



دکتر فراز مجاب
گروه مفردات پزشکی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تمرهندی، مغز میوه فلوس، ریشه یا برگ کاسنی، نعناع، افسنطین و زردچوبه بخاطر خواصی که داشته‌اند در کمک به درمان بیماری‌های کبدی استفاده می‌شده است.

اغلب داروهای کبدی از آن جهت مصرف درمانی پیدا کرده و معمول شده‌اند که در تعدادی آزمایش‌های انجام شده روی حیوان خواص محافظت کبدی داشته‌اند، به این شکل که ماده مورد آزمایش (مثلا ماده دارویی)، برای یک دوره درمانی مشخص به یک حیوان تجویز می‌شود، سپس اقدام به تجویز عامل هپاتوتوکسیک می‌گردد. در تعدادی از مدل‌های تجربی، عوامل سمی و محافظ، همزمان و با هم تجویز می‌شوند. در تعدادی از مطالعات هم، ابتدا آسیب کبدی ایجاد

بیماری‌های کبدی همواره یکی از مشکلات انسانی در طول قرن‌ها بوده است و در حال حاضر نیز بعلاوت مصرف فراوان الکل (در جوامع صنعتی غربی) و بیماری‌های ویروسی و آلودگی‌های شیمیایی (در کشورهای در حال توسعه) یکی از اولویت‌های درمانی محسوب می‌شود.

در طب سنتی کشورهای مختلف از روش‌های گوناگون درمانی از جمله درمان با گیاهان برای کنترل بیماری‌های کبدی استفاده می‌شده و هنوز هم استفاده می‌شود. همه ما با اصطلاحاتی مانند صفرآور، زرداب کش، cholagogue (داروی محرک جاری کردن صفرا در دوازدهه) و choloretic (داروی محرک تولید صفرا توسط کبد) آشنا هستیم و در طب سنتی ما از داروهایی مانند میوه

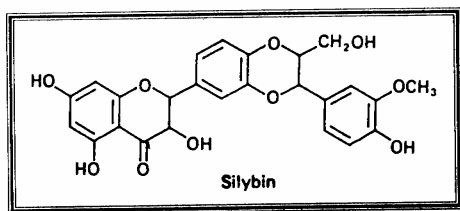
می رود زیرا بهبود علائم، الزاماً به معنی بهبود روند بیماری نیست. این مشکل ارزیابی، به وسیله نوسانات گسترده دوره بیماری های کبدی، سخت تر هم می شود.

بهترین معیار در ارزیابی پاسخ های درمانی عبارتند از: عود علائم بیماری و یافته های آزمایشگاهی.

معمولاً اینطور گفته می شود که دوره بیماری های کبدی مشخصاً نمی تواند تحت تأثیر درمان قرار گیرد. با این حال، یافته های بیوشیمیایی مولکولی در مورد اثر رژراسیون و تحریک کنندگی سیلی بینین - و گزارش های بالینی تأیید کننده، پیشنهاد می کنند که دوزهای مناسب و کافی از فرآورده های سیلی مارین می توانند پیشرفت بیماری های کبدی را مهار کنند.

میوه های خار مریم، سیلی مارین

اکثر آزمایش های بیوشیمیایی، فارماکولوژیکی و بالینی داروهای کبدی گیاهی با بکار بردن یک فراکشن مستخرجه از میوه ها (دانه های) خار مریم (ماریتیغال) با نام علمی *Silybum marianum* (یا *Carduus marianus*) (از خانواده کمپوزیته) بوده است. ۷۰٪ این فراکشن، حاوی سیلی مارین می باشد که خود مخلوطی از ۴ ایزومر است و سیلی بینین (یا سیلی بین) ایزومر عمده و مؤثر آن محسوب می شود (شکل ۱).



شکل ۱

و القا می شود و سپس از آن ماده مورد آزمایش تجویز می گردد تا خواص محافظتی - ترمیمی اش بررسی شود اما در این موارد این ماده به طور مطلوب و مساعد روی مسمومیت کبدی اثر نمی کند. حتی وقتی که اثرات درمانی دیده شود، تجربه های آزمایشگاهی براساس تجویز مواد هپاتوتوکسیک (مانند تتراکلریدکربن، گالاکتوزامین، تیواستامید و فالویدین) مدل های معتبر و دقیقی جهت مطالعه بیماری های کبدی در انسان بشمار نمی روند. مشکل عمده آن است که آسیب های کبدی ناشی از الکل که برای انسان معمول است، را نمی توان بجز در گونه های مشخصی از میمون های بزرگ، به طور مناسبی در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد کرد. پس، اثرات ضد مسمومیت کبدی و محافظ کبدی که در مطالعات حیوانی دیده می شود به ما این اجازه را نمی دهد که کارایی درمانی آنها در بیماری های کبدی انسانی (مانند بیماری کبدی ناشی از الکل، هپاتیت، رژراسیون چربی) پیشگویی نماییم. عواملی که رژراسیون کبدی را در انسان تحریک می کنند - مانند سیلی مارین که در ادامه بیشتر توضیح داده خواهد شد - نشانگرهای مفیدی هستند.

اهداف درمانی زیر معیاری جهت آزمایش

بالینی داروهای کبدی هستند:

۱ - بهبود علائم ظاهری بیماران

۲ - کوتاه شدن دوره بیماری

۳ - کم کردن موارد مرگ و میر

معیار مهم برای بیماران، تسکین یا بهبود علائمی مانند بی اشتها، تبوع، استفراغ، فشار و درد قسمت بالای شکم، نفخ و خارش است. این یک مشکل مهم در ارزیابی اثرات دارویی بشمار

گیاه‌شناسی و داروی خام

خار مریم گیاهی است یک تا دو ساله از خانواده کمپوزیته که تا ۲ متر قد می‌کشد. این گیاه در اصل بومی جنوب اروپا و شمال آمریکا است و در جاهای گرم و خشک رشد می‌کند. خار مریم در آلمان یک گیاه تحت حفاظت است و بخاطر اهداف درمانی عمدتاً در شمال آفریقا و آمریکای جنوبی کشت می‌شود. در اروپای مرکزی گیاه در ماه‌های تیر و مرداد به گل می‌نشیند.

گیاه خار مریم یا ماریتیغال در کشور ما نیز رویش دارد، جنس *Silybum* در ایران همین یک



Silybum Marianum: گیاه گلدار

باندازه طبیعی

شکل ۲

گونه را داشته که به صورت یک گیاه علفی یکساله یا دوساله و خاردار غالباً در مناطق شمالی ایران به صورت علف هرز در حاشیه جاده‌ها و اراضی رها شده می‌روید (شکل ۲).

وی خام حاوی میوه‌های رسیده آنست که تیغها و خارهای آن را برمی‌دارند. هر میوه حدود ۶ تا ۷ میلی‌متر طول و ۳ میلی متر عرض و یک غشاء سیاه قهوه‌ای تا قهوه‌ای خاکستری براق دارد. میوه تازه خرد شده دارای بویی شبیه به کاکائو و مزه روغنی است.

مواد مؤثر و اجزای گیاه

خار مریم حاوی ۱۵ تا ۳۰ درصد روغن و حدود ۲۰-۳ درصد پروتئین است. مواد مؤثره آن حدود ۲ تا ۳٪ وزن گیاه خشک را تشکیل می‌دهند. مخلوط این مواد مؤثره، سیلی مارین نام دارد که حاوی ۴ ترکیب ایزومری است: سیلی بینین (حدود ۵۰٪) و در مقادیر کمتر «ایزوسیلی بینین»، «سیلی دیانین» و «سیلی کریستین». سیلی مارین بیشتر در لایه پروتئینی غشای دانه تجمع می‌یابد.

فارماکوکینتیک

تقریباً ۵۰-۲۰ درصد سیلی مارین بدنبال تجویز خوراکی در انسان جذب می‌شود. حدود ۸۰٪ این دوز-خوراکی یا وریدی - در صفرا ترشح می‌گردد و حدود ۱۰٪ در چرخه روده‌ای - کبدی وارد می‌شود. با استفاده مکرر بعد از یک روز، سطح سیلی بینین به یک مقدار تعادلی می‌رسد. سرعت جذب به شکل دارویی فرآورده نیز بستگی دارد.

فارماکولوژی و توکسیکولوژی

در مورد سیلی مارین و جزء عمده‌اش سیلی بینین تعدادی مطالعات فارماکولوژیک انجام

شده است که در آنها مشخص شده سیلی مارین عمدتاً اثرات ضد سمی داشته و رژنراسیون بافت کبدی را تحریک می‌کند. این اثر آنتی توکسیک بر اساس فعالیت پایدارکنندگی غشاء و تقابل با رادیکال‌های آزاد است. اثر تحریک رژنراسیون نیز در ارتباط با تحریک بیوسنتز پروتئین‌ها می‌باشد.

اثر آنتی توکسیک

تجویز قبلی سیلی مارین در درات از اثرات آسیب‌زای توکسین‌های گوناگون کبدی مانند تتراکلرید کربن، گالاکتوزامین، تیواستامید و پرازنودیومیوم جلوگیری می‌کند. سیلی مارین، کبد را از مسمومیت با داروها هم محافظت می‌نماید. گزارش‌های آزمایشگاهی در مورد اثرات محافظتی مؤثر این گیاه علیه توکسین‌های قارچ سمی *Amanita phalloides* هم وجود دارد. این قارچ حاوی فالویدین و آلفا-آمانیتیدین است و این مواد به جایگاه‌های مختلف در کبد حمله می‌کنند. سیلی مارین تنها پادزهر مسمومیت با آمانیتا می‌باشد. مشخص شده که کارایی آنتی‌دوتی سیلی مارین علیه فالویدین، مواد شیمیایی هپاتوتوکسیک و الکل، بر اساس تمایل اش به پیوند با پروتئین‌ها و گیرنده‌های غشاء سلولی، جایگزینی با مواد سمی و جلوگیری از ورود آنها به سلول‌هاست.

اثر تحریک رژنراسیون

خواص درمانی سیلی مارین ممکن است بخاطر قابلیت آن (خصوصاً از جزء سیلی بینین) در تحریک رژنراسیون سلول‌های کبدی باشد. در اصطلاح بیوشیمیایی، قابلیت رژنراسیون یک بافت بر اساس تحریک متابولیسم سلول‌ها و سنتز ماکرو مولکول‌هاست. سیلی بینین، سنتز پروتئین‌های

سلولی را کلاً افزایش می‌دهد. مکانیزم این عمل بر اساس توانایی سیلی بینین در پیوند با زیر واحد RNA - پلی‌مراز هسته سلولی است. در حضور سیلی بینین آنزیم پلی‌مراز تحریک می‌شود که RNA ریپوزومی بیشتری بسازد، نتیجتاً سرعت ترجمه (transcription) افزایش می‌یابد. این امر منجر به افزایش تشکیل ریپوزوم و در ادامه، افزایش سنتز پروتئین سلولی می‌شود.

در ارزیابی داروهای حاوی سیلی بینین، مهم است توجه شود که سیلی بینین نه تنها از کبد، در تجویز پیشگیری کننده، محافظت می‌کند بلکه وقتی سلول‌ها آسیب دیده باشند، دارای اثر درمانی بوده رژنراسیون سلول‌ها را هم تحریک می‌نماید. قابل توجه است که غلظت لازم برای اثر تحریک رژنراسیونی سیلی بینین، ۱۰ برابر کمتر از مقدار لازم جهت اثر آنتی‌هپاتوتوکسیکی غشاء می‌باشد. این اثر تحریکی سیلی بینین، می‌تواند دلیل خوبی برای تسریع بهبود بالینی مشاهده شده به واسطه رژنراسیون سلول کبدی در پاسخ به فرآورده‌های سیلی مارین باشد.

کارایی درمانی در بیماری‌های مزمن کبدی

بیشترین دلیل بیماری‌های مزمن کبدی، استفاده نایجا از الکل است. مصرف منظم بیش از ۵۰ گرم الکل در روز کافی است تا خطرات فراوانی را ایجاد کند. مؤثرترین نوع درمان، پرهیز از الکل است. با این حال، مواردی مثل تغییرات در چربی کبدی ناشی از الکل، در اغلب بیماران در مدت چند ماه بعد از ترک الکل عود می‌کند.

هفت بررسی بالینی کنترل شده در بیماران مبتلا به آسیب کبدی توکسیک، ناشی از الکل، با

استفاده از یک محصول استاندارد (بنام تجارتي Legalon) انجام شده است. اغلب این مطالعات حاوی ۵۰ تا ۱۰۰ بیمار و یک مطالعه حاوی ۱۷۰ بیمار بوده‌اند. دوره درمانی در دو مطالعه بیش از ۴ سال بوده و میزان زنده ماندن و بقاء معیار تأییدی به حساب آمده است. در هر دو این مطالعات بهبود معنی داری در گروه‌های تحت درمان با سیلی مارین، در مقایسه با دارونما مشاهده گردید. سایر مطالعات هم غالباً بهبود (آماری) معنی داری در بیماران تحت درمان با فرآورده‌های حاوی خار مریم نشان می‌دهند.

تحمل فرآورده‌های سیلی مارین بسیار خوب بوده است. در یک مطالعه حاوی ۲۱۶۹ بیمار، تنها یک درصد افراد (۲۱ مورد) عوارض جانبی گذرا که عمدتاً شامل شکایات گوارشی بوده است، داشته‌اند.

مصرف در مسمومیت با قارچ آمانیتا

بیش از ۹۰ درصد مسمومیت‌های کشنده قارچی ناشی از خوردن کلاهک قارچ *Amanita phalloides* می‌باشد. یک کلاهک با اندازه متوسط، حاوی حدود ۱۰ میلی گرم آمانیتین است که این مقدار برای یک فرد بزرگسال بالقوه کشنده می‌باشد. توکسین‌های قارچ آمانیتا آنزیم RNA پلی‌مراز را در سلول‌های کبدی بلوک می‌کنند و مرگ سلول‌ها بعد از دوره کمون حدود ۱۲ تا ۲۴ ساعت به حداکثر و اوج خود می‌رسد. مشخص شده که سیلی بینین، به طور رقابتی جایگزین آمانیتین در اتصال به آنزیم شده و بنابراین، روند بیوسنتز پروتئین مجدداً فعال می‌شود.

بررسی این مورد مصرف در انسان در مطالعات دوسوکور تحت کنترل با دارونما، ممنوع

شده است. تا این تاریخ، حدود ۱۵۰ مورد گزارش در مورد مصرف درمانی سیلی بینین در بیماران مسموم شده با آمانیتا چاپ شده است. در حالیکه در مقاله‌های قدیمی مقدار مرگ و میز از این نوع مسمومیت را ۳۰ تا ۵۰ درصد گزارش می‌کردند، بررسی‌های انجام شده با استفاده از درمان تزریقی سیلی بینین، به طور شگفت‌آوری مقدار مرگ و میر را کمتر گزارش می‌نمایند. در دو مورد بررسی شامل ۱۳ و ۱۸ بیمار، هر کدام تنها یک مورد مرگ را ذکر کرده‌اند (۵ تا ۸٪).

موارد مصرف، مقدار، خطرات و موارد عدم مصرف

مونوگراف کمیسیون اروپایی (به تاریخ مارس ۱۹۸۶) استفاده از گیاه خار مریم را در مورد اختلالات گوارشی توصیه می‌کند. این تک نگار موارد مصرف زیر را برای فرآورده‌های سیلی مارین ذکر می‌نماید: آسیب‌های توکسین کبدی، همچنین درمان حمایتی سیروز و بیماری‌های التهابی مزمن کبدی. هیچ‌گونه مورد شناخته شده عدم مصرف، عوارض جانبی یا تداخل با سایر داروها گزارش نشده است. دوز متوسط روزانه، ۱۲ تا ۱۵ گرم گیاه خشک یا ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم سیلیمارین، بر حسب سیلی بینین، توصیه شده است.

برای مسمومیت‌های قارچی، درمان تزریقی با مشتقات سیلی بینین (با نام تجارتي Legalon SIL) توصیه می‌شود. سازندگان، دوز ۲۰ میلی گرم سیلی بینین به ازای هر کیلو وزن بدن برای دوره ۲۴ ساعته، منقسم به ۴ تزریق را توصیه می‌نمایند.

فسفولیپیدهای دانه سویا

اصطلاح فسفولیپیدهای اساسی "EPLS"

Essential phospholipids) به بخش لسیتینی دانه سویا اطلاق می‌شود که سازندگان، به صورت استرگلیسرید اسید فسفوریک کولین یا منشاء طبیعی، حاوی اسیدهای چرب عمدتاً غیر اشباع، خصوصاً اسید لینولیک (حدود ۷۰ درصد)، اسید لینولیک و اولئیک تعریف می‌کنند. فسفولیپیدها جزء اساسی غشاءهای زنده‌اند و در فرآیندهای متابولیکی بسیاری که وابسته به غشاء می‌باشند دخالت دارند. اینطور ذکر شده که فسفولیپیدهای حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع به علت باندهای دوگانه سیس‌شان، از تقلید یک تنظیم موازی زنجیره‌های هیدروکربنی فسفولیپیدهای غشایی جلوگیری می‌کنند. این کار باعث کاهش شکل کلی و ساختمان منظم فسفولیپید میسلی شده و بنابراین سرعت فرآیندهای مبادله از خلال غشاء را افزایش می‌دهد. این نظریه، توانایی فرضی فسفولیپیدهای دانه سویا را در افزایش عملکرد بیوشیمیایی پارانشیم کبدی، بیان می‌نماید.

گزارش شده که EPLها بعد از تجویز خوراکی، بدون تغییر جذب می‌شوند. مطالعات فارماکولوژیک در رات‌ها، ۱۰۰ درصد جذب خوراکی این مواد را نشان می‌دهد که در عرض ۳۴ ساعت به وسیله مسیرلنفاتیک تقریباً به طور کامل به کبد می‌رسند. کبد ۱۰ تا ۲۵ درصد EPLهای تجویز شده را جذب می‌کند که بتدریج از طریق ادرار و صفرا دفع می‌شوند.

در مجموع ۱۰ مطالعه درمانی تحت کنترل در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی انجام شده است. درمروری بر این مطالعات توسط کمیسیون اروپایی در مه ۱۹۹۴، ۴ مطالعه مفید بودن آماری مشخصی را از درمان با EPL نشان داده است. این کمیسیون نتیجه می‌گیرد که فرآورده‌های EPL

در مورد بهبود علایم فردی مانند بی‌اشتهایی و فشار در قسمت راست و بالای شکمی، بخاطر آسیب کبدی ناشی از غذا، سم یاهپاتیت مزمن مصرف شوند. دوز تجویز شده فسفولیپیدهای دانه سویا، ۲/۷ - ۱/۵ گرم حاوی ۷۳ تا ۷۹ درصد فسفاتیدیل کولین است. گزارش‌های نادری از عوارض گوارشی وجود دارد، هیچ مورد عدم مصرف یا تداخل با داروهای دیگر شناخته نشده است.

منابع:

- ۱- معطر، ف.، صمصام شریعت، ه.، افشاری‌پور، س. درمان با گیاه، نشر روزبهان، تهران، ص ۱۹۷، ۱۹۵، ۱۳۶۲.
- ۲- مظفریان، و. فرهنگ اسامی گیاهان ایران، فرهنگ معاصر، تهران، ص ۵۱۲، ۱۳۷۵.
3. Evans WC, Trease and Evans' pharmacology, 13th ed., London, Bailliere Tindall, 1989, p. 421 - 422.
4. Schulz V; Hansel R; Tyler V E; Rational Phytotherapy, 3rd ed. Berlin, Springer, 1998, p. 213 - 220.

