

## EFICACITATEA PENTOXIFILINEI ÎN TRATAMENTUL FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

**Loreta EȘANU** – șef. Secție Gastroenterologie, **Lilia CONAREVA** - medic gastroenterolog, **Svetlana POSTORONCA** - medic gastroenterolog, **Veronica CAZACU** - medic internist, **Svetlana CHIȘLARU** - vice-director medical, medic gastroenterolog

IMSP Spitalul clinic Municipal "Sf. Arhanghel Mihail", secția gastroenterologie  
Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** Studiul a fost realizat pe un lot de 16 pacienți (11 femei și 5 bărbați), diagnosticați cu boala de ficat gras non-alcoolic, în special la etapa de steatohepatită cu sau fără fibroză. Diagnosticul a fost stabilit prin metode neinvazive (ecografie abdominală, FibroTest, examen de laborator). Studiul a fost efectuat în anii 2018-2019 (în decurs de 3 luni). Pacienții participanți la studiu prezentau unul sau mai multe criterii ale sindromului metabolic: dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate. Datele de laborator și scorul APRI au fost evaluate lunar, iar USG abdominală și FibroTest-ul au fost efectuate inițial și după trei luni de tratament cu *Pentoxifilin*, administrat în doză de 1200 mg/zi în trei prize. S-a stabilit o ameliorare clinică, în special a statutului obiectiv al pacienților, o reducere a datelor sindromului citolitic (ALT, AST, GGTP), s-a redus scorul APRI de evaluare a fibrozei. Tratamentul cu *Pentoxifilin* a avut efect asupra steatozei, necroinflamației și fibrozei.

**Cuvinte-cheie:** Pentoxifilin, ficat gras non-alcoolic, steatoză, necroinflamație, fibroză.

### Summary. Efficacy of Pentoxifylline in treatment of non-alcohol fatty liver.

The study has been realized in trial of 16 patients (11 female and 5 male) with diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, in special with steatohepatitis with or without fibrosis. The diagnosis has been established by noninvasive methods (abdominal ultrasound, FibroTest, clinical tests). The study has been realized for a period of 3 month between 2018 – 2019 year. The patients in the study had one or more criterias of the metabolic syndrome: dislipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity. The dates of clinical tests APRI has been evaluated each month but abdominal ultrasound and FibroTest has been made at the beginning of the treatment with *Pentoxifylline* in doze of 1200 mg per day and after three month of the treatment. Objective data of the patients with amelioration, the cytolytic syndrome has been reduced (ALT,AST, GGTP), the APRI score of fibrosis has been reduced. The treatment with Pentoxifylline has effect on steasosis, necrosis and fibrosis.

**Key-words:** Pentoxifylin, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, necroinflammation, fibrosis.

### Резюме. Эффективность Пентоксифиллина в лечении неалкогольной жирной печени.

Исследование проводилось в группе из 16 пациентов (11 женщин и 5 мужчин) с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени, особенно в стадии стеатогепатита с фиброзом или без него. Диагноз был установлен неинвазивными методами исследования (УЗИ брюшной полости, ФиброТест, лабораторный анализ). Исследование проводилось на протяжении 2018-2019 годов в течение 3 месяцев. Пациенты участвующие в исследовании соответствовали одному или нескольким критериям метаболического синдрома: дислипидемия, гипертония, диабет, ожирение. Лабораторные данные и параметры APRI оценивались ежемесячно, а УЗИ брюшной полости и ФиброТест проводились в начале и после трех месяцев лечения *Пентоксифиллином* 1200 мг/день в трех приемах.

Установлено улучшение объективного статуса пациентов, снижение показателей цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ, ГГТП), параметры APRI фиброза снизились. Лечение *Пентоксифиллином* оказало положительное влияние на стеатоз, некровоспаление и фиброз.

**Ключевые слова:** *Пентоксифиллин*, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, некровоспаление, фиброз.

### Introducere.

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) include un spectru larg de boli hepatice, de la steatoza simplă (boală aparent benignă), până la ciroza hepatică, stadiul evolutiv final al oricărei boli cronice hepatice, cu toate complicațiile sale și prognostic nefast. Aspectul histologic al ficatului gras non-alcoolic variază de la simpla infiltrație grasă a ficatului (prezența infiltrării grase a ficatului, care afectează mai mult de 5% din hepatocite), reversibilă, până la leziuni hepatocitare cu necroză focală și inflamație - steatohepatită

(SHNA), care poate să se asocieze cu sau fără fibroza hepatică [2, 5]. Prezența și gradul fibrozei este cel mai important factor, care se corelează cu morbiditatea și mortalitatea prin BFGNA.

În ultimii ani la nivel mondial BFGNA se află în continuă creștere, odată cu creșterea obezității, a sedentarismului, diabetului zaharat și, în general, a sindromului metabolic. În acest context, BFGNA este însoțită de boli cardiovasculare, boala cronică de rinichi, diabet zaharat tip 2 și are potențial de progresie spre ciroză și hepatocarcinom.

Leziunile histologice în SHNA sunt foarte asemănătoare cu cele din hepatita alcoolică și sunt reprezentate de steatoza macroveziculară, alături de fenomene inflamatorii cu prezența corpiilor Mallory, inflamație predominant lobulară și fibroză perisinusoidală. În formele avansate apare fibroza în punți și în final ciroza hepatică [1].

O enumerare simplificată a factorilor cauzali ai SH constă în: creșterea acizilor grași liberi circulanți provenind din grăsimile din aportul alimentar, eliberarea crescută în circulație a acizilor grași din țesutul adipos în exces, creșterea lipogenezei de novo în ficat, inhibarea oxidării acizilor grași la nivel hepatic, scăderea exportului de lipide din ficat. Patogeneza BFGNA se bazează pe teoria „dublei lovituri”, în care prima etapa este reprezentată de SH, iar a doua - de inflamație și fibroză, printre posibili mediatorii ai inflamației numărându-se: endotoxina derivată din intestine, citokinele proinflamatorii TNF-alfa, IL-6 (eliberate de țesutul adipos), stresul reticulului endoplasmatic. Așa dar, factorul de necroză tumorală alpha (TNF-alpha) contribuie la lezarea ficatului și la rezistența la insulină a pacienților cu steatohepatita non-alcoolică [4].

Preparatul *Pentoxifilin* este cunoscut ca un derivat xantinic cu proprietăți vasodilatatoare antiischemice prin acțiune musculotropă. Acționează asupra arteriolelor și capilarelor, ameliorând proprietățile reologice ale sângelui. Se cunoaște, de asemenea, că *Pentoxifilinul* are proprietăți anti TNF-alfa, însă mecanismele prin care determină efectele benefice în SHNA nu sunt pe deplin elucidate. Într-un trial pilot de 12 luni, efectuat la Mayo Clinic (Minnesota) pe un lot de 20 bolnavi cu NASH, cărora li s-a administrat *Pentoxifilin* în doză de 1600 mg/zi, nivelul transaminazelor a scăzut semnificativ. Într-un alt studiu, efectuat la bolnavii cu NASH tratați timp de 6 luni cu *Pentoxifilin* (1200 mg/zi), s-a constatat ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor (ALaT s-a normalizat la 60% dintre ei), ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină. Această ameliorare semnificativă și scăderea rezistenței la insulină ar putea fi mediate prin inhibiția TNF-alfa (7). Este cunoscut că *Pentoxifilinul* inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de collagen *in vitro*. Cercetătorii din Germania au constatat în cadrul unui studiu experimental, că *Pentoxifilinul* suprimă în proporție de 60-70% factorii fibrogenetici, contribuind la o scădere moderată a collagenului hepatic, a scorului fibrozei (6). În paralel, mulți bolnavi cu NASH au diabet zaharat cu arteriopatii cronice obliterante, astfel administrarea de *Pentoxifilin* ar putea avea multiple efecte benefice.

**Material și metode.** S-a efectuat un studiu screening, în care au fost incluși 16 bolnavi deplasabili, internați în secția gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” pe parcursul a 3 luni, cărora li s-au efectuat ecografii abdominale. La cei cu ficat hiperecogen s-au reținut următoarele date: gradul ecogenității, prezența atenuării posterioare a ecoului, calibrul venei portae în hil hepatic, prezența de noduli suspecti de a fi expresia unui hepatocarcinom, axul lung al splinei, colecist cu modificări posibile și pereți îngroșați sau contur dublu, calculi biliari, prezența ascitei. S-a precizat vârsta, genul, antecedentele heredo-colaterale de afecțiuni incluse în sindromul metabolic – diabet zaharat tip 1 sau 2, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, ateroscleroză. La rând cu aceasta a precizat dacă pacienții consumă alcool zilnic sau ocazional, dacă administrează medicamente, care pot induce steatoza hepatică (corticosteroizi, amiodarona). S-au colectat acuze, ca: fatigabilitatea, disconfort în hipohondrul drept, prurit, edeme, ascită, anasarcă, anorexie, grețuri; manifestări clinice: hepatomegalie, scăderea masei musculare, icter, hemoragii variceale, semne de encefalopatie, depresie, anxietate, tulburări psihice. S-au efectuat următoarele analize serice: Hb, trombocite, ALT, AST, gama-GTP, fosfataza alcalină serică, glicemia, creatinina, indicele de protrombină, colesterolul total (COL), trigliceridele (TGL), sideremia. Pacienților cu sindrom citolitic, colestatic sau ficat hiperecogen li s-au efectuat testele la prezența markerilor hepatitelor virali. Unii pacienți au beneficiat de investigații non-invasive pentru depistarea gradului de fibroză și a gradului de necroinflamatie prin FibroTest. FibroTest este un marker universal, validat pentru a oferi o estimare cantitativă a fibrozei combinând 6 markeri biochimici: alfa2 - macroglobulina, haptoglobina, GGT, bilirubina totală, apolipoproteina A și ALT cu vârsta și sexul pacienților. Utilizarea FibroTest-ului are o mare valoare predictivă de diferențiere între fibroza ne semnificativă (F0-F1) și fibroza semnificativă (F2-F4). Toți 16 pacienți diagnosticați cu steatohepatită non-alcoolică au fost supuși tratamentului cu *Pentoxifilin* 400 mg de 3 ori pe zi pe parcursul a trei luni la rând cu tratamentul de bază.

Criteriile de ne-includere a pacienților în terapia cu *Pentoxifilin* au fost: sarcina, lactația, accident cerebral hemoragic, sindromul hemoragic, insuficiență renală, vârsta peste 65 ani.

Pacienții au fost monitorizați privind următoarele efecte adverse: dureri abdominale, cefalee, grețuri, vărsături, amețeli, aritmii cardiace, dureri toracice. Au fost evaluate clinic și biochimic lunar, iar ecografic/FibroTest - la înrolare și la 3 luni de tratament continuu. Cei care au manifestat reacții adverse ușoare la

Tabelul 1

**Dinamica indicilor hematologici și biochimici pentru grupul de pacienți tratați cu Pentoxifilina**

Indicii Perioada	AST	ALT	GGT	Colesterol	Triglice- ride	Trombo- cite
Inițial	88,6 +/- 12,2	122 +/- 31,2	98,7 +/- 42,8	7,8 +/- 2,1	2,7 +/- 1,8	280 +/- 60
La 1 lună	62,2 +/- 10,4	98,4 +/- 17,2	68,7 +/- 12,6	8,2 +/- 2,3	2,5 +/- 1,3	295 +/- 50
La 2 luni	54,4 +/- 12,4	72,4 +/- 21,2	54,4 +/- 12,4	7,5 +/- 1,4	1,8 +/- 0,8	280 +/- 42
La 3 luni	51,4 +/- 22,2	52,4 +/- 22,8	42,8 +/- 10,8	6,4 +/- 0,8	1,6 +/- 0,6	290 +/- 36

*Pentoxifilin* au fost trecuți la doză redusă: 400 mg de 2 ori pe zi).

În lotul de studiu au fost înrolați 16 pacienți diagnosticați cu NASH, dintre care 11 femei și 5 bărbați. Pacienții prezentau și patologii asociate diverse, dar preponderent hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate. Din totalul pacienților incluși în studiu, 10 au fost diagnosticați prin FibroTest și toți prin ecografie abdominală. Vârsta medie a pacienților a fost de 57 ani.

**Rezultate.** Pacienții au fost monitorizați la 1, 2 și 3 luni de tratament după următoarele criterii: simptomele clinice și statutul obiectiv, datele hematologice și biochimice, gradul de fibroză, determinat prin metode neinvazive. S-a demonstrat, că deja după 1 lună s-a redus semnificativ S-mul astenic, S-mul dolo și dispeptic. După a 2 și a treia lună pacienții practic au devenit asimptomatici, doar 3 din ei prezentau astenie nepronunțată, 2 – episodic grețuri. Obiectiv hepatomegalia s-a redus la 10 pacienți, fără splenomegalie.

Comparativ cu valoarea inițială, nivelul AST a scăzut după prima lună de tratament. După a doua și a treia lună de tratament o scădere a nivelului AST a fost înregistrată, dar nu a fost semnificativă. Comparativ cu valorile medii inițiale, ALT a scăzut semnificativ după prima luna de tratament, pe parcursul următoarelor 2 luni s-a stabilit de asemenea o scădere. Nivelul GGT a scăzut după prima, a doua și a treia lună de tratament. Colesterolul seric a crescut ușor după prima și a doua lună de tratament, dar nesemnificativ, după care a apărut o ușoară scădere, la fel nesemnificativă. Nivelul trigliceridelor a scăzut după toate trei luni de tratament, dar nesemnificativ. Valorile trombocitelor au scăzut ușor după o lună, s-au

menținut constante după două luni de tratament cu *Pentoxifilină*. (tabelul 1).

De menționat, că pacienții diagnosticați prin FibroTest la intrare în studiu, 7 pacienți se aflau în stadiul F1-F2 și 3 pacienți - în stadiul F0-F1. După 3 luni de tratament cu *Pentoxifilin* situația statistică nu s-a schimbat semnificativ. Astfel, la 3 luni de curăție, 4 pacienți au rămas stadiul F0-F1, iar 6 în stadiul F1-F2. Posibil că la o administrare mai îndelungată a preparatului situația s-ar fi schimbat.

În paralel a fost calculat și așa-numitul scor APRI - o metodă de evaluare neinvazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu BFGNA.

Scorul APRI = AST (Valoare referință limită superioară) X 100 NR .Trombocite (10 /l)

Evoluția scorului APRI al fibrozei hepatice în cele trei luni de tratament este prezentată în tabelul 2. Este necesar de menționat o scădere a mediei valorilor inițiale de la 0,16 la 0,12 după prima lună de tratament, și la 0,11 - după a treia lună de tratament.

Tabelul 2.

**Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Pentoxifilin.**

Perioada	Scorul APRI
Inițial	0,16
La 1 lună	0,12
La 2 luni	0,13
La 3 luni	0,11

Așadar, s-a constatat că administrarea *Pentoxifilinului* a condus la o scădere semnificativă a scorului APRI. Faptul acesta pledează pentru posibilele efecte benefice ale acestui medicament asupra morfogenezei

hepatice, și nu doar asupra scăderii citolizei hepatice. Doar 3 pacienți din acest grup au prezentat reacții adverse ușoare (greturi, vărsături, diaree, dureri abdominale, cefalee), care au dispărut după micșorarea dozei preparatului.

### Concluzii

- Utilizarea *Pentoxifilinei* în doza de 400 mg de 3 ori pe zi la bolnavul cu boala non-alcoolică a ficatului reduce sindromul citolitic datorita efectului antiinflamator. Medicamentul conduce la scăderea evidentă și importantă a nivelelor ALAT, ASAT și GTTP după 4 săptămâni de tratament, și acest efect rămâne stabil pe toată perioada de desfășurare a studiului.
- Utilizarea la acești bolnavi a preparatului în doză de 1200 mg/zi timp de 3 luni a contribuit la ameliorarea dereglărilor histologice la circa 70% bolnavi. *Pentoxiflinul* prin ameliorarea microcirculației, acțiunea antioxidantă, reducerea activității proliferative a celulelor stelate și a sintezei colagenului poate contribui la prevenirea progresiei fibrozei.
- Rezultatele obținute pledează pentru individualizarea tratamentului pacienților cu steatohepatită non-alcoolică și includerea *Pentoxifilinei* în tratamentul complex al pacienților cu NASH.

### Bibliografie:

1. Falck-Ytter Y., Younossi Z.M., Marchesini G., McCullough A.J. *Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes*. Semin Liver Dis. 2001, 21, p. 17–26.
2. Chitturi S., Farrell G.C. *Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. Semin Liver Dis. 2001, 21, p. 27–41.
3. *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of HighBlood 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, p. 2486-2497.
4. Brunt E.M. *Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond*. Hepatology. 2000, 31, p. 241-246.
5. Poynard T., Morra R., Halfon P. et al. *Metaanalyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease*.
6. Duma D.G., 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, p. 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, p. 262–267.