

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

Eugen TCACIUC,

Clinica medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,

Departamentul Medicină Internă,

USMF Nicolae Testemitanu

Summary**Treatment of portal hypertension**

Portal hypertension is associated with the most severe complications of cirrhosis, including ascites, hepatic encephalopathy, and bleeding from gastro-esophageal varices. Over the last decades significant advancements in the field have led to standard treatment options. These clinical recommendations have evolved mostly as a result of randomized controlled trials and consensus conferences among experts where existing evidence has been reviewed and future goals for research and practice guidelines have been proposed.

Keywords: portal hypertension, liver cirrhosis, hepatic vascular resistance, treatment

Резюме**Лечение портальной гипертензии**

Портальная гипертензия связана с наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени, таких как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. За последние десятилетия значительные достижения в этой области привели к стандартизации методов лечения. Клинические рекомендации разрабатывались в основном в результате рандомизированных контролируемых исследований и консенсусов экспертов, где были рассмотрены и предложены практические руководства в данной области.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, печеночное сосудистое сопротивление, лечение

Introducere

Hipertensiunea portală (HTP) este un sindrom clinic care, din punct de vedere hemodinamic, este definit printr-o creștere patologică a gradientului presiunii portale (diferența de presiune dintre vena portă și vena cavă inferioară), precum și prin formarea colateralelor portal-sistemice, care, ocolind ficatul, șuntează o parte a fluxului sangvin portal în circulația sistemică [6]. Valorile normale ale gradientului presiunii portale sunt de 1–5 mm Hg. Manifestările clinice ale HTP apar atunci când gradientul presiunii portale depășește valoarea limită de 10 mm Hg, iar în cazul cirozei hepatice gradientul presiunii venoase hepatice (GPVH), de asemenea, depășește valoarea de prag de 10 mm Hg [2]. Valorile gradien-

tului presiunii portale între 5 și 9 mm Hg corespund stadiului preclinic al HTP [3, 4, 7 8].

În cazul sistemului portal, cel mai important factor al rezistenței la fluxul sangvin portal îl reprezintă ficatul. În condiții fiziologice, rezistența opusă de ficat fluxului sangvin portal este aproape nulă. În condiții patologice însă, rezistența la flux poate fi localizată oriunde în sistemul venos, și anume:

- 1) prehepatic (vena splenică sau vena portă);
- 2) intrahepatic (presinusoidal, sinusoidal sau postsinusoidal);
- 3) posthepatic (vene suprahepatice, vena cavă inferioară, insuficiența cardiacă dreaptă).

Clasificarea etiologică a HTP

HTP prehepatică:

- Tromboza și flebita venei porte (piletromboza și pileflebita) și venei splenice
- Anomalii congenitale ale venei porte (atrezii, stenoze, agenezii)
- Cavernomul portal
- Compresiuni ale venei porte sau invazii tumorale
- Fistule arteriovenoase hepatoportale
- Creșterea fluxului venei splenice (splenomegalia)

HTP intrahepatică presinusoidală:

- Schistosomiaza
- Hepatita cronică activă
- Fibroza hepatică congenitală
- HTP idiopatică
- Boli mielo- și limfoproliferative
- Ciroza biliară primitivă
- Sarcoidoza
- Factori toxici (arsen, clorură de vinil)
- Sindromul Felty

HTP intrahepatică sinusoidală:

- Ciroza hepatică
- Fibroza perisinusoidală (hipervitaminaza A, 6-mercaptapurina, azatioprina)
- Hiperplazia nodulară regenerativă

HTP intrahepatică postsinusoidală:

- Boala venoocluzivă
- Hepatita alcoolică (tip scleroză hialină centro-venulară)

HTP posthepatică:

- Sindromul Budd-Chiari
- Malformații congenitale și tromboza venei cave inferioare
- Compresiuni ale venelor hepatice sau venei cave inferioare, sau invazii tumorale
- Pericardita constrictivă
- Afecțiunile valvei tricuspide
- Cardiopatiile decompensate.

Tratamentul HTP este ținut, în primul rând, spre prevenirea dezvoltării complicațiilor HTP, cea mai periculoasă fiind hemoragia digestivă superioară, cauzată de efracția varicelor esofago-gastrice. Un rol deosebit revine tratamentului propriu-zis al acestor sângerări și prevenirea ulterioară a recurențelor.

Fiziopatologia HTP

Complicațiile HTP pot apărea în cazul în care presiunea portală depășește așa-zisele "valori de prag". Varicele esogastrice nu se dezvoltă până când GPVH nu depășește valorile de 10-12 mm Hg și ar trebui să fie de cel puțin 12 mm Hg pentru apariția altor complicații, cum ar fi hemoragiile variceale sau ascita [16]. Studiile longitudinale au demonstrat că în cazul în care GPVH scade sub 12 mm Hg în urma acțiunii tratamentului farmacologic [5], abandonării consumului de alcool sau scade spontan grație ameliorării evoluției procesului patologic în ficat, riscul apariției sângerărilor variceale este aproape nul, iar gradul avansării varicelor poate să descrească. Chiar dacă acest obiectiv nu a fost atins (descreșterea GPVH sub 12 mm Hg), o scădere de cel puțin 20% a presiunii portale de la nivelul inițial oferă, de asemenea, o reducere a riscului de sângerare variceală. Mai mult decât atât, realizarea acestor obiective poate fi asociată cu un risc mai mic de a dezvolta ascită, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal sau deces [1], demonstrând astfel reversibilitatea sindromului de HTP. Aceste constatări stau la baza motivației pentru tratament hipotensor portal.

În ciroza hepatică, factorul inițial care duce la dezvoltarea HTP este creșterea rezistenței vasculare intrahepatice la fluxul portal. Contrar teoriei tradiționale, creșterea rezistenței vasculare intrahepatice nu este doar o consecință mecanică a distorsiunii arhitecturii vasculare hepatice cauzate de fibroză, de formarea nodulilor de regenerare, de remodelarea sinusoidală și de ocluzia vasculară, care este caracteristică cirozei hepatice. Paralel există, de asemenea, o componentă dinamică, ca urmare a contracției active a miofibroblastelor portale/septale, celulelor hepatice stelate și celulelor musculaturii netede vasculare din venulele sistemului portal [12, 14, 17]. Se dezvoltă un dezechilibru caracterizat prin hiperactivitatea vasoconstrictoarelor și incompetența sistemelor de vasorelaxare [10]. Astfel, în ficatul cirotic există o creștere a activității mai multor vasoconstrictoare endogene, cum ar fi de endotelină, leucotrienele sau tromboxanul A_2 [15], și o reducere a biodisponibilității NO [9, 11, 13]. Cota-parte a rolului componentei dinamice în fiziopatologia rezistenței intrahepatice crescute față de fluxul sangvin portal este estimată la $\frac{1}{3}$ din totalul ei.

Presiunea portală poate descrește în urma reducerii rezistenței intrahepatice fie prin ameliorarea arhitecturii hepatice, fie prin reducerea tonusului vascular hepatic crescut. În așa fel se va ameliora perfuzia hepatică și, ulterior, funcția hepatică. Îmbunătățirea arhitecturii hepatice poate fi realizată utilizând metode farmacologice, pentru a preveni/inversa remodelarea sinusoidală și procesul de fibrogeneză, sau prin tratamente specifice pentru boala hepatică de bază (interferonoterapia și antivirale cu acțiune directă pentru hepatitele cronice C și B, descărcarea de fier în hemocromatoză, chelarea cuprului în boala Wilson și abținerea de alcool în alcoolism). Până la ora actuală nu există însă dovezi convingătoare cu referire la reducerea presiunii portale în urma aplicării unor asemenea metode de tratament.

Restabilirea echilibrului dintre vasodilatatoare și vasoconstrictoare în circulația ficatului ar reduce tonusul vascular intrahepatic și, respectiv, rezistența ficatului la pacienții cu ciroză hepatică. Acest lucru ar putea fi realizat prin ameliorarea disponibilității intrahepatice a NO prin creșterea producției sale, fie prin NOS sau *aAKT gen-transfer*, prin dezvoltarea de donatori hepatici specifici de NO, prin suprareglarea posttranslațională a eNOS, utilizând statine sau suplimentarea cu tetrahidrobiopterină, precum și prevenind neutralizarea NO prin administrarea antioxidantilor sau *SOD gen-transfer*. Alte abordări terapeutice potențiale reprezintă inhibarea sistemului vasoconstrictor COX-1/Tromboxan A₂ sau creșterea H₂S.

Rezistența intrahepatică crescută stimulează dezvoltarea by-passului sângelui portal prin anastomozele porto-cave în circuitul sistemic, ocolind ficatul. În plan de tratament, detensionarea sistemului portal poate fi realizată prin șuntare porto-sistemică chirurgicală sau prin șuntare porto-sistemică intrahepatică transjugulară (TIPS). Aceste intervenții sunt foarte eficiente în reducerea presiunii portale, dar au și efecte negative: din cauza reducerii perfuziei hepatice se poate agrava insuficiența hepatică, iar șuntarea porto-sistemică poate facilita encefalopatia hepatică.

Al doilea factor care contribuie la dezvoltarea hipertensiunii portale este fluxul de sânge crescut din sistemul venos portal, cauzat de vasodilatația arteriolară splanhnică. Acest proces are loc din cauza eliberării excesive a vasodilatatoarelor endogene (endoteliale și neuromorale). Hiperemia splanhnică contribuie la agravarea creșterii presiunii portale și prezența ei explică de ce hipertensiunea portală persistă chiar și în ciuda creării unei rețele extinse de șunturi porto-sistemice, care ar putea evacua în circuitul sistemic peste 80% din fluxul de sânge portal.

Fluxul venos portal majorat poate fi corectat farmacologic prin intermediul vasoconstrictoarelor splanhnice, precum sunt vasopresina și derivații ei, somatostatina și analogii ei și beta-blocantele neselective. Vasodilatația splanhnică este cauzată, în parte, de creșterea eliberării NO, care poate fi contracarată prin tratament farmacologic. Cu toate acestea, inhibarea sintezei NO numai în circulația splanhnică se confruntă cu multe dificultăți.

Vasodilatația splanhnică este însoțită de creșterea indicelui cardiac și de hipervolemie, reprezentând sindromul circulator hiperkinetic asociat hipertensiunii portale. Pentru a menține circulația hiperdinamică sistemică, este necesar un volum mare de sânge. Din acest punct de vedere este justificată recomandarea dietei sărace în sodiu și administrarea spironolactonei pentru a atenua sindromul hiperkinetic și gradul hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică. Terapia farmacologică combinată tinde să sporească reducerea presiunii portale prin asocierea medicamentelor vasoconstrictoare, care își manifestă acțiunea prin scăderea fluxului sangvin portal, și vasodilatatoare, care reduc rezistența vasculară intrahepatică.

Rezultatele mai multor studii au demonstrat că angiogeneza mediată de factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) joacă un rol important în remodelarea sinusoidală și în fibrogeneza hepatică, în formarea de colaterale port-sistemice și în dezvoltarea circulației hiperkinetice. Cercetările care au fost efectuate în acest domeniu au arătat că blocarea VEGF este asociată cu reducerea formării de colaterale porto-sistemice și a volumului sangvin portal care șuntează aceste colaterale. Acesta este un nou concept, o provocare pentru ipoteza tradițională precum că formarea colateralor (inclusiv a varicelor) este doar rezultatul dilatării șunturilor porto-cave de presiunea portală crescută preexistentă. Antagonizarea angiogenezei poate reprezenta un nou obiectiv terapeutic pentru hipertensiunea portală.

Tratamentul HTP

Metodele principale actuale de tratament al sindromului de HTP sunt următoarele: farmacologică, endoscopică și chirurgicală.

Pacientul cu hemoragie digestivă superioară prin ruptura varicelor esofago-gastrice este spitalizat în secția de terapie intensivă și necesită evidența și eforturile comune ale specialiștilor în gastroenterologie, endoscopie digestivă, chirurgie și radiologie intervențională. Principiile de tratament sunt următoarele:

1. Stabilizarea hemodinamică (înlocuirea rapidă a pierderii sangvine prin transfuzii, pentru menținerea unui volum intravascular eficient);

2. Terapia hemostatică (inclusiv transfuzie de plasmă proaspăt congelată, de masă trombocitară în caz de trombocitopenii severe);
 3. Administrarea substanțelor vasoconstrictoare care, diminuând fluxul de sânge în teritoriul splanhnic, vor reduce sau chiar vor opri hemoragia;
 4. Tamponarea cu balon a varicelor utilizând sonde cu lumen triplu (Sengstaken-Blakemore) sau cvadruplu (Minnesota) mai rămâne a fi o metodă pe larg utilizată mai cu seamă în clinicile unde metodele endoscopice, radiologice și chirurgicale moderne încă nu se realizează;
 5. Scleroterapia endoscopică a varicelor (injecția substanțelor sclerozante direct în varice: moruat de sodiu 5%, tetradecil-sulfat de sodiu 1%, oleat de etanolamină 5%) – se produce un proces inflamator care va determina fibroza vasului;
 6. Ligatura endoscopică a varicelor (*band ligation*) cu inele ovale elastice;
 7. Obturare prin adezivi biologici;
 8. Aplicare de clipuri;
 9. Aplicare de stenturi;
 10. TIPS-ul reprezintă o modalitate de tratament invaziv nechirurgical. Metoda constă din introducerea sub control radiosopic prin vena jugulară a unui cateter până la nivelul venelor hepatice. Pe această cale se puncționează vena portă dreaptă și se fixează un tub care realizează o șuntare intrahepatică între sistemul venos portal și cel cav. Colabarea varicelor esofagiene este primul semn al permeabilității șuntului.
 11. Tratamentul chirurgical al HTP (*șunturi selective* care decomprimă întreg sistemul portal și *șunturi neselective* care scad presiunea numai în varice);
 12. Transplantul hepatic în HTP cirogenă.
Agenții vasoconstrictori splanhnici, precum vasopresina și somatostatina, sunt utilizate doar în episodul hemoragic acut. Dezavantajul lor de bază este durata scurtă de acțiune. Însă terlipresina, care este un analog sintetic al vasopresinei, are o perioadă de înjumătățire mai lungă și se administrează în bolus câte 2 mg fiecare patru ore, iar după oprirea hemoragiei doza se înjumătățește. Și analogul sintetic al somatostatinei, octreotidul, este considerat foarte efektiv în controlul hemoragiei acute din varicele esofagiene. Octreotidul mai are efect benefic asupra funcției renale la pacienții cu ciroze hepatice, îmbunătățind echilibrul sodic.
Tratamentul hipotensor portal îndreptat spre prevenirea primului epizod de hemoragie digestivă superioară este bazat pe următoarele concepții:
- 1) reducerea debitului cardiac;
 - 2) vasoconstricție splanhnică în patul arterial, cu reducerea afluxului venos portal;
 - 3) venodilatație splanhnică;
 - 4) reducerea rezistenței vasculare intrahepatice;
 - 5) reducerea volumului plasmatic.
- Pentru a reduce volumul fluxului portal, Didier Lebrec a propus, în anul 1980, utilizarea propranololului. β -blocantele neselective au efecte atât asupra circulației sistemice, cât și celei splanhnice. Propranololul reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2 și necontrabalansarea receptorilor α -adrenergici). Se consideră că dozele de propranolol, care reduc frecvența cardiacă cu 25% din frecvența bazală, ar avea efecte hemodinamice semnificative asupra circulației splanhnice. Dozele inițiale sunt de 20 mg de două ori pe zi, crescându-se pozitiv până la 160–240 mg/zi. Nadololul poate înlocui propranololul, deoarece are un timp de înjumătățire prelungit, care permite o administrare unică zilnică, este hidrosolubil, nu trece bariera hematoencefalică și se elimină renal. Se administrează câte 80 mg/zi. Carvedilolul, fiind un β -blocant cu proprietăți vasodilatatoare, este considerat superior propranololului. Se administrează în doze mici (3,125 mg x 2 ori în zi cu creșterea dozei până la 12,5 mg/zi).
- Nitrații (nitroglicerina, isosorbit-5-mononitratul, isosorbit dinitratul) reduc presiunea portală prin următoarele mecanisme: vasoconstricția splanhnică reflexă, reducerea rezistenței intrahepatice, reducerea rezistenței vasculare în circulația colaterală. isosorbit-5-mononitratul are avantaje față de ceilalți nitrați grație lipsei metabolizării hepatice și se administrează în doze 20–40 mg/zi, divizate în două prize.
- Asocierea β -blocanțelor neselective cu nitrații (propranolol + isosorbit-5-mononitrat) a fost definită ca meniu fix "a la carte" și se recomandă a fi utilizat pe larg la pacienții cu HTP cirogenă.
- Spironolactona (doza de 100 mg/zi) își manifestă efectul hipotensor portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic (atenuând circulația hiperdinamică observată la pacienții cu ciroză hepatică) și prin efectul antifibrotic (diminuând rezistența la flux). Se recomandă a fi administrată în asociere cu β -blocantele neselective și nitrații.
- Inhibitorii enzimei de conversie (captoprilul, enalaprilul, lisinoprilul ș. a.), dar mai ales antagoniștii receptorilor angiotensinei II (în primul rând, losartanul) au fost propuși în calitate de hipotensori portal. Mecanismele care condiționează eficacitatea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sunt următoarele:

1. Inhibă inducerea eliberării cateholaminelor de către angiotenzina II și stimularea sistemului nervos simpatic (rezistența portală crescută e cauzată și de sistemul adrenergic excitat).
2. Descresc secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică.
3. Blochează AT II, obținându-se astfel relaxarea celulelor hepatice stelate, care sunt considerate reglatori ai fluxului sangvin sinusoidal. În așa fel, are loc împiedicarea contracției celulelor hepatice stelate, indusă de AT II și, în cele din urmă, va descrește presiunea portală.

Losartanul este indicat în doze de 6,25–25 mg/zi într-o singură priză, avându-se în vedere controlul tensiunii arteriale.

Molsidomina, derivat de sidnonimină, are efecte hemodinamice asemănătoare nitraților, dar cu avantajul că nu determină toleranța. Dozele sunt de 4 mg/zi. Blocanții receptorilor serotoninergici S_2 (ritanserina și ketanserina) reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței portocolaterale. Dozele de ketanserina sunt de 40–80 mg/zi. Reducerea rezistenței vasculare intrahepatice poate fi obținută prin administrarea prostaglandinei E_1 și isoprenalinei, care au efect asupra miofibroblastelor contractile prezente în septele fibroase din jurul sinusoidelor.

Concluzie

De regulă, tratamentul hipotensor portal este combinat, fiind preferat tratamentul medicamentos în asociere cu cel endoscopic.

Bibliografie

1. Abralde J.G., Tarantino I., Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J. *Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2003; nr. 37, p. 902–908.
2. Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abralde J.G. *Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease*. In: *Semin. Liver Dis.*, 2006; nr. 26, p. 348–362.
3. Bosch J., Navasa M., Kravetz D., Pizcueta M.P., Garcia-Pagan J.C., de Lacy A.M. et al. *Diagnosis and evaluation of portal hypertension*. In: *Z. Gastroenterol.*, 1988; nr. 26, p. 8–14.
4. Casado M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Bru C., Banares R., Bandi J.C. et al. *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. In: *Gastroenterology*, 1998; nr. 114, p. 1296–1303.
5. D'Amico G., Garcia-Pagan J.C., Luca A., Bosch J. *Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis a systematic review*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 131, p. 1611–1624.
6. Garcia-Pagan J.C., Groszmann R.J., Bosch J. *Portal hypertension*. In: Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J., editors. *Clinical gastroenterology and hepatology*, Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 707–716.
7. Groszmann R.J., Bosch J., Grace N.D., Conn H.O., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. *Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage*. In: *Gastroenterology*, 1990; nr. 99, p. 1401–1407.
8. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N.D., Burroughs A.K., Planas R. et al. *Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2005; nr. 353, p. 2254–2261.
9. Gupta T.K., Toruner M., Chung M.K., Groszmann R.J. *Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats*. In: *Hepatology*, 1998; nr. 28, p. 926–931.
10. Hernandez-Guerra M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. *Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension*. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005; nr. 39, p. S131–S137.
11. Matei V., Rodriguez-Vilarrupla A., Deulofeu R., Colomer D., Fernandez M., Bosch J. et al. *The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2006; nr. 44, p. 44–52.
12. Pinzani M., Gentilini P. *Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis*. In: *Semin. Liver Dis.*, 1999; nr. 19, p. 397–410.
13. Rockey D.C., Chung J.J. *Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension*. In: *Gastroenterology*, 1998; nr. 114, p. 344–351.
14. Rockey D.C., Weisiger R.A. *Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance*. In: *Hepatology*, 1996; nr. 24, p. 233–240.
15. Rodriguez-Vilarrupla A., Fernandez M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C. *Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension*. In: *Ann. Hepatol.*, 2007; nr. 6, p. 28–36.
16. Viallet A., Marleau D., Huet M., Martin F., Farley A., Vileneuve J.P. et al. *Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient*. In: *Gastroenterology*, 1975; nr. 69, p. 1297–1300.
17. Wiest R., Groszmann R.J. *The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35, p. 478–491.

Eugen Tcaciuc, dr. în șt. med., conf. univ.,
Clinica medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,
Departamentul Medicină Internă,
USMF N. Testemițanu
Tel.: 022205726; mob. 079440342
E-mail: eugentcaciuc@yahoo.com