



We care

“Role of Silymarin in Clinical Practice”



โดย รศ.อุ.ว.คัทรินทร์ จิรพงษ์ศรี

แผนกทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Silymarin เป็นยาโบราณ โดยมีการศึกษาจากโลกยุคโบราณ ในสมัยโรมันซึ่งมีการใช้ Silymarin หรืออีกชื่อหนึ่งเรียกว่า Milk thistle ซึ่งเป็นสารสกัดจากดอกไม้นี้ในยุโรป ซึ่งมีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่สมัย 2000 ปีที่แล้ว เรียกได้ว่าเป็นสมุนไพรโบราณที่มี antioxidant effect และมีประโยชน์ส่วนใหญ่กับผู้ป่วยที่มีโรคตับ

ในส่วนของสารออกฤทธิ์ของ Silymarin คือ Silibinin เป็น active ingredient ซึ่งแต่ละที่จะมีหลายแบบและหลายเกรด ยกตัวอย่างเช่น ใน Silymarin มีหลายรูปแบบ จะมีปริมาณ active ของตัว Silibinin ที่ต่ำมาก เราควรคำนึงถึงที่มาของแต่ละที่ด้วย เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ Silymarin นั้นค่อนข้างซับซ้อน โดยมีการถูกทำลายในตับมาก แต่ดูดซึมได้น้อยและละลายน้ำได้ไม่ดี ฉะนั้นแล้ว เราจึงควรมีการพิจารณาไตรตรองเรื่องสัดส่วนของ Silymarin ในตัวผลิตภัณฑ์นั้น ๆ อย่างถี่ถ้วน

บทบาทของ Silymarin

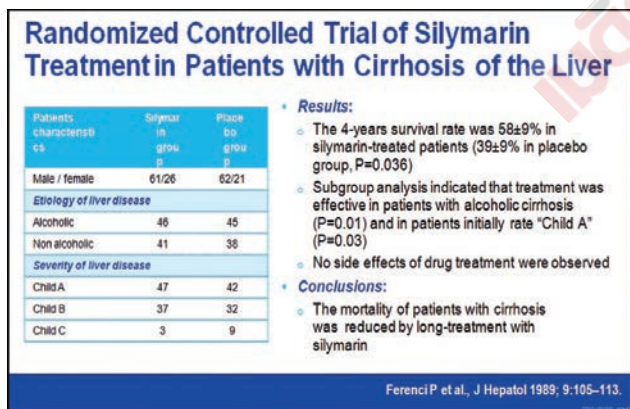
โดยส่วนใหญ่แล้วมุ่งเน้นในเรื่องของ Antioxidant, ลด inflammation, ลด fibronogenesis และป้องกันการเกิดของ Hepatic stellate cells ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการสร้างของ fibronogenesis ในตับ

ประโยชน์ของ Silymarin

เนื่องจากเป็นยาที่มีการใช้มายาวนานและมีผู้ใช้อย่างแพร่หลาย มีการพิสูจน์แล้วว่าเป็นยาที่มีประโยชน์ในเรื่องของการลด liver-related mortality โดยพบว่ามีการศึกษาตั้งแต่ยุคก่อนปี 2000 ซึ่งมีการรวบรวมเป็น Systematic review ของ Saller et al. ในคนไข้ที่เป็น Cirrhosis และ Alcoholic liver diseases พบว่าการให้ Silymarin ในโดสที่แตกต่างกัน โดยโดสที่ให้จะมีตั้งแต่ 280-600 มิลลิกรัม ภายในระยะเวลา 1 ปีขึ้นไป หรือ ภายในระยะเวลาสั้น ๆ

3 เดือน เป็นต้น พบว่าสามารถลด liver-related mortality ได้ประมาณ 7 % ซึ่งถือว่าเป็นปริมาณที่ค่อนข้างมาก

สำหรับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งเรื่องของอัตราการนอนโรงพยาบาลหรืออัตราการเกิด GI events ที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากขึ้น เช่น การเกิด upper gastrointestinal bleeding โดยจากการศึกษาของ Saller et al. ก็พบว่ากลุ่มที่ได้มีการนำ Silymarin supplement จะมีอัตราการเกิดน้อยกว่า Placebo อย่างมีนัยสำคัญ ในระยะหลังนั้นมีการศึกษาที่เป็น Randomized Controlled Trial ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Ferenci P et al. ก็มีการนำคนไข้ที่เป็น cirrhosis 170 คน และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มหนึ่งได้รับ Placebo และอีกกลุ่มได้รับ Silymarin หลังจากนั้นได้ทำการ Follow-up ใช้เวลาประมาณ 2-6 ปี ซึ่งถือได้ว่าเป็นการติดตามที่ค่อนข้างนานโดยคาดหวังในเรื่องของ Biochemistry, Cause of death และ Survival rate

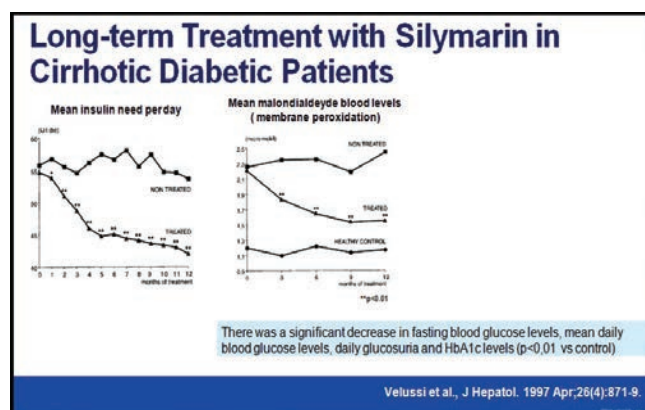


จะเห็นได้ว่าจะมีการแบ่งกลุ่มเป็นทั้ง Alcoholic cirrhosis และ Non-alcoholic cirrhosis ซึ่งมีจำนวนที่ใกล้เคียงกัน และ Severity เป็น Child A และ Child B เป็นส่วนใหญ่ ส่วน Child C มีเล็กน้อย สำหรับผลลัพธ์ที่ได้ในอัตราการรอดชีวิตใน 4 ปีนั้น พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Silymarin supplement จะมีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ

Placebo และเมื่อทำ Subgroup analysis ก็พบว่ากลุ่มที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด คือ กลุ่มที่เป็น Alcoholic cirrhosis โดยเฉพาะกลุ่มที่เริ่มต้นจาก Child A และไม่มีผลข้างเคียงในเรื่องของการใช้ยาภายในระยะเวลา 4 ปี ที่มีการ follow-up อีกด้วย

โดยสรุปแล้ว บทบาทของ Silymarin ในคนไข้ที่เป็น cirrhosis โดยเฉพาะ Alcoholic cirrhosis พบว่ามี long term treatment benefit ที่ชัดเจน โดยสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Placebo อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจากตัวอย่างในการศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Placebo มีอัตราการรอดชีวิตเพียง 40% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Silymarin จะมีอัตราการรอดชีวิตภายในระยะเวลา 4 ปี อยู่ที่ 60%

ในระยะเวลาต่อมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีตับแข็งร่วมด้วย โดยเป็นการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Control ที่ได้รับ standard therapy กับกลุ่มที่มีการให้ supplement silymarin ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน ที่ 1 ปี และมีการวัด glycemic parameters ต่าง ๆ

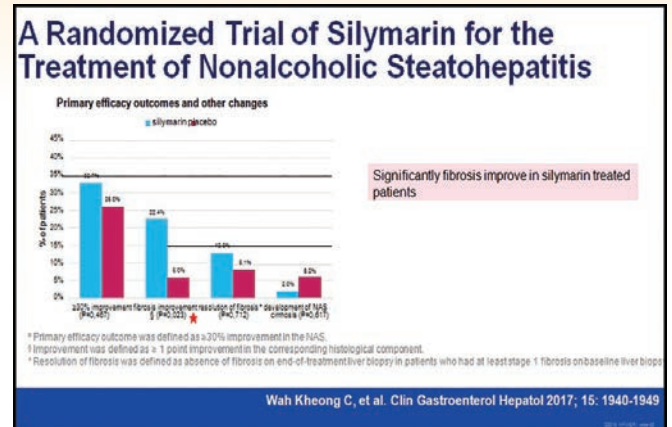


พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Silymarin สามารถลดความต้องการอินซูลินในแต่ละวัน และหากดูในเรื่องของกลุ่มที่มีการอักเสบพบว่าในกลุ่มนี้มีการอักเสบลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ Silymarin เพราะฉะนั้นจะเห็นได้ว่าการให้ Silymarin ใน

กลุ่มคนไข้เบาหวานที่มีระดับน้ำตาลร่วมด้วยจะสามารถช่วยเรื่องของการลด Metabolic profile ต่าง ๆ ได้แก่ Fasting and Mean blood glucose levels, Daily glucosuria และ HbA1C ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับกลุ่ม Control ที่ได้รับ Standard therapy จะพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ได้รับ Silymarin supplement

สรุปจากผลการวิจัยนี้พบว่า ในแง่ของ Long term treatment จากการให้ Silymarin supplement นั้นสามารถช่วยเรื่องของ Cirrhotic outcome ได้ และยังมี Pleiotropic effect ในการช่วยเรื่อง Glycemic control ต่าง ๆ ได้ดีขึ้น โดยมีผลลัพธ์ที่เห็นได้ชัดเจนใน 3 เดือนหลังจากที่ได้รับการรักษา

เนื่องจาก Silymarin เป็นยาเก่าและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย จึงมีการศึกษาที่เป็น Meta-analysis ของ Zhong et al. ออกมาเกี่ยวกับประโยชน์ของ Silymarin ใน NASH เนื่องจากสมัยก่อนการรักษา NASH ค่อนข้างไม่มียาให้ใช้ และยังไม่มีการศึกษาหรือตีพิมพ์เรื่องของการให้ Vitamin E และ Pioglitazone มาก่อน ในอดีตจึงมีแต่การให้ Silymarin ซึ่งก็พบว่าสามารถช่วยเรื่องของ Hepatitis ได้จริง โดยลดการอักเสบได้ (AST และ ALT ลดลง) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ Silymarin หรือถ้าใช้เป็น Silymarin combo ก็จะช่วยได้ดียิ่งขึ้น เช่น ลดน้ำหนักได้ เป็นต้น แต่ส่วนของข้อจำกัดของ Silymarin ใน NASH หรือสำหรับ Meta-analysis นั้น พบว่า จากข้อมูลส่วนใหญ่ของการใช้ Silymarin ถ้าเป็นโดสทั่วไปจะช่วยลด inflammation เป็นหลัก แต่ในแง่ของ Fibrosis นั้นอาจไม่ช่วยเช่นเดียวกับยาชนิดอื่น ๆ ซึ่งก็เป็นที่มาของการศึกษาในเรื่องการให้ Silymarin high dose ของ Wah Kheong C et al. โดยจะมีการให้ขนาดยาที่สูงประมาณวันละ 2,100 มิลลิกรัม โดยแบ่งเป็น 700 มิลลิกรัม (เช้า/กลางวัน/เย็น) ติดตามผลประมาณ 48 สัปดาห์ หรือประมาณ 1 ปี โดยเป็นกลุ่มที่มี Liver biopsy paring



จากการศึกษานี้ค่อนข้างเป็นที่น่าสนใจเนื่องจากพบว่าสามารถลด Fibrosis ได้อย่างมีนัยสำคัญจากการที่ได้รับ Silymarin high dose ซึ่งมักไม่ค่อยพบในการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้ ยังไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงที่เป็นที่น่ากังวล ซึ่งถือว่ามี Long term safety แม้ว่าจะได้รับขนาดที่เป็น High dose หรือ Super high dose แล้วก็ตาม

กล่าวโดยสรุป ประโยชน์ของ Silymarin ของคนไข้โรคตับแนะนำว่า ใช้ตาม clinical trial ทั้งใน Alcoholic liver disease, Cirrhosis และ NASH โดยในกลุ่มของคนไข้ Alcoholic liver disease นั้นชัดเจนแล้วว่ายาค่อนข้างมีประโยชน์ แต่กลุ่มนี้ยังจำเป็นต้องเน้นย้ำให้คนไข้เลิกดื่มแอลกอฮอล์ เพราะถึงแม้ว่าตัวยาจะมีประโยชน์แต่ก็อาจไม่ได้รับผลการรักษาที่ดีมากเทียบเท่ากับการเลิกดื่มแอลกอฮอล์

ในส่วนของคนไข้ Cirrhosis ก็มีข้อมูลที่เป็น long term data พบว่า การให้ supplement silymarin ในระยะยาวนั้นช่วยเรื่องของ clinical outcome ให้ดีขึ้น และในคนไข้ NASH ก็สามารถช่วยลด inflammation ให้ดีขึ้นได้ โดยหลัก ๆ แล้วนั้น Silymarin จะมีความสามารถในการลด oxidative stress ที่อาจเป็น key trigger ที่สำคัญในการเกิด inflammation และ fibrinogenesis ตามมา

“Q&A”

- Silymarin ดูดซึมยาก ดังนั้น ควรใช้ Silymarin ในรูปแบบใดถึงจะได้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุด?

เนื่องจาก Silymarin มีการดูดซึมที่ทำได้ค่อนข้างยาก เมื่อให้ยาไปแล้วอาจจะไม่ได้มีการดูดซึมยาได้ถึง 100% เนื่องจากตามทฤษฎีที่ว่า active ingredient ของ Silymarin คือ Silibinin อย่างที่ทราบกันดีแล้วว่า รูปแบบของยาที่มีการดูดซึมที่ง่ายที่สุดคือ รูปแบบของเหลว แต่โดยปกติแล้วถ้ารับประทานในรูปแบบน้ำหรือของเหลวก็จะมีรสชาติที่ค่อนข้างแย่ ทำให้มีการพัฒนาออกมาในรูปแบบของ soft gelatin capsule ซึ่งปัจจุบัน soft gelatin capsule ก็เป็นเทคโนโลยีที่ได้รับการยอมรับแล้วว่าช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาได้ดียิ่งขึ้น

- Silymarin ใน long term ใช้ได้นานแค่ไหน?

Silymarin จะมีผลข้างเคียงที่น้อยมาก กรณีที่เป็น high dose และในการศึกษาส่วนใหญ่ให้ในแบบระยะยาว เช่น 4 ปี, 6 ปี หรือ 10 ปี ยิ่งไปกว่านั้น Silymarin โดยปกติแล้ว Silymarin จะมี safe therapeutic range ค่อนข้างกว้าง จากการศึกษาของ Wah Kheong C et al. ใช้โดสวันละ 2,100 มิลลิกรัม และให้รับประทานเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียง เพราะฉะนั้น Silymarin น่าจะมี safety profile ที่ดีกว่า

อ้างอิง

1. Ferenci P et al., J Hepatol 1989; 9:105–113.
2. Velussi et al., J Hepatol. 1997 Apr;26(4):871-9.
3. Wah Kheong C, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 1940-1949