

STUDII CLINICE

ABORDARE NOUĂ ÎN TRATAMENTUL STEATOHEPATITEI NON-ALCOOLICE

RESULTS OF ADEMATIONINE USE IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Ivan BUTOROV¹, Ludmila DAVID², Victor GHICAVÎI³,
Gheorghe NECULA⁴, Vasile PARASCA⁵, Maia ȚÎBERNEAC⁶

¹ dr. hab. în med., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

² doctorand, catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

³ dr. hab. în med., profesor universitar, Om Emerit, USMF „Nicolae Testemițanu”

⁴ rezident, specialitatea Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

⁵ IMSP Spitalul Clinic al MS RM

⁶ IMSP Spitalul Clinic al MS RM

Rezumat

Introducere: Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este o entitate nosologică independentă, care se caracterizează prin creșterea activității enzimelor hepatice în sânge și modificări morfologice în biopsatul hepatic, cât și modificări similare hepatitei alcoolice – degenerare grăsoasă și reacție inflamatorie, însă pacienții cu SHNA nu consumă alcool în cantități care pot provoca prejudiciu ficatului. Boala respectivă a devenit cea mai comună formă în rândul afecțiunilor hepatice cronice, ajungând la 60-95%. Scopul studiului: de a examina eficiența clinică a ademetioninei (Heptral) și de a evalua efectele acesteia asupra activității enzimelor-marcheri de citoliză și a profilului lipidic la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică. Materiale și metode: Studiul a inclus 30 de pacienți cu vârsta medie de $56,5 \pm 4,5$ ani), care au fost examinați prin metode standard clinice, instrumentale și de laborator. Prin metoda de randomizare simplă pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: I lot – 15 pacienți care au primit tratamentul standard, precum și Heptral câte 800 mg timp de 10 zile, apoi câte 400 mg de 2 ori până la 2 luni; II lot – 15 pacienți care au primit doar tratament de bază. Concluzii: Heptral-ul este un preparat farmacologic care influențează favorabil principalele verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcoolice, fapt care este un argument în favoarea utilizării preparatului respectiv în patologia dată. Incluziunea suplimentară a preparatului Heptral în terapia complexă a pacienților cu SHNA determină ameliorarea mai rapidă a sindroamelor dispeptic, dureros și asteno-vegetativ; ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatice. Heptral-ul este lipsit de efecte adverse, fapt care este important pentru administrarea lui, atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

Summary

Introduction: non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is an independent nosological entity, characterized by increased activity of liver enzymes in the blood and morphological changes in liver biopsy and similar changes as in alcoholic hepatitis – inflammation and fatty degeneration, not involving alcohol consumption by patients in quantities that cause liver damage. This disease has become the most common form among chronic liver diseases, reaching 60-95%. Aim of the study: to examine the clinical effectiveness of ademetionine (Heptral) and to assess its effect on the activity of enzymes, markers of cytolysis and lipid profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Materials and methods: The study included 30 patients with an average age of 56.5 ± 4.5 years) examined by standard clinical, instrumental and laboratory methods. By simple randomization patients were divided into two groups: 1st group – 15 patients who received standard treatment and 800 mg of Heptral once a day for 10 days, then 400 mg 2 times up to 2 months; 2nd group – 15 patients who received only basic treatment. Conclusions: Heptral is a pharmacological preparation with major positive influence on the main pathogenic links of non-alcoholic steatohepatitis which justifies its use in this pathology. Additional inclusion of Heptral in the complex therapy of patients with NASH causes a more rapid elimination of the dyspeptic, pain and astheno-vegetative syndromes, improves lipid, carbohydrate and protein metabolisms, and eases liver detoxification function and improves the biochemical indices that characterize cytolytic and cholestatic syndromes. Heptral lacks adverse effects, which is important for its administration for both therapeutic and prophylactic purpose.

Introducere

La începutul secolului al XXI aproximativ 400 de milioane de adulți sufereau de supraponderabilitate, care a obținut caracter epidemic și, în 30-90% dintre cazuri, este asociată cu boala grăsoasă non-alcoolică a ficatului [1]. Din această cauză, boala respectivă a devenit cea mai comună formă în rândul afecțiunilor hepatice cronice, ajungând la 60-95% [2]. Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este o entitate nosologică independentă, care se caracterizează prin creșterea activității enzimelor hepatice în sânge și modificări morfologice în biopsatul hepatic, cât și modificări similare hepatitei alcoolice – degenerare grăsoasă și reacție inflamatorie, însă pacienții cu SHNA nu consumă alcool în cantități care pot provoca prejudiciu ficatului. Termenul „non-alcoolică” accentuează separarea acestei unități nosologice de alcoolism [3].

Patogeneza SHNA nu este elucidată complet. Componentele principale ale lipidelor hepatocelulare sunt trigliceridele, pentru care acizii grași și fosfatul de glicerol sunt substratul sintetic. Acumularea lipidelor în ficat poate apărea în cazul transportării excesive către acesta a acizilor grași liberi sau al sintezei sporite a acizilor grași de către ficat din acetilcoenzima A, în special în cazul excesului ultimei. Sursele de fosfat de glicerol sunt: glicerolul (care se formează la hidroliza lipidelor) și glucoza (care în urma procesului de glicoliză se transformă în acid fosfatidic, care, la rândul său, declanșează reacția de sinteză a trigliceridelor). Astfel, producerea trigliceridelor în hepatocite este direct dependentă de cantitatea de acizi grași, acetilcoenzimă A și glucoză în acestea [4]. Dacă formarea trigliceridelor prevalează asupra sintezei lipoproteinelor și a eliminării acestora din hepatocit sub forma lipoproteinelor de densitate foarte mică (VLDL), atunci are loc acumularea grăsimilor în hepatocit [5], fapt care duce la intensificarea proceselor de oxidare a lipidelor de către radicalii liberi, cu acumularea ulterioară a produselor peroxidării lipidice și dezvoltarea necrozei celulelor hepatice [6].

Terapia steatohepatitei non-alcoolice are ca obiectiv reducerea semnelor de citoliză, scăderea conținutului de lipide în ficat și îmbunătățirea tabloului histologic [4,6].

Până în prezent, nu au fost elaborate scheme optime de management al pacienților cu SHNA. Având în vedere că mecanismele etiopatogenetice ale SHNA nu sunt pe deplin cunoscute, de bază rămâne tratamentul empiric, care este direcționat preponderent asupra stărilor patologice asociate cu evoluția SHNA. Majoritatea recomandărilor pentru tratamentul steatohepatitei non-alcoolice se reduc la excluderea consumului de alcool, pierderea lentă a masei ponderale, dieta hipocalorică, normalizarea medicamentoasă și dietetică a metabolismului glucidic și lipidic [7].

Reieșind din patogeneza steatohepatitei non-alcoolice, mecanismul de dezvoltare al căreia include acumularea de trigliceride și activarea peroxidării lipidelor, este actuală utilizarea preparatelor în bază de fosfolipide esențiale [1,5,6], a preparatelor care diminuează nivelul insulino-rezistenței – biguanidele [8] și a preparatelor hipolipemice [1,5]. Gama largă de medicamente cu impact asupra diferitelor verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcoolice și lipsa unei abordări unice a tratamentului bolii date determina necesitatea continuării cercetărilor pentru studierea eficienței diverselor preparate farmacologice și optimizarea regimurilor terapeutice existente.

Scopul studiului – de a examina eficiența clinică a ademetioninei (Heptral) și de a evalua efectele acesteia asupra activității enzimelor-marcheri de citoliză și a profilului lipidic la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică.

Materiale și metode

Studiul a inclus 30 de pacienți (20 de femei și 10 bărbați), în vârstă de 40-65 de ani (vârsta medie fiind $56,5 \pm 4,5$ ani), care au fost examinați prin metode standard clinice, instrumentale și de laborator.

Criteriile de includere: 1) vârsta pacienților peste 40 de ani; 2) prezența criteriilor de diagnostic al steatohepatitei non-alcoolice; 3) acord scris informat de participare în studiu al pacienților. Criterii de excludere: 1) semne de laborator de infectare cu virusurile hepatitei B, C, G; 2) boli autoimune și metabolice; 3) boli concomitente severe (insuficiență cardiacă, patologii pulmonare, neoplasm malign); 4) nivelul înalt al ALT sau AST, bilirubinei sau fosfatazei alcaline, care depășește norma de 3 sau mai multe ori.

Înainte și după tratamentul cu Heptral, la toți pacienții s-a evaluat intensitatea durerii și a sindromului asteno-vegetativ, conform sistemului de 3 puncte, indicatorii ce caracterizează sindroamele citolitice (ALT, AST) și colestatic (colesterolul, fosfataza alcalină, GGT).

Concentrația în serul sanguin a colesterolului total (CT), a trigliceridelor (TG) și a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) a fost măsurată cu ajutorul analizorului de sânge Vitros 250 Iahnoson and Iason Clinical Diagnostics și DTGO System Kodak Ektachem, cu folosirea diapozitivelor standard și a metodei chimice uscate. Nivelul citokinelor proinflamatorii – interleukina-1 (IL-1), factorul necrozei tumorale alfa (TNF- α), interleukina-8 (IL-8) și dinamica lor pe parcursul tratamentului au fost studiate prin metoda imunoenzimatică, cu ajutorul sistemului enzimatic de testare «Цитокин» SRL (Sankt Petersburg), prin metoda descrisă de către producător.

Examenul ecografic al cavității abdominale a fost efectuat cu ajutorul scanner-ului «Алока SSD-630».

Prin metoda de randomizare simplă pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: I lot – 15 pacienți (lotul de bază) au primit tratamentul standard, precum și Heptral parenteral câte 800 mg timp de 10 zile, apoi câte 400 mg de 2 ori până la 2 luni; II lot – 15 pacienți (lotul martor) au primit doar tratament de bază. Durata tratamentului a fost de 2 luni. Pe lângă documentația primară pentru toți pacienții, au fost completate cartele individuale, în care s-au înregistrat rezultatele monitorizării clinice, de laborator și ecografice a pacienților studiați, cu accent pe punctele de control ale studiului: examenul inițial; peste 3 zile s-au evaluat criteriile de includere/excludere; la o lună – când s-a investigat eficiența și toleranța Heptral-ului; la 2 luni – când s-au evaluat rezultatele finale ale tratamentului. Eficiența tratamentului a fost apreciată conform dinamicii indicatorilor de bază ai sindromului metabolic (rezistența la insulină, greutatea corporală și IMC, nivelul lipidelor) și severitatea sindromului de citoliză. S-a luat în considerație toleranța la medicamente.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat la computerul IBM PC/Pentium, prin intermediul programului MED-STAT. S-a calculat media aritmetică (M) și eroarea standard a acesteia (t). Pentru aprecierea veridicității critice a diferențelor dintre datele obținute s-a utilizat criteriul t-Student și χ^2 . Diferențele s-au considerat veridice în cazul când $p < 0,05$.

Tabelul 1

Dinamica simptomelor clinice la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului (în puncte)

Simptomul clinic	Lotul de bază (n = 15)			Lotul martor (n = 15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dureri sub rebordul costal drept	2,1±0,2	1,4±0,11*	0,1±0,01***	2,2±0,3	1,8±0,1	0,8±0,14***
Greutate sub rebordul costal drept	2,0±0,2	1,3±0,12***	0,2±0,03***	2,1±0,1	1,5±0,2*	0,5±0,13***
Slăbiciune generală	2,3±0,1	1,2±0,09***	0,1±0,02***	2,2±0,2	1,7±0,1*	0,7±0,12***
Meteorism	1,8±0,1	0,5±0,03***	-	1,7±0,1	0,9±0,12***	0,3±0,11***
Eritem palmar	1,2±0,2	0,3±0,01***	-	1,1±0,1	0,8±0,15	0,2±0,14***

Notă: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$ - diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Rezultate și discuții

Până la inițierea tratamentului, la pacienții din loturile martor și de bază s-a evaluat severitatea indicatorilor de bază ai SHNA, care era similară în ambele loturi ($p > 0,1$). Durata manifestării simptomelor pe parcursul tratamentului a fost diferită la pacienții din loturile studiate. Cel mai evident aceste diferențe s-au depistat la analiza simptomelor clinice, după o lună de tratament. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Din tabelul 1 se vede că, includerea Heptral-ului în tratamentul complex al pacienților cu steatohepatită non-alcoolică a favorizat diminuarea durerilor în hipocondrul drept de la 2,1±0,2 până la 1,4±0,11 puncte (de 1,5 ori; $p < 0,05$), iar în lotul martor - de la 2,2±0,3 până la 1,8±0,1 puncte (de 1,2 ori; $p > 0,1$). La bolnavii din lotul de bază, slăbiciunile generale au scăzut de la 2,3±0,1 până la 1,2±0,09 puncte (de 1,9 ori; $p < 0,001$), pe când în lotul martor - de la 2,2±0,2 până la 1,7±0,1 puncte (de 1,3 ori; $p < 0,05$)

După finalizarea tratamentului de 2 luni au scăzut semnificativ simptomele subiective ale afecțiunii hepatice la pacienții din ambele loturi, dar schimbări statistic veridice au fost detectate doar în cazul pacienților din lotul de bază.

După cum se vede în tabelul 1, la acești pacienți, care au luat Heptral până la sfârșitul cursului de tratament, simptomele clinice au regresat, în general, semnificativ mai rapid în comparație cu pacienții care nu au luat acest medicament. Simptomele, cum sunt durerea în hipocondrul drept, meteorismul și slăbiciunea generală au scăzut de 13, 18, și 12,5 ori, respectiv. La pacienții din lotul martor, de asemenea, s-a observat dinamica pozitivă a parametrilor analizați, însă aceasta a fost mai puțin evidentă decât în lotul de bază (au scăzut în intensitate de 3, 6 și 4,3 ori, respectiv). După 2 luni de tratament la pacienții tratați cu Heptral s-a obținut regresia completă a simptomelor, cum sunt meteorismul și eritemul palmar, pe când la pacienții din lotul martor aceste simptome au persistat, deși au fost mai puțin pronunțate decât în prima lună de studiu.

În tabelul 2 este prezentată dinamica concentrației ALT, AST și a bilirubinei generale la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului.

După cum se vede în tabelul 2, pe parcursul tratamentului la pacienții din ambele loturi, s-a înregistrat o dinamică pozitivă de reducere a ALT, AST și bilirubinei la sfârșitul primei luni de tratament care, însă, a fost mai pronunțată la pacienții tratați cu Heptral. Monitorizarea în dinamică a indicilor de laborator ai activității sindromului citolitic a arătat o scădere mai semnificativă și statistic veridică a activității AST și ALT sub influența tratamentului cu Heptral timp de 2 luni.

Tabelul 2

Dinamica concentrației ALT, AST și a bilirubinei generale la bolnavii studiați pe parcursul tratamentului

Indicele	Lotul de bază (n = 15)	Lotul martor (n = 15)
ALT (U/l): Inițial	56,6 ± 5,4	57,8 ± 5,6
După 1 lună	46,8 ± 4,9**	45,3 ± 4,9
După 2 luni	24,8 ± 3,1***	40,9 ± 3,8**
AST (U/l): Inițial	75,5 ± 8,2	76,3 ± 8,7
După 1 lună	41,2 ± 4,8***	62,4 ± 7,8
După 2 luni	30,1 ± 3,8***	49,3 ± 5,1**
Bilirubina generală (mcmol/l): Inițial	31,1 ± 4,8	32,4 ± 3,9
După 1 lună	18,2 ± 5,2**	27,6 ± 3,8
După 2 luni	14,8 ± 4,8***	23,5 ± 4,1*

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

În tabelul 3 sunt prezentate datele examenului ecografic, care arată o schimbare pozitivă a structurii hepatice, pe parcursul tratamentului care includea Heptral-ul. La majoritatea pacienților din acest lot s-a înregistrat o scădere în dimensiuni a lobului hepatic drept, predominant a dimensiunii anterio-posterioare. Parametrii care reflectă densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 2,1, 2,3 și 2,6 ori, respectiv. În lotul martor ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța s-au modificat ușor, iar diferențele față de datele inițiale nu au fost statistic veridice ($p > 0,1$).

Tratamentul cu includerea Heptral-ului a dus la o îmbunătățire a indicilor spectrului lipidic din sânge (tabelul 4). Datele prezentate în tabelul 4 arată că, la pacienții care au administrat Heptral în componența tratamentului complex al SHNA, colesterolul total a scăzut în medie cu 19,2%, lipoproteinele cu densitate mică (LDL) - cu 21,4%, trigliceridele - cu 48,9%, indicele aterogenității - cu 29,8%. Pe parcursul tratamentului, s-a înregistrat o tendință de creștere cu 20,4% a lipoproteinelor cu densitate mare (de la 0,93 ± 0,10 până la 1,12 ± 0,12 mmol / l, $p > 0,1$). În lotul martor au fost remarcate, de asemenea, schimbări pozitive ale spectrului lipidic, însă diferențele nu au fost statistic semnificative ($p > 0,1$).

În tabelul 5 este prezentată dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului, în dependență de schema terapeutică aplicată.

Din datele prezentate în tabelul 5 conchidem că, până la inițierea tratamentului, atât pacienții din lotul de bază, cât și

Tabelul 3

Dinamica indicilor ultrasonografici ai SHNA la pacienții studiați

Indicii ultrasonografici	Lotul de bază (n = 15)			Lotul martor (n = 15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Dimensiunile lobului stâng, mm:						
a/p	103,3 ± 7,9	82,6 ± 9,2	65,4 ± 12,9*	101,4 ± 13,2	81,4 ± 13,2	70,2 ± 9,4
s/i	77,3 ± 9,0	68,7 ± 7,1	58,1 ± 4,1*	78,7 ± 11,7	68,3 ± 12,4	69,8 ± 16,2
Dimensiunile lobului drept, mm:						
a/p	137,5 ± 7,1	117,2 ± 16,1	92,2 ± 6,1*	129,1 ± 16,4	119,1 ± 13,7	116,3 ± 10,8
s/i	107,9 ± 8,1	105,2 ± 6,2	82,4 ± 7,4*	100,6 ± 14,1	107,7 ± 17,3	105,1 ± 7,7
Ecogenitatea parenchimului, puncte	1,49 ± 0,07	1,13 ± 0,14	0,69 ± 0,02*	1,56 ± 0,31	1,29 ± 0,53	0,98 ± 0,22
Omogenitatea parenchimului, puncte	0,95 ± 0,03	0,68 ± 0,09	0,4 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,5 ± 0,23
Impedanța, u.c.	0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele de datele inițiale sunt statistic veridice; a/p – dimensiunea antero-posterioară; s/i – dimensiunea supero-inferioară.

Tabelul 4

Dinamica indicilor spectrului lipidic sanguin

Indicii	Lotul de bază (n=15)			Lotul martor (n=15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
Colesterolul general (mmol/l)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35	6,41 ± 0,29*	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Trigliceridele (mmol/l)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,52 ± 0,28*	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
HDL (mmol/l)	0,93 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,12 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
LDL (mmol/l)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34	4,81 ± 0,14*	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15
VLDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,20 ± 0,09
Indicele aterogenității (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17	4,38 ± 0,15*	6,31 ± 0,21	4,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Tabelul 5

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului

Indicele	Lotul de bază (n=15)			Lotul martor (n=15)		
	Inițial	După 1 lună	După 2 luni	Inițial	După 1 lună	După 2 luni
IL-1α, pg/ml	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2*	96,4 ± 5,2**	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1*	136,8 ± 5,8**
IL-8, pg/ml	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2*	57,4 ± 4,3**	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1*	76,3 ± 5,6**
TNF-α, pg/ml	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7*	20,7 ± 2,5**	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7*	39,5 ± 2,8**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Tabelul 6

Dinamica indicilor metabolismului glucidic

Indicele	Lotul de bază (n=15)	Lotul martor (n=15)
Nivelul insulinei, mcun/ml		
Inițial	14,50 ± 2,5	14,52 ± 2,6
După 1 lună	14,48 ± 2,6	14,51 ± 2,6
După 2 luni	14,35 ± 4,2	14,47 ± 3,0
Glicemia, mmol/l		
Inițial	5,62 ± 0,21	5,65 ± 0,23
După 1 lună	5,24 ± 0,16***	5,33 ± 0,22
După 2 luni	4,88 ± 0,10***	5,16 ± 0,24*
HOMA-IR		
Inițial	3,58 ± 0,23	3,57 ± 0,21
După 1 lună	3,02 ± 0,21*	3,29 ± 0,24
După 2 luni	2,16 ± 0,24***	3,04 ± 0,23*

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

cei din lotul martor prezentau niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii în serul sanguin. Pentru toate citokinele studiate s-a observat o corelație directă între creșterea nivelului lor și severitatea activității markerilor sindromului citolitic (IL-1β-h = 0.531, IL-8-h = 0.578, TNF- h = 0.568). Trebuie remarcat faptul că declinul citokinelor proinflamatorii s-a manifestat sub influența ambelor variante de tratament, însă schimbări veridice mai semnificative ale nivelului de IL-1β, IL-8 și TNF-s-au înregistrat la pacienții tratați cu Heptral.

La analiza parametrilor metabolismului glucidic înainte și după tratamentul cu Heptral și la pacienții din lotul martor s-a observat o scădere semnificativă a nivelului de glucoza pe nemâncate și a indicelui de rezistență la insulină, care a fost calculat prin formula HOMA-IR, în timp ce nivelurile de insulină în serul sanguin nu au suferit modificări semnificative (tabelul 6).

Analiza rezultatelor examinării statutului hormonal la pacienții din loturile martor și de bază a arătat că includerea

Tabelul 7

Dinamica indicilor POL-SAO la bolnavii cu SHNA

Indicii	Lotul de bază (n=15)	Lotul martor (n=15)
DAM, nmol/l		
Inițial	7,72±0,23	7,75±0,26
După 1 lună	7,51±0,21	7,62±0,24
După 2 luni	5,21±0,19***	6,58±0,21
CD, u.c./ml		
Inițial	1,68±0,09	1,70±0,09
După 1 lună	1,64±0,06	1,68±0,07
După 2 luni	1,27±0,08***	1,49±0,09
Catalaza, mcmol/ml/min		
Inițial	12,01±0,50	11,99±0,57
După 1 lună	11,28±0,46	11,34±0,51
După 2 luni	14,81±0,52***	12,51±0,43
SOD, u.c./ml		
Inițial	3,21±0,17	3,23±0,18
După 1 lună	3,04±0,18	3,09±0,21
După 2 luni	4,12±0,17***	3,76±0,24

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

suplimentară a Heptral-ului în terapia complexă a determinat reducerea semnificativă a nivelului de cortizol în serul sanguin de la 512,5 12,5 până la 435,7 16,2 ng / ml, ($p < 0,05$), care este un marker al nivelului de stres al pacientului. La pacienții din lotul martor s-a observat doar o ușoară tendință de scădere a nivelului de cortizol (de la 522,5 19,9 până la 512,9 19,7 ng / ml $p > 0,1$), diferențele fiind statistic nesemnificative. Trebuie de atras atenție la faptul că s-a observat o tendință de creștere a nivelului de testosteron la bărbații din lotul de bază (de la 11,9 2,1 până la 13,6 1,4 nmol / l), pe fundalul scăderii concentrației de estradiol (de la 20,2 2,9 până la 19,2 2,6 nmol / l), în timp ce în lotul martor nu s-au observat modificări semnificative ale acestor indicatori.

Aceste modificări pot fi considerate ca fiind pozitive, dat fiind faptul că hiperestrogenemia relativă la bărbați poate apă-

rea ca urmare a dereglării proceselor microzomale de oxidare efectivă a testosteronului și aromatizarea sporită a acestuia, până la estradiol, pe fundalul activității metabolice diminuate a ficatului. De asemenea, prezintă un interes deosebit modificarea nivelurilor hormonilor tiroidieni și a hormonului tireotrop (TTH). Astfel, la pacienții care au administrat Heptral pe lângă tratamentul de bază a existat o tendință evidentă de diminuare a nivelului TTH (de la 1,9 0,2 până la 1,8 0,3 mUI / ml), în timp ce nivelul triiodotironinei (T3) a crescut ușor (de la 2,01 0,21 până la 2,25 0,12 nM / L), iar nivelul tiroxinei (T4) a rămas practic neschimbat (de la 84,5 5,1 până la 84,1 3,7 nM / l). În lotul martor, nivelurile de T3 și T4 nu au suferit modificări semnificative, în timp ce numai TSH a crescut ușor. Aceste modificări se datorează, probabil, optimizării metabolismului hormonilor tiroidieni în țesuturile periferice.

Includerea preparatului Heptral în tratamentul complex al SHNA a avut efect pozitiv asupra peroxidării lipidelor și asupra activității antioxidante totale, în timp ce în lotul martor nu s-au înregistrat modificări semnificative ale parametrilor analizați (tabelul 7).

Astfel, rezultatele obținute în cadrul studiului nostru argumentează aspectul patogenetic și demonstrează eficiența clinică a preparatului Heptral (ademetionina) în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.

Concluzii

1. Includerea suplimentară a preparatului Heptral în terapia complexă a pacienților cu steatohepatită non-alcoolică determină ameliorarea mai rapidă a sindroamelor dispeptic, dureros și asteno-vegetativ.

2. Aminoacizii, care intră în componența Heptral-ului, ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatic. Nu are efecte adverse, fapt care este important pentru administrarea Heptral-ului, atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

3. Heptral-ul este un preparat farmacologic care influențează favorabil principalele verigi patogenice ale steatohepatitei non-alcooolice, fapt care argumentează utilizarea preparatului respectiv în patologia dată.

Bibliografie

1. БОГОМОЛОВ П.О., ПАВЛОВА Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека. – 2003. – №10. – С. 31-39.
2. БУЕВЕРОВ А.О., МАЕВСКАЯ М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатол. – 2003. – №3. – С. 2-7.
3. ДАПКИНА О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С. 71-75.
4. ЕЛИСЕЕВА Л. Н., БУДАЛОВА Т. М., ДОЛГАНОВА Ж. Ю., БОЧАРНИКОВА М. И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике. Рос. мед. вести. – 2009. – №1. – С. 31-36.
5. ВИЛОВ А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога. Клин. персп. гастроэнт., гепатол. – 2005. – №5. – 14-19.
6. ИЛЬЧЕНКО Л.Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. Фарматека. – 2005. – №14. – 21-24.
7. ЯКОВЕНКО Э.П., ГРИГОРЬЕВ П.Я., АГАФОНОВ Н.А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии Фарматека. – 2003. – №10. – 47-52.
8. ЯКОВЕНКО Э.П. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. Российский журнал гастрологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – №6. – 58-62.