

Efectele benefice ale pentoxifilinului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice

The beneficent effects of pentoxiphylline in non-alcoholic steatohepatitis treatment

Dr. ILEANA PANTEA¹, Prof. Dr. DAN MIRCEA CHEȚA², Conf. Dr. ADRIAN COSTACHE³,
Conf. Dr. MIHAI BOJINCĂ³

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov

²Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N. Paulescu“, București

³Spitalul Dr. I. Cantacuzino, UMF „Carol Davila“, București

REZUMAT

Obiectiv: evaluarea eficacității pentoxifilinului în tratamentul steatohepatitei non alcoolice (NASH).

Metode: Studiul s-a efectuat pe un lot de 26 de pacienți (21 femei și 5 bărbați) prezentând NASH confirmată histopatologic și prin fibrotest (metodă noninvazivă) în perioada 2007-2008. Pacienții intrați în studiu nu prezentau dislipidemie și nu se aflau în tratament hipolipemiant. Au fost evaluați biologic lunar punția biopsie hepatică (PBH)/fibrotestul s-au efectuat la inițierea și la un an de tratament, doza stabilită fiind 400mg pentoxifilin administrate de trei ori pe zi.

Rezultate: Din punct de vedere biologic s-a observat o ameliorare a nivelului ALT(110+/-50ui/lvs41+/-17ui/l p=0.003) și AST(63+/-23ui/lvs31+/-11ui/l p=0.005). Steatoza și inflamația lobulară s-au redus conform stadializării Bunt cu 53% și respectiv 47%.

Concluzii: Tratamentul cu pentoxifilin a avut efecte de îmbunătățire atât a profilului biochimic cât și asupra steatozei și necroinflamației.

Cuvinte cheie: steatohepatita nonalcoolică, pentoxifilin, steatoză, necroinflamație.

ABSTRACT

Aim: evaluating pentoxifylline efficiency in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) treatment.

Methods: the study, which was under way during 2007 to 2008, comprised 26 patients (21 women and 5 men) with non alcoholic steatohepatitis confirmed both histologically and via fibrotest (noninvasive method). The patients did not present dislipidemia, nor did they receive any hipolipemiant treatment. They were biologically evaluated on a monthly basis and hepatic biopsy/fibrotest were determined at inclusion and after one year of treatment with a dosage of 400 mg. three times a day.

Results: Biologically, a reduction in the level of ALT (110+/-50ui/lvs41+/-17ui/l p=0.003) and AST (63+/-23ui/lvs31+/-11ui/l p=0.005) was observed. Steatosis and lobular inflammation were also reduced by 53% and 47% respectively (Bunt staging).

Conclusions: pentoxiphylline treatment resulted in an improvement of both biochemical profile and steatosis and necroinflammation.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, pentoxiphylline, steatosis, necroinflammation.

INTRODUCERE

Steatoza hepatică este caracterizată prin acumulare de grăsimi în proporție de 5-10% din greutatea ficatului (de regulă predomină trigliceridele). Evaluarea grăsimii se face prin determinarea procentului de hepatocite încărcate cu lipide. (1)

Steatohepatita nonalcoolică (NASH) este o complicație necrotico-inflamatorie a steatozei macroveziculare. Între 15%-20% din pacienții cu NASH vor dezvolta ciroza în prima sau a doua decadă de viață. (2). Aceste afecțiuni sunt mai frecvent întâlnite la pacienții supraponderali sau obezi fiind considerate componentă a sindromului metabolic. Ghidurile din 2001ATP III(3) definesc sindromul metabolic prin prezența a 3 din următoarele criterii: obezitate cu circumferința abdominală peste 88 cm la femei și peste 102 cm la bărbați; trigliceride mai mari de 150mg/dl; HDL colesterol sub valoarea de 40mg/dl (1mmol/l) la bărbați și de 50mg/dl (1mmol/l) la femei; tensiunea arterială peste 130/80mmHg; glicemia a jeun peste 110mg/dl (6mmol/l). □

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu screening în care au fost incluși toți bolnavii deplasabili internați în clinicile medicale ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, timp de 1 an, cărora li s-au efectuat ecografiile abdominale. La cei cu ficat hiperecogen s-au reținut următoarele date: gradul ecogenității (cuantificat, convențional între 0 și 3), prezența atenuării posterioare (notată cu cifre de la 0 la 3), calibrul venei porte în hil, prezența de noduli suspecti de a fi expresia unui hepatocarcinom, axul lung al splinei, colecist cu pereți îngroșați +/- contur dublu, calculi biliari unici/multipli, prezența ascitei. S-au precizat vârsta, genul, antecedentele heredo-colaterale de afecțiuni incluse în sindromul metabolic boli actuale – diabet zaharat tip 1 sau 2, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ateroscleroza cu diferite localizări. Se va preciza dacă ei consumă alcool zilnic sau doar în week-end sau ocazional, consumul de medicamente care pot induce steatoza hepatică (corticoizi, amiodarona, tamoxifen, antiretrovirale), prezența de manifestări clinice ca: fatigabilitate, apnea în somn, discomfort (jena) în hipochondrul drept, prurit, edeme, ascita, anasarca, hepatomegalie, scăderea masei musculare, anorexie, grețuri, icter, hemoragii variaceale, semne de encefalopatie, depresie, anxie-

tate, tulburări psihice. Li s-au efectuat următoarele determinări serice: Ht, Hb, trombocite, ALT, AST, gama-GT, fosfataza alcalină serică (FAS), glicemia, creatininemia, indicele de protrombină, colesterolul total (COL), trigliceridele (TGL), HDL – colesterolul, sideremia. La cei cu citoliza, coleastă hepatică sau ficat hiperecogen, care nu consumă semnificativ alcool, li s-au determinat antigenul HBs și anticorpii anti-VHC. Celor care au unul sau mai multe din următoarele criterii: ALT > 2 valoarea normală, AST > ALT, obezitate centrală cel puțin moderată, diabet zaharat tip 2 sau toleranță scăzută la glucoză, HTA și hipertrigliceridemie li se va propune punția biopsie hepatică (deoarece transaminazele nu se corelează cu severitatea tabloului histologic – există bolnavi cu transaminaze normale și grad avansat de steatohepatită – și pentru ca astfel să se diferențieze cu certitudine bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică de cei cu hepatopatie adipoasă nonalcoolică) la care se va preciza gradul steatozei (0,1 - < 33%, 2 - < 66%, 3 - > 66%), gradul activității necroinflamatorii (1-3) și stadiul fibrozei (1-4)(4). O parte dintre pacienți vor beneficia de investigații noninvasive pentru depistarea gradului de fibroză și a gradului de necroinflamație prin fibrotest. Cei diagnosticați cu steatohepatită nonalcoolică fără dislipidemie vor fi tratați cu Pentoxifilin 400 mg x 3/zi.

Criterii de neincluere în terapia cu Pentoxifilin: terapie cu cimetadină, lactația, sarcina, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie retiniana, insuficiență renală, vârsta peste 65 ani, afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Au fost monitorizați privind următoarele efecte adverse: dureri abdominale, cefalee, grețuri, vărsături, ameteți, aritmii cardiace, dureri toracice. Au fost evaluați clinic și biochimic lunar iar ecografic/punție biopsie hepatică/fibrotest la intrare în studiu și la un an de tratament continuu.

FibroTest-ul este un marker universal, validat pentru a oferi o estimare cantitativă a fibrozei combinând 6 markeri biochimici: alfa 2 macroglobulina, haptoglobina GGT bilirubina totală, apolipoproteina A și ALT cu vârsta și sexul pacienților. Fibrotestul are o mare valoare predictivă de diferențiere între fibroza nesemnificativă (F0-F1) și fibroza semnificativă (F2-F4)(5). În lotul de studiu au intrat 26 de pacienți diagnosticați cu NASH din care 21 femei și 5 bărbați. Aceștia prezentau patologii asociate diverse dar în principal hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate. Din totalul pacienților intrați în studiu 15 au fost diagnosticați prin metoda fibrotest iar 11 prin punție biopsie hepatică. □

REZULTATE

Tabloul biochimic al pacienților la intrare în studiu este redat în Tabelul 1.

În momentul includerii nu au fost identificate diferențe majore în ceea ce privește nivelele ALT, GGT și AP. Pentru IMC s-a observat ca toți pacienții incluși erau obezi (IMC > 30). Reevaluarea lunară biologică a dovedit la finalul unui an de tratament o reducere semnificativă a ALT, GGT ($p < 0.05$) dar fără o scădere semnificativă statistic a nivelurilor plasmatice ale AP, TC, TG la aceste grupe folosindu-se testul bilateral t-test. Tabelul 2.

Nu au fost observate variații semnificative în nivelurile plasmatice ale glicemiei și nici al IMC. Scăderea importantă a nivelului ALT a fost observată în primele 2 luni de tratament ulterior neexistând variații importante pe parcursul studiului. Nivelele normale ale ALT s-au menținut pînă la finalul studiului. Dacă luăm în considerare patologii asociate s-au constatat următoarele aspecte: menținerea valorilor ALP, ALT, GGT cu o ușoară creștere a valorilor glicemiei colesterolului și trigliceridelor la pacienții hipertensivi și diabetici cu deosebiri în ceea ce privește valoarea BMI. (Fig. 1, 2).

Evaluarea histopatologică la intrare în studiu și la finalul acestuia este reprezentată în fig. 3. De menționat că s-a înregistrat o îmbunătățire a necroinflamației semnificativă statistic. Pentru pacienții diagnosticați prin fibrotest la intrare în studiu 7 pacienți se aflau în stadiul F2-F3 și 8 pacienți în stadiu F0-F1. La un an de tratament situația nu s-a modificat semnificativ statistic în stadiul F2-F3 au rămas 7 pacienți iar în stadiul F0-F1 9 pacienți ceea ce demonstrează că pentoxifilinul nu a avut efecte asupra fibrozei hepatice. □

DISCUȚII

Pentoxifilinul are efect anti TNF-alpha, iar în studiul clinic a dus la ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor, ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină și a TNF-alpha (6) în plus, inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de colagen în vitro, motiv pentru care studiul eficienței lor în loturi mai mari de pacienți este indicat. (7) Mulți bolnavi cu NASH au diabet zaharat și chiar arteriopatii cronice obliterante, încât administrarea de Pentoxifilin ar putea avea multiple efecte benefice. Rezultatele acestui studiu

Tabelul 1. Valorile medii ai parametrilor biochimici și BMI la intrarea în studiu.

	HTA		OBEZITATE		DZ	
	Media inițială	Deviația standard inițială	Media inițială	Deviația standard inițială	Media inițială	Deviația standard inițială
TGO	28,00	13,07	23,11	5,95	24,40	4,79
TGP	26,58	11,65	26,78	9,69	27,00	9,42
GGT	57,50	28,32	34,11	10,82	72,60	57,73
COL	157,50	25,99	172,89	25,14	156,50	20,65
TGL	96,83	31,00	167,11	84,06	137,20	24,69
FAS	63,17	23,53	94,89	48,44	59,10	13,88
GLIC	85,58	12,73	85,78	6,42	231,50	44,23
BMI	30,91	5,34	33,00	1,32	32,70	6,40

Tabelul 2. Valorile medii ai parametrilor biochimici și BMI la finalul studiului.

	HTA		OBEZITATE		DZ	
	Media finală	Deviația standard finală	Media finală	Deviația standard finală	Media finală	Deviația standard finală
TGO	34,17	34,72	22,67	4,82	25,30	9,13
TGP	40,00	31,19	24,33	9,06	28,10	14,33
GGT	55,92	39,77	28,33	9,76	61,50	73,10
COL	164,75	41,25	164,00	29,96	158,10	25,24
TGL	102,00	25,10	164,56	58,95	133,70	40,68
FAS	72,67	18,61	74,56	18,01	53,70	19,18
GLIC	82,58	9,50	80,22	9,50	206,30	62,65
BMI	29,71	5,48	31,74	1,62	280,35	781,34

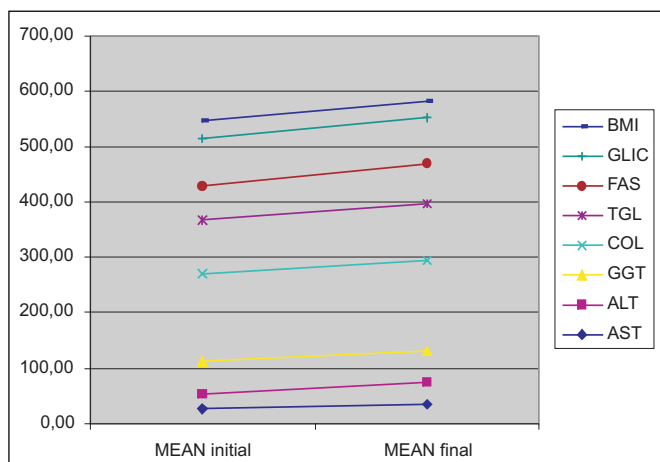


Figura 1. Evoluția parametrilor biochimici la pacienții hipertensivi (MEAN: valoarea mediei)

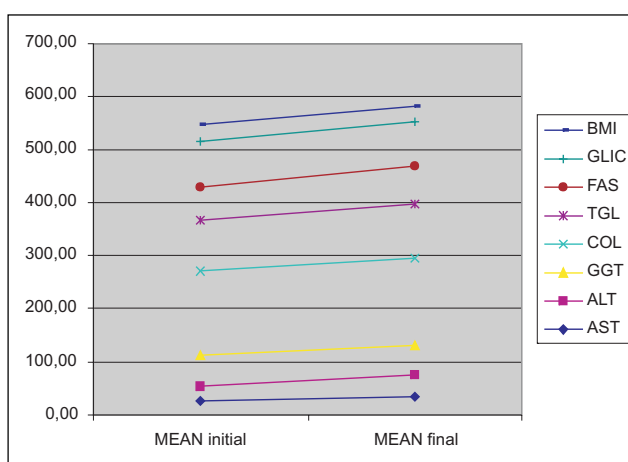


Figura 2. Evoluția parametrilor biochimici la pacienții diabetici (MEAN: valoarea mediei)

sunt în concordanță cu rezultatele altor studii (8). Pentoxifilul a dovedit inducerea scăderii și menținerea ei pentru ALT și GGT. (9) Contribuția la scăderea colesterolului a fost nesemnificativă ca de altfel și pentru evoluția IMC. Studii histologice care au folosit același sistem au arătat un grad mare de variabilitate al rezultatelor probabil datorită criteriilor de selecție diferite și a protocoalelor utilizate (10-12). Rezultatele noastre trebuie verificate în studii controlate deși acceptarea de către pacienți a puncției biopsie hepatice rămâne o problemă importantă. Astfel metodele noninvasive (fibrotest) par să câștige din ce în ce mai mult teren datorită neagresivității. □

CONCLUZII

Pentoxifilul a demonstrat o îmbunătățire a parametrilor biochimici în primele două luni cu

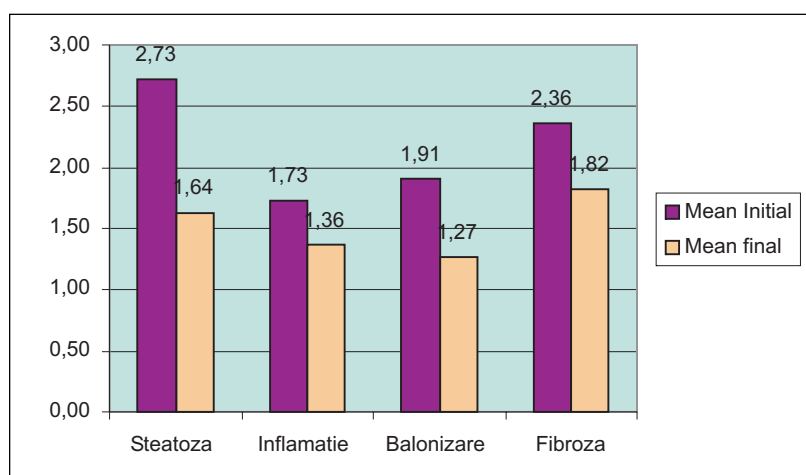


Figura 3. Variația mediei (95%CI) pentru steatoză, inflamație, balonizare și fibroză la includere versus finalul studiului.

menținerea valorilor pe tot parcursul studiului, steatoza fiind parametrul cel mai des îmbunătățit însă fibroza s-a dovedit ireversibilă. □

BIBLIOGRAFIE

1. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ – Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17–26
2. Chitturi S, Farrell GC – Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27–41.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497
4. Brunt EM – Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241-246
5. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al – Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
6. Duma DG, Ozdemir F, Birben E, et al – Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with NASH. *Gastroenterology* 2006;130:A-828
7. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al – Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 1994; 83: 262–267

8. **Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD** – A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365–2368.
9. **Warne JP** – Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003; 177: 351–355.
10. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH** – Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219
11. **Angulo P, Lindor KD** – Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16: 797-810
12. **Duma DG, Ozdemir F, Birben E, et al** – Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with NASH. *Gastroenterology* 2006;130:A-828

Revista presei medicale

U.S. spends most, but health quality lags

Americans are more likely than people in 10 other countries to have trouble getting medical treatment because of insurance restrictions or cost, an international survey of primary care doctors released on Wednesday found.

While the United States spends more than twice as much as other developed countries on healthcare, it lags well behind in key measures of quality, the annual survey found.

“Our weak primary care system puts patients at risk and results in poor health outcomes and higher costs,” said Karen Davis, president of the Commonwealth Fund, a private health policy group that sponsored the survey.

“The survey provides yet another reminder of the urgent need for reform that makes acceptable, high-quality care a national priority,” Davis told a news briefing.

Other countries have solved problems the United States is still struggling to conquer, she said.

The survey of more than 10,000 primary care doctors in 11 developed countries — Australia, Canada, France, Germany, Italy, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden and the United Kingdom — found problems in all of them.

In the United States, cost and access to care stood out as a major challenge for primary care doctors.

“The majority of U.S. doctors — some 58 percent — say their patients often have difficulty paying for medications and other medical care, by far the highest rate in the survey,” Cathy Schoen of the Commonwealth Fund, whose study appears in the journal *Health Affairs*, told the briefing.

Paying for healthcare was a problem in 5 to 37 percent of other countries surveyed.

Insurance restrictions, such as provisions to limit or control medication or treatment, are a major impediment for U.S. doctors, with half of 1,400 physicians surveyed saying the time they and their staff spend dealing with insurance companies is a major problem.

The survey from February to July 2009 was conducted by mail, online and by phone.

AFTER HOURS

“It appears that U.S. doctors are adding staff to their offices that would not be typical of other countries just to cope with our complex, fragmented insurance system and advocate for their patients,” Schoen said.

The survey also asked doctors if patients in their country could see a doctor after regular business hours without being forced to go to the emergency room.

Nearly all doctors surveyed from the Netherlands, New Zealand and the United Kingdom said this was offered, compared with just 29 percent of doctors in the United States — which ranked lowest in the survey.

“The vast majority say they have no arrangement at all,” Schoen said, adding that the 29 percent figure is a drop from 40 percent reported in 2006.

By contrast, doctors in the United States and Britain were least likely to say their patients faced long waits to see a specialist, compared with Canadian and Italian doctors, who were most likely to say this was a problem.

The study also shows the United States and Canada trail other developed countries in the use of basic electronic medical records. Less than half of U.S. doctors (46 percent) say they have electronic medical records, and just 37 percent of doctors in Canada have them.

Electronic medical records are nearly universal in the Netherlands, New Zealand, the United Kingdom, Australia, Italy, Norway and Sweden.

“The findings underscore the extent to which national policies matter,” Schoen said.

Source: REUTERS/HEALTH – Chicago

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro