Wochenschr (1999) 129: 1572-1582
34. Feher J et al.: Orv Hetil (1989) 130: 2723-2737
35. Salmi HA et al.: Scand J Gastroenterol (1982) 17: 517-521
36. Muezes G et al.: Orv Hetil (1990) 131: 16-20
37. Ferenci P et al.: J Hepatol (1989) 9: 105-113
38. Pares A et al.: J Hepatol (1998) 28: 615-621
39. Velussi M et al.: J Hepatol (1997) 26: 871-879
40. Palasciano G et al.: Current Therapeutic Research (1994) 55: 537-545
41. Schuppan D et al.: Dtsch Med Wschr (1999) 124: 1144-1150
42. Szilard et al.: Acta Medica Hungarica (1988) 45/2: 249-256
43. Albrecht M et al.: Z Klin Med (1992) 47: 87-92
44. Gruengreiff K et al.: Med Welt (1995) 46: 222-227
45. Strickland T et al.: Digestive and Liver Disease (2005) 37: 542-543
46. Hoofnagle JH: Hepatology (2005) 42: 4
47. Seef B et al.: Hepatology (2008) 47: 605-612
48. El-Kamary et al. Phytomedicine (2009) 16:39-400
49. Tanamly M D et al.: Digestive and Liver Disease (2004) 26: 752-759
50. Ferenci P et al.: Gastroenterology (2008) 135: 1561-1567
51. Biermer et al. Gastroenterology 2009, 137: 390-391
52. Ahmed-Belkacem et al. Gastroenterology (2010) 138:1112-112
53. Ladas EJ et al.: J Altern Complem Med (2003) 9: 411-416
54. Comelli MC et al.: Int. Cancer Ther. (2007) 6 (2): 120-129
55. Floyd J et al.: Semin Oncol (2003) 33: 50-67
56. Invernizzi R et al.: Haematologica (1993) 78: 340-341
57. Ladas EJ et al: Soc. Integrative Oncology (Boston, MA 9-11 November 2006)
58. Van Erp NPH et al.: Clin Cancer Res (2005) 11: 7800-7806