

patterns on overeating. *Appetite*. 2007 Jul;49(1):191-7.

23. DAKIN, C., BEAULIEU, K., HOPKINS, M., GIBBONS, C., FINLAYSON, G., STUBBS, R.J. Do eating behavior traits predict energy intake and body mass index? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023 Jan;24(1):e13515.

24. DONOFRY, S.D., STILLMAN, C.M., ERICKSON, K.I. A review of the relationship between eating behavior, obesity and functional brain network organization. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2020 Nov 10;15(10):1157-1181.

25. LORIG, F., KIEßL, G.R., LAESSLE, R.G. Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. *Eat Weight Disord*. 2016 Jun;21(2):237-43.

26. De WOUTERS D'OPLINTER, A., RASTELLI, M., VAN HUL, M., DELZENNE, N.M., CANI, P.D., EVERARD, A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1959242.

27. JONKER, N.C., BENNIK, E.C., DE JONG, P.J. Reinforcement sensitivity and restrained eating: the moderating role of executive control. *Eat Weight Disord*. 2018 Jun;23(3):321-329.

28. CORR, P.J. Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 May;28(3):317-32.

29. ARHIRE, L.I., NIȚĂ, O., POPA, A.D., GAL, A.M., DUMITRAȘCU, O., GHERASIM, A., MIHALACHE, L., GRAUR, M. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire in a Romanian Adult Population. *Nutrients*. 2021 Oct 29;13(11):3890.

30. GARNER, D.M., OLMSTED, M.P., BOHR, Y., GARFINKEL, P.E. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med*. 1982 Nov;12(4):871-8.

31. HUNOT-ALEXANDER, C., BEEKEN, R.J., GOODMAN, W., FILDES, A., CROKER, H., LLEWELLYN, C., STEINSBEKK, S. Confirmation of the Factor Structure and Reliability of the 'Adult Eating Behavior Questionnaire' in an Adolescent Sample. *Front Psychol*. 2019 Oct 4;10:1991.

32. WARDLE, J., GUTHRIE, C.A., SANDERSON, S., RAPOPORT, L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42:963-970.

33. KLIEMANN, N., WARDLE, J., JONHSON, F., CROKER, H. Reliability and validity of a revised version of the General Nutrition Knowledge

Questionnaire. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2016, 1-7.

34. STEPTOE, A., POLLARD, T.M., WARDLE, J. Development of a measure of the motives underlying the selection of food: the Food Choices Questionnaire. *Appetite*, 1995, 25, 267-284

35. VENGHER, I., LUPAȘCO, I., BEREZOVSCAIA, E., BANARI, I. Aspecte de comunicare ale interrelației medic-pacient. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023, 97, 4: 90-94.

Autor corespondent: Inna Vengher, conferențiar cercetător,

Laboratorul de cercetare Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel. 069053013, e-mail: inna.vengher@gmail.com

CZU: 616.149-008.3:616.36-06

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ - ȚINTE TERAPEUTICE NOI

CARACAȘ ANASTASIA, BACINSCHI NICOLAE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Rezumat.

Introducere. Hipertensiunea portală s-a asociat cel mai frecvent cu ciroza hepatică și s-a considerat un factor major pentru dezvoltarea complicațiilor (hemoragia variceală, ascita, encefalopatia hepatică), iar medicamentele utilizate nu au asigurat un control adecvat al evoluției patologiei.

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articole științifice publicate în baza de date Hinari, PubMed privind grupe de preparate și ținte terapeutice noi pentru managementul hipertensiunii portale.

Rezultate. Beta-adrenoblocantele neselective, analogii vasopresinei și somatostatinei s-au utilizat în tratamentul hipertensiunii portale, însă eficacitatea și siguranța s-au dovedit insuficiente, îndeosebi în tratamentul de durată. Sdiile preclinice și clinice au înaintat strategii terapeutice și grupe noi preparate potențiale pentru gestionarea hipertensiunii portale, inclusiv statine, inhibitorii sistemului renin-angiotensină-aldosteron, medicamente antiinflamatoare, antibiotice, anticoagulante, blocantele angiogenezei și substanțe vasoactive. **Concluzii.** Elucidarea unor direcții și grupe noi de preparate

pentru tratamentul și prevenirea hipertensiunii portale și complicațiilor sale a deschis noi posibilități de optimizare și elaborare a unei farmacoterapii personalizate a pacienților în funcție de particularitățile patogenetice ale afecțiunii hepatice. **Cuvinte cheie:** hipertensiune portală, medicație în ciroză, vasodilatare splanhnică, ținte terapeutice noi

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме.

Введение. Портальная гипертензия чаще всего ассоциировалась с циррозом печени и считалась основным фактором развития осложнений (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит, печеночная энцефалопатия), а применяемые препараты не обеспечивали адекватного контроля над развитием патологии.

Материалы и методы. Были выбраны и проанализированы научные статьи, опубликованные в базе данных Hinari, PubMed, о новых группах препаратов и направлений для лечения портальной гипертензии. **Результаты.** Неселективные бета-адреноблокаторы, аналоги вазопрессина и соматостатина использовались для лечения портальной гипертензии, но эффективность и безопасность были недостаточными, особенно при длительном лечении. Доклинические и клинические исследования позволили разработать новые терапевтические стратегии и группы для лечения портальной гипертензии, включая статины, противовоспалительные препараты, антибиотики, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антикоагулянты, блокаторы ангиогенеза и вазоактивные вещества. **Выводы.** Выявление новых направлений и групп препаратов для лечения и профилактики портальной гипертензии и ее осложнений открыло новые возможности для оптимизации и разработки персонализированной фармакотерапии больных с учетом патогенетических особенностей заболевания печени. **Ключевые слова:** портальная гипертензия, медикаментозное лечение при циррозе печени, висцеральная вазодилатация, новые терапевтические мишени.

PORTAL HYPERTENSION - NEW THERAPEUTIC TARGETS

Summary.

Introduction. Portal hypertension has been most frequently associated with liver cirrhosis and has been considered a major factor in the development of complications (variceal haemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy), and the drugs used have not provided adequate control over disease progression.

Materials and methods. Scientific articles published in the Hinari, PubMed database with reference to new medicines and therapeutic targets for the management of portal hypertension were selected and analyzed.

Results. Non-selective beta-adrenoblockers, vasopressin and somatostatin analogues have been used in the treatment of portal hypertension, but efficacy and safety have been shown to be insufficient, particularly in long-term therapy. Preclinical and clinical trials have advanced therapeutic strategies and potential new groups of medicines for the management of portal hypertension, including statins, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, anti-inflammatory drugs, antibiotics, anticoagulants, angiogenesis blockers and vasoactive substances

Conclusions. The elucidation of new directions and groups of preparations for the treatment and prevention of portal hypertension and its complications has opened up new possibilities for the optimization and development of personalized pharmacotherapy of patients according to the pathogenetic peculiarities of liver disease. **Keywords:** portal hypertension, medication in cirrhosis, splanchnic vasodilation, new therapeutic targets

Introducere.

Hipertensiunea portală (HTP) s-a raportat a fi de genезă hepatică, de regulă determinată de ciroza hepatică și non-hepatică. Cauzele HTP s-au dovedit a fi: 1) prehepatice (tromboza venei porte/veneи splanhnice; compresia tumorală a veneи porte/veneи splanhnice; fistule arteriovenoase); 2) intrahepatice: a) pre-sinusoidală (hepatită cronică activă; fibroza hepatică congenitală; sarcoidoză; toxine; tulburări vasculare postsinusoidale); b) sinusoidală (ciroză; hepatita alcoolică activă; medicamente toxice, hepatotoxicitatea vitamineи A); c) post-sinusoidală (sindromul obstructiv hepatic sinusoidal; scleroza hialină alcoolică); 3) posthepatice (insuficiența cardiacă dreaptă; hipertensiunea pulmonară; sindromul Budd-Chiari; sindromul obstructiv sinusoidal hepatic) [1].

Hipertensiunea portală s-a constatat a fi determinată de mecanismele intra- și extrahepatice. Mecanismele intrahepatice în afecțiunile ficatului de diferită genезă (toxică, virală etc.) s-au dovedit a fi responsabile de dezvoltarea cirozeи hepatice, caracterizată prin creșterea presiunii portale determinate de majorarea rezistenței pentru fluxul sanguin în rezultatul: 1) dereglărilor

structurale ale parenchimului hepatic, ce include fibroza, perturbarea structurii sinusoidale și formarea microtrombilor în circulația hepatică; 2) modificărilor funcționale sau hemodinamice ale tonusului vascular hepatic prin disfuncție endotelială și vasoconstricție activă. Mecanismele extrahepatice s-au raportat a fi ca răspuns la HTP ușoară și includ vasodilatația splanhnică și neoangiogeneza. Vasodilatația splanhnică (și sistemică) determină hipovolemie relativă și activarea mecanismelor neuroumorale, care promovează retenția de sodiu și apă, hipervolemie ulterioară, creșterea debitului cardiac și dezvoltarea unei stări circulatorii hiperdinamice care crește și mai mult fluxul portal cu dezvoltarea HTP clinic manifestă. Înțelegerea mecanismelor patogentice ale HTP au permis de a înainta noi ipoteze și de a elabora noi direcții terapeutice în controlul HTP. Astfel, în studiile preclinice și clinice sunt testate un număr semnificativ de grupe de preparate, precum statinele, inhibitorii fosfodiesterazei-5, antagoniștii receptorilor endotelinei, blocanții receptorilor angiotensinici AT1, medicamentele antiinflamatorii, inhibitorii caspazei, inhibitorii tirozin-kinazei, anticoagulantele, agoniștii receptorilor farsenoizi X, blocantele angiogenezei și substanțele vasoactive (fig 1). Direcțiile viitoare ale unui nou management terapeutic al HTP pot include agenți antifibrotici și medicamente care îmbunătățesc funcția microvasculară în stadiile inițiale ale cirozei [2-5]. Scopul lucrării a constat în identificarea și caracterizarea opțiunilor terapeutice noi pentru

asigurarea unei abordări multilaterale a pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, care pot asigura prevenirea complicațiilor severe și scăderea mortalității.

Materiale și metode. Au fost selectate și analizate articole științifice publicate în baza de date Hinari, PubMed privind managementul terapeutic al dereglărilor circulației portale la pacienții cu ciroză hepatică. Au fost utilizate cuvinte cheie-portal hypertension, new approaches of portal hypertension, liver cirrhosis, management of liver cirrhosis.

Rezultate și discuții. Analiza mecanismelor patogentice ale HTP a contribuit la elaborarea unor ținte terapeutice și grupe noi de medicamente. Pentru anihilarea mecanismelor intrahepatice s-au propus următoarele strategii terapeutice:

A. În caz de creștere a rezistenței intrahepatice pentru diminuarea componentului structural: 1) fibroza: a) statinele (atrovastatina, simvastatina etc.); b) antagoniștii receptorilor endotelinei (ambrisentan); c) inhibitorii fosfodiesterazei-5 (sildenafilul, udenafilul, vardenafilul); d) inhibitorii caspazei (emricasan); e) inhibitorii tirozin-kinazei (sorafenib (antagoniștii factorului endothelial de creștere - VEGF); f) blocanții receptorilor

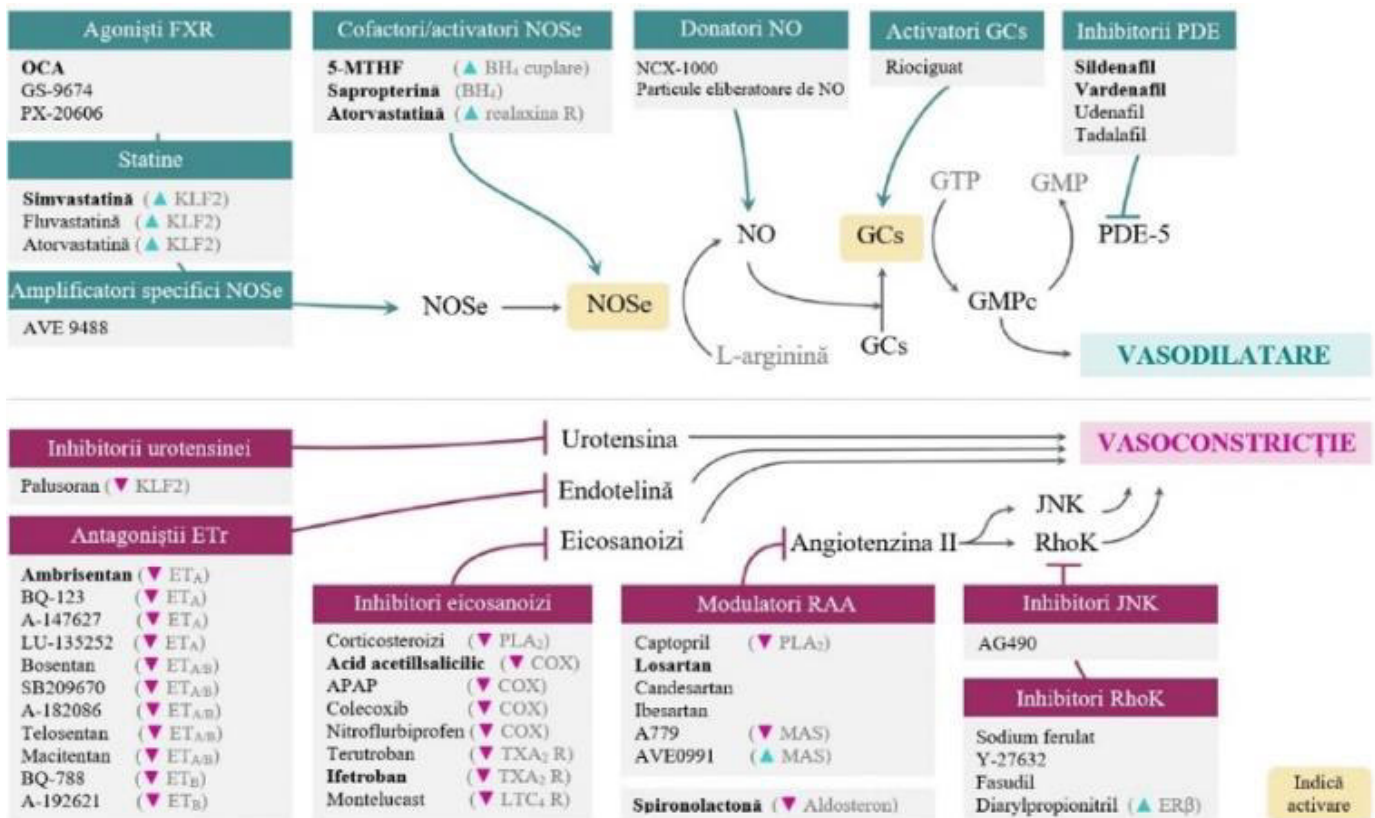


Figura1. Abordări terapeutice noi pentru hipertensiunea portală și efectul lor de vasomodulație hepatică. [Vilaseca M, 2018]

angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); g) aminoacizii (taurină); h) antiinflamatoare (talidomidă); 2) microtrombii: 1) anticoagulantele (heparinele cu masă moleculară mică – enoxaparină etc.)

B. Pentru combaterea componentului funcțional al rezistenței intrahepatice: 1) disfuncția endotelială: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol și carvedilol); b) statinele (atorvastatina, simvastatina etc.); c) inhibitorii fosfodiesterazei-5 (sildenafil, udenafil, vardenafil); d) antagoniștii receptorilor endotelinei (ambrisentan); e) antiinflamatoare (talidomidă); f) vasoconstrictoare (serelexină); g) agoniștii receptorilor farsenoizi X (FXR) (acid obeticolic); 2) activarea celulelor hepatice stelate/miofibroblastelor: a) statinele (atorvastatina, simvastatina etc.); b) blocații receptorilor angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); c) aminoacizii (taurină) [3].

Pentru combaterea mecanismelor extrahepatice s-au evidențiat următoarele direcții:

A. Vasodilatație splanhnică: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol și carvedilol); b) inhibitorii caspazei (emricasan); c) aminoacizii (taurină); 2) translocarea bacteriană: a) antibacteriene (rifaximina, norfloxacină); b) agoniștii receptorilor farsenoizi X (FXR) (acid obeticolic); 3) inflamația: a) aminoacizii (taurină);

B. Retenție hidrosalină+creșterea volumului vascular: a) beta-adrenoblocantele (propranolol, nadolol, carvedilol - reduc lucrul cordului); b) blocații receptorilor angiotensinici AT1 (losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan); c) vasoconstrictoare (serelexină);

C. Angiogeneza: a) inhibitorii tirozin-kinazei (sorafenib (antagoniștii factorului endotelial de creștere - VEGF); b) aminoacizii (taurină) [3].

Beta-adrenoblocantele. Hipertensiunea portală este o consecință hemodinamică a cirozei și poate duce la hemoragie variceală, ascită și encefalopatie hepatică. Managementul actual al HTP presupune o abordare bazată pe prevenție, care include evitarea decompensărilor și îmbunătățirea stratificării riscului. Beta-adrenoblocantele neselective (BBNS), propranolol, nadolol, carvedilol, sunt recomandate în ghiduri internaționale pentru prevenirea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică. Carvedilolul, un beta-adrenoblocant neselectiv cu efecte vasodilatatoare suplimentare prin blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor, contribuie la reducerea și mai mult a rezistenței portocolaterale. Are o acțiune de 2-4 ori mai puternică asupra receptorilor beta decât

propranololul. Carvedilolul și propranololul sunt cuplați în mare măsură cu proteine. Nivelele reduse de albumină în ciroza avansată pot, de asemenea, crește biodisponibilitatea carvedilolului, în special la cei cu ascită. S-a raportat, de asemenea, că carvedilolul are proprietăți antioxidante, antifibrotice și antiinflamatorii, ameliorează funcția mitocondrială și crește sensibilitatea la insulină. Gradientul de presiune venoasă hepatică este redus cu până la 43% după utilizarea cronică a carvedilolului, iar eficacitatea s-a dovedit mai mare decât cea a propranololului. Un studiu a demonstrat că 56% dintre pacienții care nu au răspuns la propranolol au avut un răspuns hemodinamic la carvedilol. Dozele mai mari de 6,25-12,5 mg/zi cresc riscul de hipotensiune fără efect sporit asupra gradientului de presiune venoasă hepatică (GPVH), în special la pacienții cu afecțiuni hepatice avansate. Ar fi recomandabil să se înceapă cu doze mici, cum ar fi 3,125-6,25 mg pe zi, și să se mărească treptat doza [4-6].

Administrarea de propranolol în doze de 40-180 mg/zi au determinat o reducere a frecvenței contracțiilor cardiace cu 25%, cu o diminuare a fluxului sanguin splanhnic în vena portă de 10-22%. S-a demonstrat că, pentru o reducere eficientă a riscului de sângerare din varicele esofagiene, ar fi necesar ca gradientul presiunii venoase hepatice (GPVH) să fie diminuată cu peste 20% sau la o valoare absolută mai puțin de 12 mm Hg. S-a estimat, că administrarea BBNS în doze mici poate fi mai benefică decât în doze mari necesare pentru reducerea pulsului cu 25%. Administrarea BBNS, prin mecanisme directe și indirecte, pot contribui la îmbunătățirea barierei intestinale, reducerea translocăției bacteriene și activarea sistemului imun, determinată prin micșorarea biomarkerilor inflamatori, asociată cu o supraviețuire mai lungă. Concomitent, s-a dovedit o diminuare a incidenței peritonitei bacteriene spontane și un efect favorabil asupra prognosticului pe termen scurt al pacienților cu insuficiență hepatică acută sau cronică, determinate de efectele asupra motilității intestinale și printr-un efect direct mediat de receptori asupra semnalizării celulelor imune. Astfel, BBNS s-au propus a fi utilizate pentru profilaxia hemoragiilor variceale primare și prevenirea hemoragiei recurente, pentru a preveni decompensarea ulterioară a cirozei compensate. Rezultatele unor studii sugerează că pacienții cu hipertensiune portală semnificativă (GPVH > 10 mmHg), dar cu ciroză compensată, ar putea beneficia de tratament cu BBNS, de preferință

carvedilol, cu condiția să existe o scădere a GPVH peste 10% [7].

Statinele. În studiile experimentale s-a demonstrat, că statinele acționează pe mai multe căi, inclusiv Rho/ROCK și factorul Kruppel-like 2 (KLF2) (fig.2), responsabile de efectul antifibrotic, antiinflamator, antioxidant, antiproliferativ, anticoagulant și vasoprotector în diferite forme de ciroză hepatică cu majorarea semnificativă a disponibilității monoxidului de azot (NO). Datele obținute în studiile experimentale au fost confirmate în cercetările randomizate și observaționale, care au indicat reducerea presiunii portale și rate mai scăzute de mortalitate. Statinele, concomitent cu efectul hipolipemiant, au determinat o scădere a rezistenței hepatice și o creștere a fluxului sanguin hepatic, dar, spre deosebire de BBNS, nu au afectat negativ hemodinamica sistemică în ciroză. În studiile clinice, s-a demonstrat că simvastatina scade HTP, îmbunătățește funcția hepatică și supraviețuirea după

hemoragia variceală. Suplimentarea, la tratamentul standard cu BBNS (propranolol), statinele (simvastatină/atorvastatină) au îmbunătățit răspunsul la terapie. Statinele au demonstrat în mare parte o toleranță bună, cu efecte secundare minime, care pot crește la administrarea dozelor mari. Astfel, administrarea statinelor s-a considerat ca o indicație aprobată la pacienții cu ciroză datorită micșorării HTP și creșterii supraviețuirii. La pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C, statinele s-au recomandat în doze mai mici (10-20 mg/zi de simvastatină), iar pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitate musculară și hepatică [6, 8-10].

Statinele au demonstrat beneficii suplimentare prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale prin efecte asupra factorului Kruppel-like 2 (KLF-2) și creșterea biodisponibilității oxidului nitric (NO) prin modularea nitric oxid sintazei endoteliale (NOSe) și creșterea stabilității ARNm NOSe. S-a stabilit, că factorul KLF-2, exprimat endogen, joacă un rol-cheie în formarea

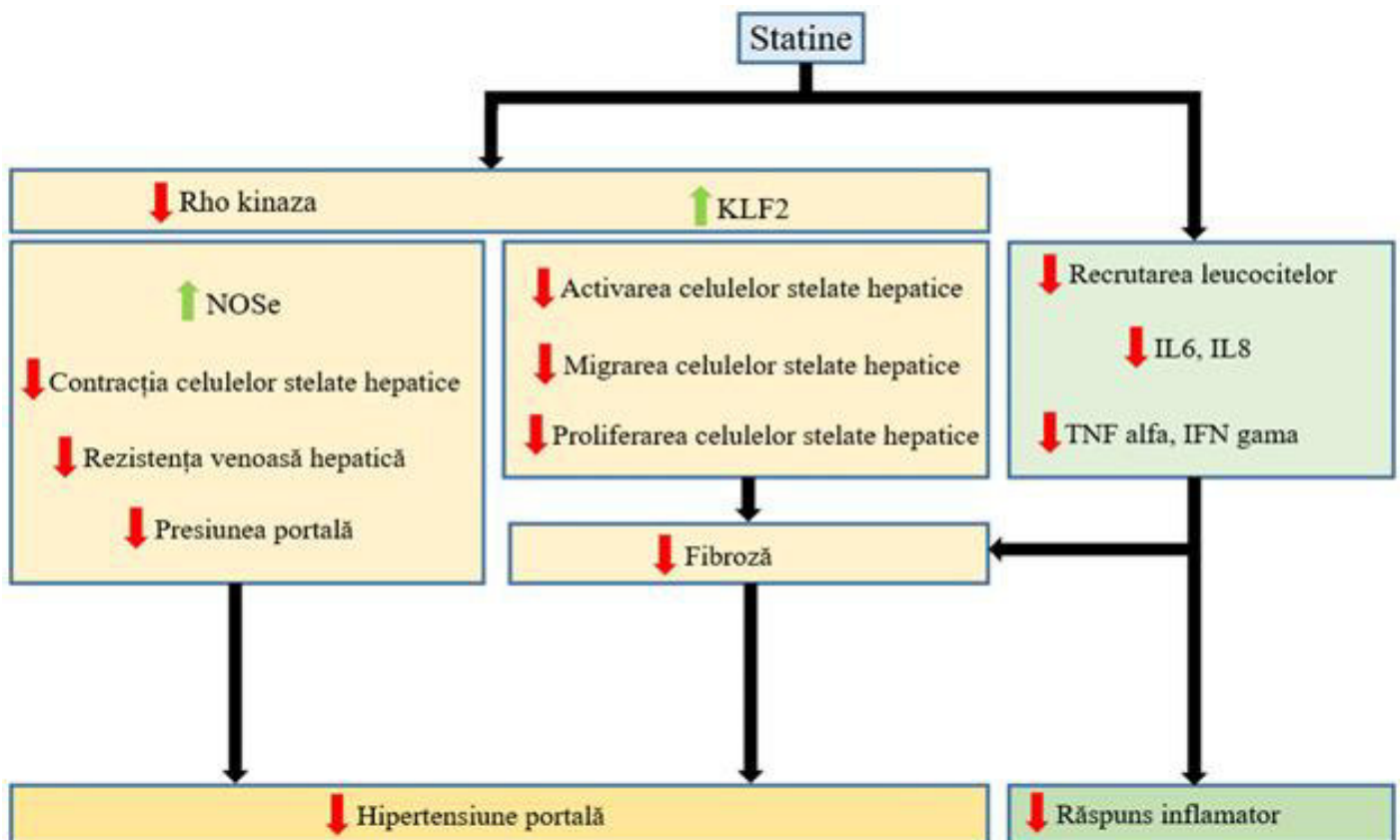


Figura 2. Efectele utilizării statinelor asupra hipertensiunii portale și a răspunsului inflamator [Kreidieh M, 2022]. NOSe: oxid nitric sintază endotelială; IL: interleukină; IFN: interferon; KLF2: factor 2 asemănător Kruppel; TNF: factor de necroză tumorală.

fibrozei hepatice și a disfuncției endoteliale. Simvastatina a determinat o creștere a expresiei KLF-2 cu ameliorarea disfuncției endoteliale și prevenirea

leziunilor hepatice în curs de dezvoltare. S-a constatat, că statinele au manifestat proprietăți antiinflamatorii și antioxidante, esențiale în reducerea fibrozei hepatice

și îmbunătățirea HTP. Statinele nu au determinat o modificare semnificativă a fluxului hepatic, dar au ameliorat perfuzia și funcția ficatului [1].

Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Dezvoltarea unei circulații hiperchinetice în ciroza avansată a determinat activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) ca răspuns la vasodilatația splanhnică și sistemică, ce a contribuit la retenția de sodiu și apă. Renina plasmatică s-a estimat a fi un factor de risc independent pentru mortalitate și s-a asociat cu disfuncția hepatică la pacienții cu ciroză. Concomitent, angiotensina II și aldosteronul joacă un rol important în modificările dinamice asociate cu HTP. S-a raportat, că angiotensina II a manifestat efecte profibrotice. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocantele receptorilor angiotensinici AT1 (BRA) și antagoniștii aldosteronului în multiple studii experimentale și clinice s-au dovedit a avea efecte similare cu cele ale BBNS. Reducerea HTP cu IECA sau BRA a demonstrat beneficiu în boala precoce (Child-Pugh A), dar a necesitat o monitorizare suplimentară la pacienții decompensați datorită riscului crescut de hipotensiune arterială, de agravare a circulației hiperdinamice sau chiar de insuficiență renală. Spironolactona s-a dovedit esențială în managementul ascitei și contribuie la scăderea gradientului presiunii venoase hepatice. Abordările suplimentare pentru a acționa asupra SRAA includ agonistul Mas receptorului (MasR) și inhibitorul Janus-kinază-2 (JAK2). Agonistul MasR, este un agonist non-peptidic al angiotensinei [1-7], a determinat reducerea HTP prin creșterea NO și reglarea Rho-kinazei. JAK2 reglează activarea RHOA/Rohkinazei de la angiotensina II pe cale extrahepatică. Studiile inițiale au sugerat, că ruxolitinibul, un inhibitor al JAK1 și JAK2, poate determina o reducere a HVPG în ciroză [4,9].

Angiotensina s-a dovedit a fi un mediator al vasodilatației mezenterice în ciroză prin calea alternativă a enzimei de conversie a angiotensinei-2 (ACE2). S-a dovedit, că SRAA, prin activarea receptorului AT1 a celulelor hepatice stelate (CHS), contribuie la fibrogenză și creșterea rezistenței hepatice în ciroză. S-a raportat, că BRA au determinat o scădere semnificativă a gradientului de presiune venoasă hepatică (GPHV) [3].

Medicamente imunomodulatoare. Inflamația contribuie la fibroza hepatică și la angiogeneza splanhnică, ambele agravând HTP prin modificări structurale și dinamice. Astfel, modularea inflamației a fost un subiect foarte cercetat pentru tratamentul

HTP. Talidomida este un medicament imunomodulator de primă generație, care inhibă calea TNF α /NF- κ B și acționează astfel antiinflamator. În modelele cirotice, aceasta a îmbunătățit leziunile mucoasei intestinale, a suprimat angiogeneza splanhnică și a îmbunătățit microvasculatura hepatică, ceea ce a provocat o scădere a rezistenței intrahepatice și a presiunii portale. Efecte similare au fost observate în HTP prehepatică, indusă prin ligatura parțială a venei porte unde tratamentul cu talidomidă a scăzut producția de NO, circulația hiperdinamică și HTP. Într-un mic studiu pilot, două săptămâni de talidomidă au scăzut semnificativ GPVH, unde cinci din șase pacienți au avut o modificare a HVPG mai mare de 20%, fără a modifica hemodinamica sistemică. De remarcat, lenalidomida, un derivat al talidomidei, a prezentat, de asemenea, efecte antihipertensive portale la animale [4,11].

Emricasan, un inhibitor de caspază, este un alt medicament nou care acționează asupra căilor inflamației și apoptozei. Utilizarea sa a dus la scăderea inflamației și a fibrozei, reducând în cele din urmă HP la modelele de animale cirotice. S-a demonstrat, de asemenea, că inhibarea cronică a ciclooxigenazei reduce presiunea portală prin scăderea fibrozei hepatice, a angiogenezei și a venulelor portale hepatice tortuoase la șobolanii cirotici. Inflamația joacă un rol vital în dezvoltarea și progresia HP; prin urmare, este vitală cercetarea continuă în terapiile țintite [4].

Translocația bacteriană. Antibacterienele. Translocația bacteriană este un eveniment frecvent în ciroza decompensată cu ascită. Translocarea poate provoca endotoxemie și poate fi precedată de translocarea de produse bacteriene, DAMP-uri și PAMP-uri, cu răspunsuri proinflamatorii asociate care pot spori progresia bolii hepatice, pot provoca inflamație sistemică și, în cazul translocării bacteriene, pot duce la sepsis sau la infecții bacteriene severe, cum ar fi peritonita bacteriană spontană. Nivelurile crescute de endotoxină și citokine proinflamatorii contribuie la disfuncția endotelială și la vasoconstricție prin intermediul ET-1 și al prostanoizilor vasoconstrictori. Limitarea creșterii excesive și a translocației bacteriene, prin intermediul antibioticelor neabsorbabile, al BBNS (care accelerează timpul de tranzit intestinal și scad permeabilitatea intestinală) poate contribui la reducerea inflamației și leziunilor hepatice în ciroza hepatică. Rifaximina nu a scăzut semnificativ GPVH la pacienții, dar a diminuat complicațiile HTP. Deși eficacitatea rifaximinei rămâne controversată, mai

multe studii sunt în curs de desfășurare pentru a clarifica aplicarea acestora în ciroza hepatică. O altă abordare pentru a reduce multiplicarea și translocația bacteriană este administrarea de probiotice. Cu toate acestea, nu există deocamdată dovezi că probioticele au un impact asupra HTP [4,9].

Anticoagulantele. La pacienții cirofici s-a constatat un dezechilibru al factorilor anti- și procoagulanți, ce crește riscul de hemoragie și de tromboză (în special în sistemul venos portal). În timp ce evenimentele macrotrombotice (tromboza venoasă portală) pot fi diagnosticate radiologic, microtrombozele din parenchimul hepatic (care au fost caracterizate histologic) determină hipoxie și infarcte localizate. Microtromboza este strâns legată cu inflamația și ar putea contribui la o creștere a rezistenței vasculare intrahepatice și a HTP. S-a demonstrat, că anticoagulantele previn fibroza hepatică în modelele de ciroză hepatică. Tratamentul cu enoxaparină a prevenit decompensarea și a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cirofici. Cu toate acestea, datele privind efectele asupra presiunii portale sunt puține. Totuși au fost constatate reduceri ale fibrozei hepatice și activării celulelor stelate hepatice la șobolanii cirofici CCl4 tratați cu enoxaparină, ceea ce a determinat o scădere semnificativă a HTP. Rivaroxabanul, un inhibitor direct al factorului Xa, a redus semnificativ presiunea portală în două modele experimentale de ciroză și a scăzut frecvența microtrombozei intrahepatice [2,11,12].

La pacienții cu ciroză, aflați pe o listă de așteptare pentru transplant hepatic, tratamentul cu enoxaparină timp de 1 an a prevenit decompensarea hepatică, a scăzut episoadele de tromboză a venei porte, a diminuat infamația sistemică și markerii de translocație bacteriană și a îmbunătățit supraviețuirea. Având în vedere că pacienții cu ciroză au, de asemenea, un risc crescut de evenimente trombotice venoase, pacienții care primesc anticoagulante au o recanalizare crescută și o progresie mai mică a trombozei. Astfel, în absența contraindicațiilor, anticoagulantele se consideră terapia de primă linie pentru pacienții cu ciroză și tromboză a venei porte. Terapia anticoagulantă prezintă beneficii pentru tratamentul fibrozei hepatice și hipertensiunii portale, deși efectele sunt dependente de stadiul cirozei. [4,9,12].

Blocanții angiogenezei. Angiogeneza este declanșată de hipoxie, inflamație și presiune vasculară ridicată. Aceste condiții sunt prezente în timpul fibrogenezei hepatice și al formării colateralelor porto-sistemice, care sunt factori majori pentru dezvoltarea HTP.

Astfel, angiogeneza contribuie la o creștere a presiunii portale. Creșterea și remodelarea vasculară are loc cu participarea a numeroase citokine, cum ar fi factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), factorul de creștere placentară (PlGF) sau factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) [11].

S-a demonstrat că anticorpii monoclonali ai receptorului 2 al factorului de creștere endotelială vasculară diminuează circulația splanhnică hiperdinamică și formarea de vase colaterale portosistemice la animale cu HTP. Concomitent, administrarea de anticorpi ai factorului de creștere placentară a demonstrat o scădere a formării colateralelor și o reducere a presiunii portale la șoareci. În mod specific, s-a demonstrat că sorafenibul, un inhibitor de tirozin kinază care afectează mai multe căi angiogenetice, scade GPVH în rândul pacienților cu HTP asociată cu consumul de alcool prin scăderea factorilor proangiogenici. Inhibitorii de tirozin kinază (sorafenib, brivanib, regorafenib) diminuează fibroza hepatică. Aceste rezultate preclinice benefice au fost confirmate într-un studiu mic clinic, în care sorafenibul a îmbunătățit semnificativ HTP la pacienții cu ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. [2,4].

Amplificarea angiogenezei hepatice este probabil menită a fi un mecanism de reparare, dar agravează patologia hepatică și nu atenuază hipertensiunea portală. Vasele nou formate sunt diferite de vascularizația sinusoidală și nu măresc perfuzia sanguină a ficatului cirotic, dar afectează și mai mult homeostazia hepatocitelor. Alte ținte care trebuie abordate pot fi Vasohibina-150 și factorul de creștere placentară (PlGF), efectul lor asupra hipertensiunii portale a fost parțial datorită efectului lor antiangiogenic extrahepatic. Deoarece rezistența hepatică depinde de procesul de fibroză, este dificil sau chiar imposibil să se separe rolul angiogenezei intrahepatice asupra hipertensiunii portale de rolul său asupra fibrozei [12].

Substanțe vasoactive. Medicamentele vasoactive (terlipresină, somatostatina, octreotid) au fost recomandate pentru hemoragia variceală înainte de terapia endoscopică. Deși apariția rupturii de varice nu este direct corelată cu gradul de HTP, scăderea presiunii portale poate reduce riscul de sângerare și poate trata hemoragia acută. În mod specific, terlipresina este singurul medicament care a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește mortalitatea în hemoragia acută de varice și a fost aprobat recent de către Food and Drug Administration în Statele Unite în 2022 [4].

Eicosanoizii reprezintă o altă familie importantă de vasoconstrictori derivați din conversia acidului arahidonic. S-a constatat, că prostanoizii derivați de ciclooxigenază (COX) sunt supraexprimați în ficatul cirotic. În acest sens, au fost utilizate mai multe medicamente pentru a inhiba în mod cronic fie sinteza (prin inhibarea COX cu nitroflurbiprofen sau celecoxib), fie blocarea receptorilor acestora (receptorul tromboxanului A2 cu terutroban). Deși aceste strategii au redus presiune portală în modelele preclinice de ciroză, există doar un singur studiu în curs de desfășurare cu ifetroban, antagonistul receptorului tromboxanului. Strategii similare care vizează reducerea metaboliților acidului arahidonic s-au axat pe inhibarea epoxigenazelor cu MS-PPOH21 și a leukotrienelor cisteinilice cu montelukast [4].

Vasopresina, denumită și hormon antidiuretic, este un hormon care contribuie la reglarea homeostaziei apei și a electroliților și care constrânge arteriolele, crescând rezistența vasculară și tensiunea arterială. Blocarea vasopresinei cu ajutorul conivaptanului a fost recent testată într-un RCT și nu a arătat efecte benefice asupra PP. Într-adevăr, datele anterioare susțin conceptul că vaptanii pot fi nu numai ineficienți, ci au și efecte secundare negative în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu ciroză. Agoniștii parțiali ai vasopresinei în mezenter pot avea o proiecție mai bună. Într-adevăr, un studiu recent a demonstrat efectele benefice ale FE 204038 care reduc presiunea portală la șobolanii cirolici, iar alt studiu recent început evaluează compusul FE 204205 la pacienții cirolici cu HTP [4,11,12].

Concluzii. Elucidarea verigilor patogenetice ale HTP a permis elaborarea de strategii terapeutice și grupe noi de preparate ce au deschis noi posibilități de instituire a unui tratament argumentat și individualizat în funcție de particularitățile individuale ale pacientului și de evoluție a patologiei. Diversitatea preparatelor disponibile pentru farmacoterapia HTP va permite de a evidenția și posibilitățile unui tratament combinat în vederea influențării verigilor patogenetice ale HTP cu amplificarea eficacității și reducerea efectelor nedorite. Concomitent cu abordarea tratamentului HTP și a complicațiilor sale se vor deschide noi posibilități de prevenire a progresiei patologiei hepatice cu creșterea duratei și calității vieții pacienților.

Declarație de conflict de interese: nu sunt.

Bibliografie

1. Sakiani S., Heller T., Koh C. Current and investigational drugs in early clinical development for portal hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 10;9:974182. doi: 10.3389/fmed.2022.974182.
2. Vilaseca M., Guixé-Muntet S., Fernández-Iglesias A., Gracia-Sancho J. Advances in therapeutic options for portal hypertension. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018;11. doi:10.1177/1756284818811294
3. Ortiz G.A., Garcia-Tsao G. Future Pharmacological Therapies of Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep*. 2019 Mar;18(1):36-48. doi: 10.1007/s11901-019-00448-2.
4. Patel M., Hunt C., VanWagner L. Recent Approaches in Portal Hypertension Involving Risk Stratification and Medical Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023 Nov;19(11):662-669.
5. Yoneda M., Kobayashi T., Asako N. et al. Pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist lanifibranor as a dominant candidate pharmacological therapy for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Jun;11(3):433-435. doi: 10.21037/hbsn-21-579.
6. Tripathi D., Hayes P. C. Beta-blockers in portal hypertension: New developments and controversies. *Liver International*, 2014; 34(5), 655-667. https://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1111/liv.12360
7. Sauerbruch T., Hennenberg M., Trebicka J., Schierwagen R. Beta-blockers in patients with liver cirrhosis: Pragmatism or perfection? *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1100966. doi: 10.3389/fmed.2022.1100966.
8. Merkel M., Schneider C., Greinert R, et al. Protective Effects of Statin Therapy in Cirrhosis Are Limited by a Common SLCO1B1 Transporter Variant. *Hepatology communications*. 2021;5:1755-1766.
9. Felli E., Nulan Y., Selicean S. et al. Emerging Therapeutic Targets for Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep*. 2023;22(1):51-66. doi: 10.1007/s11901-023-00598-4.
10. Kreidieh M., Hamadi R., Alsheikh M, et al. Statin Use in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *Gastroenterology Res*. 2022 Feb;15(1):1-12. doi: 10.14740/gr1498.
11. Schwabl P., Laleman W. Novel treatment options for portal hypertension. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 May;5(2):90-103. doi: 10.1093/gastro/gox011.

12. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100316. Published 2021 Jun 4. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100316

Numele, prenumele; _Caracas Anastasia, Poziția, instituția-asistent universitar, catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”, tel.: 0680492029, E-mail:anastasia.caracas@usmf.md

CZU: 616.36-008.5-07-089

ICTERUL MECANIC - TENDINȚE ACTUALE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL

COTONEȚ ION^{1,2,3}, FERDOHLEB ALEXANDRU^{1,2}, HOTINEANU ADRIAN^{1,2,3}, CUCU IVAN^{1,2,3}, PÎRVU VICTOR^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Chirurgie Nr.2;

² IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"; ³ Laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”

Rezumat. Introducere. Icterul mecanic este o afecțiune caracterizată prin obstrucția biliară și perturbarea fluxului biliar, având o etiologie complexă și un impact semnificativ asupra stării de sănătate a pacientului. **Scopul cercetării** constă în analiza detaliată a etiologiei icterului mecanic în corelație cu aspecte de diagnostic și tratament al acestei patologii. **Materiale și metode:** Am realizat o sinteză și analiză critică a literaturii științifice relevante, identificată prin interogarea platformelor PubMed, Google Scholar, Medscape și ResearchGate. **Rezultate.** Aspectele etiologice se împart în două categorii principale: extrahepatice și intrahepatice. Principala cauză extrahepatică o reprezintă coledocolitiaza, prezența calculilor biliari în canalul biliar principal. Identificarea lor se realizează prin investigații imagistice precum ecografia transabdominală (accesibilă, non-invazivă, cu cost redus), colangiopancreatografie prin CT (precizie sporită), colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (alternativă non-iradiantă) și ecoendoscopia (utilă pentru calculi mici). Alte cauze extrahepatice includ atrezia biliară, chisturile coledociene, stricturile biliare benigne, hemobilia și infestarea cu paraziți. Etiologia intrahepatică a icterului mecanic este la rândul său

diversă. Reacțiile adverse medicamentoase pot induce atât leziuni hepatice, cât și obstrucții biliare. Hepatita alcoolică acută, bolile infiltrative, afecțiunile maligne, hepatita autoimună, colestaza hepatică recurentă benignă și colestaza sarcinii se numără printre afecțiunile intrahepatice ce pot cauza icter mecanic. Nutriția parenterală totală, lipsită de stimularea digestivă obișnuită, poate duce de asemenea la disfuncții hepatice. **Concluzii:** Icterul mecanic este o afecțiune complexă cu etiologie diversă. Stabilirea precisă a cauzei este esențială pentru alegerea tratamentului optim. Investigațiile imagistice moderne și abordarea multidisciplinară sunt cruciale pentru managementul eficient al acestei patologii. **Cuvinte-cheie:** "icter mecanic", "colestază", "colangiografie retrogradă endoscopică", "ecoendoscopia".

Summary.

MECHANICAL JAUNDICE - CURRENT TRENDS IN DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT. Introduction. Mechanical jaundice is a condition characterized by biliary obstruction and impaired bile flow. It has a complex etiology and a significant impact on the patient's health status. **The aim of the research** is to conduct a detailed analysis of the etiology of mechanical jaundice in correlation with diagnostic and treatment aspects of this pathology. **Materials and methods.** A synthesis and critical analysis of the relevant scientific literature was performed, identified by querying the PubMed, Google Scholar, Medscape, and ResearchGate platforms. **Results.** The leading extrahepatic cause is choledocholithiasis, the presence of gallstones in the common bile duct. Diagnosis of choledocholithiasis relies on various imaging techniques, including transabdominal ultrasound (accessible, non-invasive, and low-cost), computed tomography cholangiopancreatography (high accuracy), magnetic resonance cholangiopancreatography (non-radiant alternative), and endoscopic ultrasound (useful for detecting small stones). Other extrahepatic causes include biliary atresia, choledochal cysts, benign biliary strictures, haemobilia, and parasitic infection. Intrahepatic causes of mechanical jaundice encompass drug side effects that can induce liver damage or biliary obstruction. Additionally, acute alcoholic hepatitis, infiltrative diseases, malignant conditions, autoimmune hepatitis, benign recurrent cholestasis, and cholestasis of pregnancy can also contribute. Notably, total parenteral nutrition lacking the usual digestive stimulation can also lead to liver dysfunction. **Conclusions:** Mechanical jaundice is a complex condition with diverse etiology. Precise