

Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială

D. Sasu

Department of Arterial Hypertension, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322256192. E-mail: s_dianna2002@yahoo.com
Manuscript received December 15, 2011; revised February 02, 2012

Active therapy on renin angiotensin-aldosterone system in arterial hypertension

The inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system represents a special area of interest in hypertension and its complications. The active therapy on the renin-angiotensin-aldosterone system targets the inhibition of its main effectors. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone receptor inhibitors have proven to be effective in lowering blood pressure. These drugs improve the prognosis in some pathological conditions characterized by excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system such as with ventricular hypertrophy, diabetic nephropathy, myocardial infarction and heart failure. This article represents a review on the role of the angiotensin in converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone inhibitors receptors therapies in hypertension and new therapeutic perspectives in medical practice.

Key words: hypertension, renin angiotensin-aldosterone system, therapy.

Активное терапевтическое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему при артериальной гипертонии

Изучение торможения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы представляет собой выраженный интерес при исследовании артериальной гипертонии, и её осложнений. Активное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему подразумевает подавление этого патогенетического механизма. Ингибитор ангиотензин превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы альдостерона являются эффективными препаратами в лечении артериальной гипертонии. Эти группы препаратов улучшают прогноз при патологических состояниях характеризующихся повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: гипертрофия левого желудочка, диабетическая нефропатия, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. Статья представляет собой обзор литературы о роли ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов альдостерона в лечении артериальной гипертонии и о новых перспективах их клинического применения в медицинской практике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, терапия.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron în patologia cardiovasculară

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este unul dintre cele mai vechi sisteme hormonale din punct de vedere filogenetic, care contribuie esențial la reglarea presiunii arteriale și a echilibrului hidroelectrolitic. SRAA este constituit dintr-o cascadă de reacții enzimatice al cărei rezultat este sinteza mediatorilor săi.

Prima descriere a unui component al SRAA a fost realizată în urma experimentului lui Tigerstedt și Bergman, efectuat în anul 1897. Injectarea unui homogenat de rinichi de iepure sănătos la alt iepure a dus la creșterea tensiunii arteriale în recipient. Substanța care răspundea de acest efect a fost denumită renină. În anul 1934, cercetătorii Eduardo Braun – Mendez și Irvine Pages au descoperit simultan, dar independent că substanța care ducea la creșterea tensiunii arteriale nu era renina, ci o moleculă care se activează prin clivarea indusă de renină. Această substanță a fost denumită angiotensina II (Ang II) [1].

La originea mediatorilor SRAA se află alfa-2 globulina sintetizată în ficat – angiotensinogenul. Aceasta se transformă în angiotensina I, sub acțiunea proteazei numită renină. Mediatorul central al SRAA este un octapeptid – Ang II, care are receptori specifici la nivelul diferitor organe țintă. Angio-

tensina II se formează dintr-un precursor – angiotensina I, un decapeptid care sub acțiunea unei enzime, numită enzima de conversie a angiotensinei (ECA), se transformă în Ang II. Pe lângă formarea Ang II în circulația generală, a fost pusă în evidență și sinteza acesteia la nivelul diferitor țesuturi și organe [2].

ECA generează Ang II prin desprinderea unui dipeptid C-terminal din angiotensina I. ECA metabolizează câteva substanțe: bradikinina, substanța P, hormonul de eliberare a LH, lanțul β al insulinei. În consecință, inhibarea ECA nu duce doar la scăderea sintezei de Ang II, ci și la acumularea moleculelor degradate de ECA2 (un omolog al ECA) (fig. 1) [3].

Angiotensina II ca vasoconstrictor și factor de creștere

Ang II, mediatorul central al sistemului renină-angiotensină, este cel mai important vasoconstrictor cunoscut în organism. Calea principală de mediere a vasoconstricției este reprezentată de: stimularea receptorului AT1, activarea proteinelor G membranare, activarea fosfolipazei C, eliberarea de diacilglicerol și activarea proteinikinazei C. Pe lângă mecanismul vasoconstrictor direct, Ang II determină eliberarea norepinefrinei din terminațiile neuronilor efectori în spațiul sinaptic. Norepinefrina

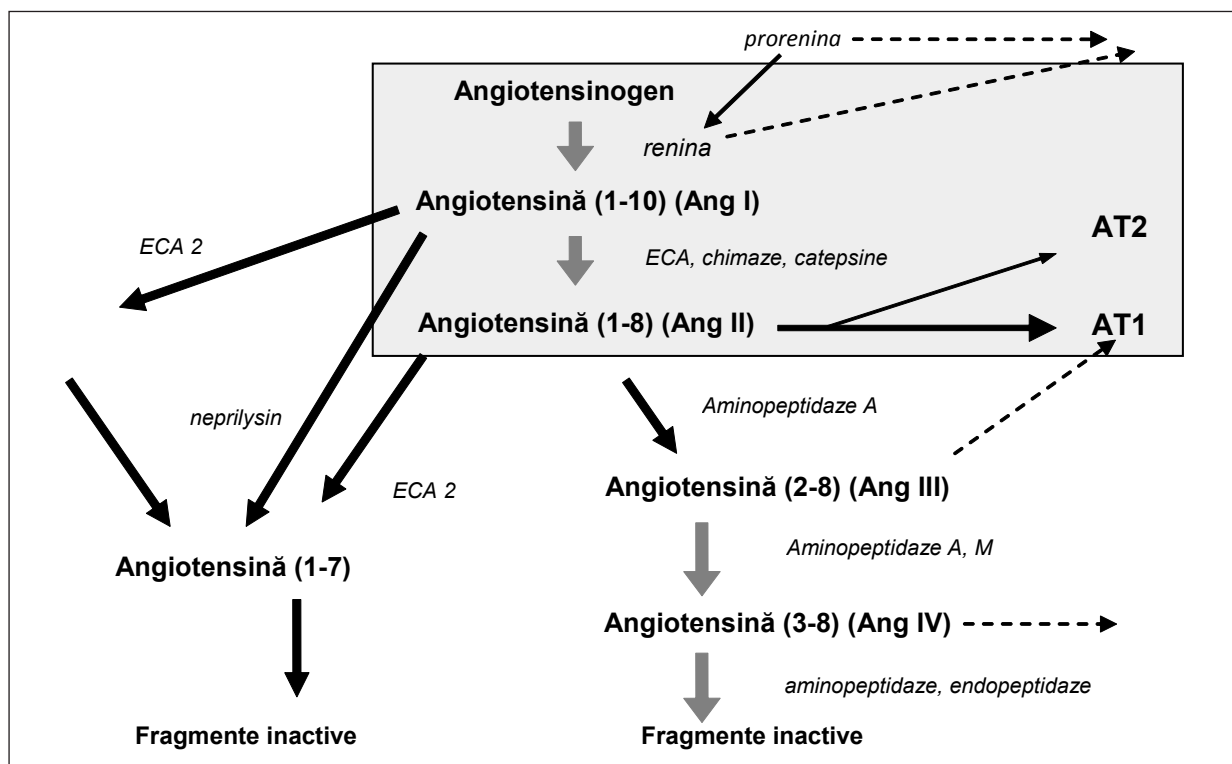


Fig. 1. Reprezentare schematică a enzimelor și receptorilor implicați în SRA (adaptat după Schmiieder, 2007).

Notă: ECA – enzima de conversie a angiotensinei; AT1 – subtipul 1 al receptorului de Ang II; AT2 – subtipul 2 al receptorului de Ang II; AT4 – subtipul 4 al receptorului de Ang II; R-R/P-receptorul renină-prorenină.

stimulează receptorii alfa-1 postsinaptici. Acest efect se exercită prin acțiune directă asupra canalului de calciu și, indirect, prin activarea fosfolipazei C membranare [4].

În procesele de creștere celulară, angiotensina II intervine prin mai multe mecanisme [5]:

- Ang II determină creșterea turnoverului ADN, ceea ce duce la creșterea conținutului celular de ARN;
- stimularea receptorului AT1 determină activarea tirozinkinazei citoplasmatică;
- fixarea Ang II pe receptorul AT1 determină activarea unui lanț enzimatic în următoarea succesiune: proteinele G membranare – fosfolipaza C membranară – protein-kinaza C membranară;
- Ang II și endotelina, la nivelul fibrelor musculare netede, activează genele care controlează sinteza unor factori de creștere: PDGF, EGF (epidermal growth factor), ILGF-1 (insulin-like growth factor-1);
- Ang II, formată la nivel local, stimulează fibroblaștii, determinând creșterea sintezei de colagen I și III și depunerea lui în interstițiu. Unii fibroblaști suferă modificări fenotipice sub acțiunea Ang II, transformându-se în miofibroblaști.

Au fost descrise cel puțin 4 subtipuri de receptori pentru angiotensina II (denumiți receptori pentru Ang II tip 1 [AT1], tip 2, tip 3 și tip 4), iar subtipul AT1 este principalul mediator fiziopatologic al Ang II.

Medicamentele din clasa blocanților de receptori ai Ang II acționează specific la nivelul subtipului AT1, astfel blocarea

completă și selectivă a acestui subtip de receptor ar putea să inhibe efectele negative induse de Ang II. Blocarea receptorului AT1 duce la creșterea, prin feedback neurohormonal, a nivelului de Ang II care se poate lega de celelalte subtipuri de receptori (AT2-4), nefiind blocați de blocanții receptorilor de Ang II. Dintre aceste subtipuri de receptori AT3 și AT4 au funcții încă incomplet definite [6].

Receptorii de tip AT2 transmit semnale printr-o serie de proteine specifice, prin activarea fosfatazelor, a sistemului GMPc/oxid nitric (NO) și prin activarea fosfatazelor A2 la nivel celular. AT2, prin diferite fosfataze, inhibă kinazele, deschid canalele de K⁺ și inhibă canalele de Ca²⁺, având drept consecință producerea de vasodilatație și natriureză. Consecințele activării de AT2 constau în inhibarea creșterii, acțiune antiproliferativă, diminuarea fibrozei și inducerea apoptozei. În ansamblu, se consideră că AT2 au efecte de contracarare a acțiunilor exercitate de Ang II prin AT1. În cazurile de situații patologice Ang II devine un promotor important al proceselor de hipertrofie și fibroză la nivel vascular și cardiac, precum și în aterogeneză și aterotromboză [7].

Există un volum de date care denotă rolul SRAA în afectarea organelor – țintă în HTA. SRAA mediază apariția hipertrofiei vasculare și cardiace, declanșate de un stimul presor cronic, prin eliberarea de factori de creștere (PDGF, TGF-β). O verigă patologică, în care intervine Ang II, este apariția speciilor active de oxigen ca urmare a stimulării NADPH oxidazei. NO este un element generat de endoteliul vascular, cu efecte puternic vasodilatatoare și vasoprotecto-

are, se inactivează prin interacțiunea cu anionul superoxid, generând un alt radical puternic de oxigen (ONOO⁻). În HTA esențială există un tonus vascular crescut, dublat de un deficit de vasodilatație, cauzat de sinteza scăzută și de degradarea în exces a NO. Stresul oxidativ amplifică disfuncția endotelială și promovează inflamația și fibroza în pereții vasculari.

Aldosteronul, un mineral corticoid care se descarcă din glanda suprarenală sub impulsul Ang II, reprezintă un alt element cheie al SRAA. Aldosteronul realizează o retenție hidrosalină prin receptori la nivel renal (receptori glucocorticoizi de tip I), dar și dublează acțiunile Ang II mediate de AT1, inducând disfuncția endotelială, creșterea stresului oxidativ, a inflamației vasculare, a sintezei de colagen în fibroblaștii cardiaci și apoptoza miocitelor cardiace [11].

Rolul sistemului renin-angiotensin-aldosteron și a inflamației în dezvoltarea disfuncției diastolice (dovezi experimentale)

SRAA are o contribuție importantă fiziopatologică în dezvoltarea anomaliilor structurale și funcționale ale miocardului și insuficienței de umplere diastolice a VS, îndeosebi prin acțiunea semnalelor de tip autocrin și paracrin. De menționat în acest context că SRAA modulează creșterea, proliferarea și diferențierea celulară, facilitând hipertrofia miocitelor, fibroza cardiacă și remodelarea ventriculului stâng.

Conform evidențelor experimentale obținute pe model animal s-a demonstrat, că inhibiția SRAA a redus inflamația vasculară și fibroza cardiacă. Astfel, este util de a sugera că ARA II, valsartan a atenuat expresia MCP-1, TNF- α , IL-6,

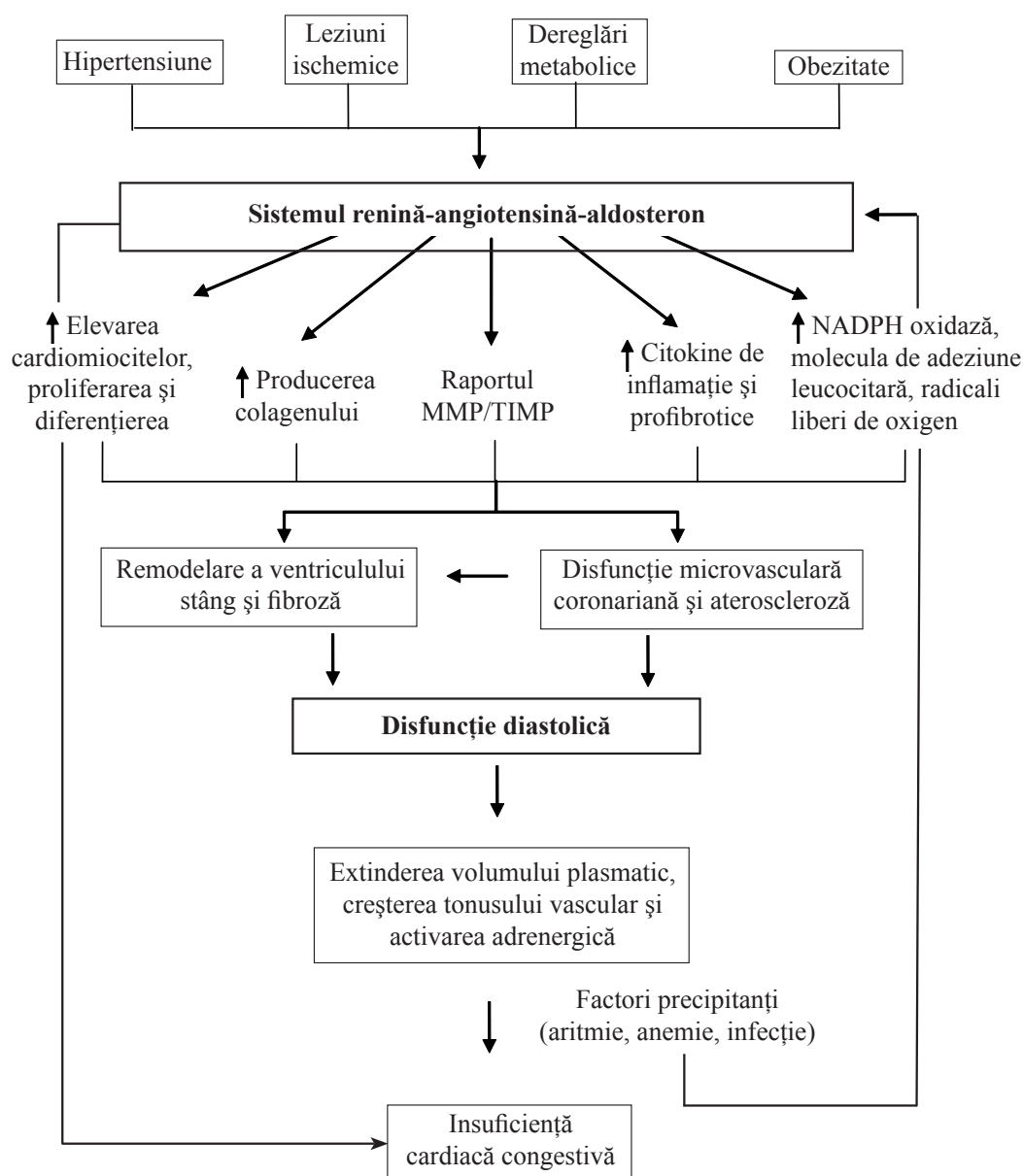


Fig. 2. Mecanismul fiziopatologic al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a procesului inflamator în dezvoltarea și progresarea disfuncției diastolice spre IC congestivă [adaptat după Sciarreta S., Ferrucci A., 2007].

Notă: MMP – matrix metaloproteinaza; TIMP-inhibitorul tisular de metaloproteinază.

IL-1 β și infiltrarea leucocitelor și macrofagelor în arterele lezate prin inhibiția receptorului tip I al angiotensinei (AT1R) și, probabil, prin stimularea indirectă a receptorului tip II al angiotensinei (AT2R) [10].

Rezultatele experimentale obținute pe model de șobolani au relevat – antagoniștii receptorilor AT₁, losartan și telmisartan reduc expresia MCP-1 și a receptorului său pe aortă, a monocitelor în sângele periferic. Un alt studiu a demonstrat că olmesartanul a redus HVS, fibroza și a ameliorat disfuncția diastolică grație supresiei producției de citokine, chemokine și activității NADPH oxidazei [11]. Mecanismele descrise anterior (activarea cronică a SRAA și a procesului inflamator), contribuie la dezvoltarea fibrozei și rigidității miocardice, în consecință – la disfuncția diastolică. Disfuncția endotelială influențează marcant microcirculația coronariană și ateroscleroza, ambele aceste condiții provocând ischemia subendocardică. Reluarea procesului de fibroză în rezultatul leziunilor ischemice favorizează dezvoltarea rigidității miocardice și fibrozei, inducând dezvoltarea disfuncției sistolice/diastolice [9] (fig.1).

În această ordine de idei este de menționat că activarea SRAA, concomitent cu disfuncția endotelială, contribuie la progresarea disfuncției diastolice spre etapa finală – IC congestivă. În prezența insuficienței de umplere a ventriculului stâng și sub influența altor factori (aritmie, infecție, anemie, etc.) are loc reducerea randamentului cardiac, ulterior activarea SRAA, toate acestea contribuind la remodelarea patologică a ventriculului stâng. Concomitent, vasoconstricția condiționată de activarea adrenergică va facilita semnificativ agravarea funcției diastolice [14] (fig. 2).

Inhibitori ai enzimei de conversie

Apariția primului IECA în 1977, captopril, marchează debutul utilizării unei noi clase de medicamente în HTA.

IECA blochează ECA, ducând la scăderea ratei de producere a Ang II. În același timp, IECA inhibă și kinaza II, reducând prin acest efect degradarea bradikininei [12]. În evoluție, IECA au devenit un grup de medicamente care înglobează un număr mare de molecule originale, iar indicațiile utilizării lor s-au extins de la controlul valorilor tensiunii arteriale până la protecția pacienților cu afectare subclinică de organ și profilaxia secundară a pacienților cu istoric de infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă.

Multiple analize ale studiilor clinice, în care s-au comparat medicamente antihipertensive din clase diferite, au demonstrat că pentru o scădere similară a valorilor de TA, protecția față de mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară nu este identică. IECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină sunt mai eficienți decât alte clase de preparate în prevenirea sau regresia afectării subclinice de organ [13].

Brilla C. și colab. au relatat problema regresiei procesului de fibroză în hipertrofia ventriculului stâng în cadrul HTA primare la bărbați. În acest studiu a fost comparat lisinoprilul cu hidroclortiazida pe parcursul tratamentului de 6 luni. Toți pacienții înrolați în studiu cu hipertrofia VS au avut disfuncție diastolică (raportul E/A < 1). Spre finele studiului doar în lotul

tratat cu lisinopril s-a îmbunătățit funcția diastolică, exprimată prin creșterea raportului E/A [16].

Rolul important al activării SRAA în dezvoltarea hipertrofiei VS și a fibrozei a fost reflectat în mai multe studii clinice. În studiul de lungă durată HOPE, administrarea ramiprilului a redus masa miocardului și volumul VS, a micșorat mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la populația cu un risc cardiovascular înalt [15].

Astfel, rezultatele studiilor clinice au contribuit la includerea IECA în ghidurile medicale privind tratamentul HTA, insuficienței cardiace, al infarctului miocardic, al diabetului zaharat și bolii renale cronice în scopul reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare.

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II) reprezintă o clasă de agenți antihipertensivi, eficientă și bine tolerată. Activarea receptorilor AT1 determină vasoconstricție, stimulează eliberarea de catecolamine și hormon antidiuretic, promovează creșterea vasculară și hipertrofia miocardică. ARA II antagonizează toate aceste efecte prin blocarea receptorilor AT1, administrarea lor fiind urmată de relaxarea musculaturii netede vasculare, creșterea excreției de sare, reducerea hipertrofiei celulare. Blocada selectivă a receptorilor AT1 determină și o creștere compensatorie a nivelurilor de angiotensină II, stimularea subtipurii de receptori AT2. Ulterior mediază efectele antiproliferative la nivelul cordului și musculaturii netede vasculare și produce vasodilație pe calea bradikininei și oxidului nitric [17].

În prezent se consideră că ARA II (sartanii) au eficiență asemănătoare cu a IECA în controlul valorilor tensionale. Studiile realizate până la ora actuală au demonstrat, în marea majoritate a cazurilor, non-inferioritatea ARA II în raport cu IECA și, în mod special, ameliorarea prognosticului post-infarct de miocard, în ICC sau la pacienții cu risc cardiovascular înalt. Unele evaluări experimentale și studii clinice pledează pentru o superioritate a medicației ARA II față de IECA în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale sau neuroprotecție în ischemia cerebrală acută. De asemenea, studiile clinice recente susțin eficiența sporită a ARA II versus IECA sau alte clase de antihipertensive în reducerea riscului de boală Alzheimer sau de demență [18].

Efectele de scădere a TA ale sartanilor și IEC II, de reducere a morbidității și mortalității cardiovasculare, în comparație cu alți agenți hipotensivi, au fost demonstrate în numeroase studii clinice.

ONTARGET a fost primul trial, efectuat pe un lot de 23 400 de pacienți cu risc cardiovascular înalt, care a demonstrat că telmisartanul este la fel de eficient ca și ramiprilul, considerat a fi standardul de aur, cu privire la reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Telmisartanul și ramiprilul au determinat reduceri similare ale TA [19].

În studiul SCOPE, efectuat la pacienții cu vârste \geq de 70 de ani cu HTA ușoară sau moderată, s-a demonstrat o scădere mai pronunțată a TA la pacienții care au administrat candesartan versus control, cu mențiunea că pacienții din acest lot

au administrat ca preparat antihipertensiv fie un diuretic, fie un blocant al canalelor de calciu sau un β -blocant [20].

Efectul de scădere a valorilor TA al sartanilor, ca și efect de clasă, este similar cu al celorlalți agenți antihipertensivi. Există însă și diferențe între reprezentanții ARA II. Studiile comparative între diferiți ARA II au demonstrat că losartanul ar putea avea o eficacitate antihipertensivă inferioară comparativ cu ceilalți sartani. Acest fapt s-ar datora unei afinități mai reduse față de receptorul AT1. Candesartanul și olmesartanul au cea mai mare afinitate pentru receptorul AT1, urmați de irbesartan și eprosartan [21].

Inhibitori ai receptorilor de aldosteron

Rolul aldosteronului în dezvoltarea HTA este demonstrat în multiple studii experimentale.

Acest hormon induce pierderea de K și Mg, reținerea hidrosalină și crește sinteza catecolaminelor. În studiul experimental, Ji, Largogh și colab., au demonstrat dependența de doză în efectele catecolaminelor și aldosteronului în cazul mării de durată a valorilor TA. La administrarea i/v a Ag II s-a documentat creșterea nivelului aldosteronului și sodiului plasmatic, ceea ce a dus la dezvoltarea HTA. Astfel, putem concludiona că HTA, provocată de creșterea aldosteronului, duce la majorarea valorilor TA care cedează greu corecției, atât din cauza mecanismelor reglatoare a TA, cât și în urma implicării medicamentoase. Efectul nefast al excesului de aldosteron se manifestă prin modificarea patului vascular, hipertrofia ventriculului stâng și hiperplazia bilaterală a suprarenalelor.

În studiul EPHEUS, au fost incluși 6642 de pacienți cu HTA și HVS severă, care au suportat infarct miocardic. Pacienții cuprinși în lotul de bază au administrat β -blocante, IECA, diuretice. Lotul II suplimentar – Eplerenon. Rezultatele obținute au demonstrat că mortalitatea generală a pacienților care au beneficiat de terapia antihipertensivă standard a constituit 16,7%, persoanele care au administrat și eplerenon – 12,4%. Astfel, utilizarea Eplerenonului a asigurat îmbunătățirea indicelui de supraviețuire a acestei categorii de pacienți cu 15% [8].

Câteva studii au confirmat efectul organoprotector al eplerenonului în HTA. Acest remediu a indus o regresie semnificativă a hipertrofiei ventriculului stâng, îndeosebi fiind asociat cu IEA II.

Epstein și colab. au menționat un efect benefic nefroprotector la pacienții cu HTA și diabet zaharat tip II. Terapia cu Eplerenon în doza de 200 mg/24 de ore a avut drept consecință reducerea proteinuriei cu 62% versus 45% Enalapril în doză de 40 mg/24 de ore. În același timp, combinația Enalapril 10 mg/24 de ore și Eplerenon 200 mg/zi a redus proteinuria cu 74% [22].

Se știe că spironolactona, de sine stătător și în combinație cu IEC, normalizează disfuncția endotelială. Incidența celei mai frecvente reacții adverse, atât a spironolactonei, cât și a eplerenonei – hiperkaliemia, este similară.

Eplerenonul se recomandă în tratamentul HTA în calitate de monoterapie sau în combinație cu alte preparate antihipertensive pentru ameliorarea prognozei cardiovasculare la

pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și postinfarct miocardic. Spironolactona se indică în hiperaldosteronismul primar, ciroză, sindrom nefrotic, HTA esențială, hipokaliemie.

Conform unui studiu publicat în 2010 s-a constatat că spironolactona a redus semnificativ mai mult TA decât un diuretic tiazidic independent de nivelul de aldosteron.

În stadiul experimental de studiere se află o nouă clasă de preparate – blocanții aldosteron-sintetazei. Se presupune că ei vor bloca efectul tisular al aldosteronului. Datele experimentale arată efectele organoprotectoare (cardiovasculare) în urma acțiunii blocanților aldosteron – sintetazei.

Concluzii

SRAA este implicat în progresia insuficienței cardiace, a HTA și a bolii renale, efecte mediate prin legarea Ang II de receptorii tip AT1. SRAA are un rol decisiv în producerea HTA. Ang II și aldosteronul sunt mediatorii principali ai acestui sistem hormonal. Activitatea lor este intensă în organele țintă, unde promovează disfuncție endotelială, vasoconstricție, hipertrofie, fibroză.

Medicația activă asupra SRAA vizează blocarea principalilor săi efectori. IECA, ARA II, inhibitorii receptorilor de aldosteron s-au prezentat a fi clase terapeutice eficiente în micșorarea TA. Aceste remedii asigură ameliorarea prognosticului într-o serie de condiții patologice caracterizate de activarea în exces a SRAA: hipertrofia ventriculară stângă, nefropatia diabetică, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă.

Bibliografie

1. Steckelings UM, Unger Th. The renin-angiotensin-aldosterone system. In: Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Informa Healthcare. 2008.
2. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone blockade. *J Hypertens.* 2005;23(suppl): S9-S17.
3. Schmedder RE, Hilger KF. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369:1208-1219.
4. Donogue M, Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9.
5. Scheffe JH, Menk M. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/ prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zing finger protein. *Circ Res.* 2006;99:1355-66.
6. Levy B. Can Angiotensin II Type 2 Receptors Have Deleterious Effects in Cardiovascular Disease? Implications for Therapeutic Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Circulation.* 2004;109:8-13.
7. Toth P. Pleiotropic Effects of Angiotensin Receptor Blockers: Addressing Comorbidities by Optimizing Hypertension Therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:42-51.
8. Pitt B, Remme WJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N.Engl. J. Med.* 2003;348:1309-1321.
9. Mehta PK, Griendling K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2007;292:C82-C97.
10. Wu L, Iwai M. Role of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation induced vascular injury. *Circulation.* 2008;117:2716-2721.
11. Parthasarathy HK, Alhashmi K. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J Hypertens.* 2010;28:170-177.
12. Dicipinigitis PV. Angiotensin – converting enzyme inhibitor induced

- cough: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:169S-173S.
13. Law MR, Morris JK. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
 14. Sciarretta S, Ferruci A. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20:784-791.
 15. Henry L, Elliot. Focus on Ontarget results. *Journal of Hypertension*. 2009;27(suppl.2):S8-S10.
 16. Brilla CG, Funck RC. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102:1388-1393.
 17. Hernandez- Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(Suppl. 1):S93-S99.
 18. Boutitie F, Oprisiu R. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive rugs affect the risk of stroke? *J. Hypertens*. 2007;25:1543-1553.
 19. Yusuf S. ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl J Med*. 2008;358:1547.
 20. Lithell H, Hansson L. The SCOPE Study Group. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
 21. Makani HJ, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*. 2010;28:252.
 22. Epstein M, Buckalew V. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril and eplerenon/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2002;15:24A.

Celioscopic splenectomy

V. Godoroja

Department of Hematology and Oncology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 Laboratory of Gastropulmonology, Department of Gastric Surgery, Institute of Oncology
 30, N. Testemitanu Street, Chisinau, MD-2025, Republic of Moldova

Corresponding author: v_godoroja@mail.ru
 Manuscript received May 04, 2011; revised January 31, 2012

Abstract

Celioscopic splenectomy is the surgical method of laparoscopic extirpation of the spleen. The main objective is the extirpation of the spleen, absolute vital indications (blood pathologies). Myeloproliferative syndromes associated with advanced-stage blood coagulation disorders are also contraindications for laparoscopic splenectomy. Celioscopic splenectomy offers as advantages: simple postoperative evolution, rapid resumption of intestinal transit, decreasing of abdominal wall complications, pulmonary and infectious diseases, reduced hospitalization, and a more rapid socio-professional reintegration. Uncontrollable coagulopathy is an absolute contraindication because the risk of bleeding during vascular dissection is higher in the laparoscopic approach. The most important intraoperative complication is bleeding. The conversion rate is 8.5-40%, due to the large size of the spleen and intraoperative bleeding.

Key words: celioscopic splenectomy, myeloproliferative syndromes, spleen.

Лапароскопическая спленэктомия

Лапароскопическая спленэктомия является хирургическим методом удаления селезенки лапароскопическим путем. Основной целью является удаление селезенки по весьма жизненным показаниям (заболевания крови). Предоставляются такие преимущества, как быстрое возобновление кишечного транзита, отсутствие осложнений брюшной стенки и легочных инфекционных заболеваний, более быстрая социально-профессиональная реинтеграция. Неконтролируемая коагулопатия является абсолютным противопоказанием для лапароскопии, так как риск кровотечения во время операции выше при лапароскопическом подходе. Миелолипролиферативные синдромы, связанные с нарушениями свертывания крови, также являются противопоказанием для лапароскопической спленэктомии. Наиболее опасным интраоперационным осложнением является кровотечение. Процент конверсий составляет от 8,5% до 40% из-за больших размеров селезенки и интраоперационного кровотечения.

Ключевые слова: лапароскопическая спленэктомия, миелолипролиферативные синдромы, селезенка.

Introduction

Celioscopic surgery is part of the third and final revolution in the second half of the last century, following the emergence of open – heart surgery and organ transplantation [2, 4, 6, 7, 10, 11]. Although new in its development, the discipline is characterized by a long evolution.

Laparoscopy had its beginnings in 1901 in two different parts of the world; , independently of each other, a German

surgeon Georg Kelling (Dresden) and a Russian gynecologist, Oskarovich Dimitri Ott, managed to achieve the first “views” into the abdominal cavity, without resorting to abdominal incision [1, 4, 2, 6, 10, 16, 17, 20]. Kelling has called this investigation Koeliscopy (from the Greek “koilia’ – womb). For the visualization of the abdominal cavity organs, he used a cystoscope; his first patient was a dog. It is interesting to note that he introduced air into the peritoneal cavity to set