

# Nadreaktywność oskrzeli u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym leczonych inhibitorem konwertazy

## Bronchial Hyperreactivity in Patients with Essential Hypertension Treated with Angiotensin Converting Enzyme Blockers

### Summary

**Background** The aim of the paper was to assess the incidence and intensity of the bronchial hyperreactivity in patients suffering from mild and moderate essential arterial hypertension treated with enalapril.

**Material and methods** 34 patients both sexes aged 27–63 years (mean 48) treated twice daily with 20–40 mg of enalapril (mean dose 20,6 mg) were studied for 12 weeks. To investigate the influence of the medication on cough and bronchial hyperreactivity (BHR) appearance the bronchial challenge test with histamine was performed before and after the first dosing day, after first 4 weeks and 12 weeks of treatment. The blood pressure was measured by routine method before each pulmonary procedure after 15 minute resting conditions.

**Results** During the time of investigation the blood pressure was reduced significantly from average 155,2/100,2 mm Hg before treatment and reached the normal value (mean 132,2/82,4 mm Hg) after 12 week medication. In the beginning of the observation 12/34 (35%) patients

had confirmed BHR, after 12 weeks of observation the number increased to 14. The cough was present in 9/34 patients, three of them had to stop the medication due to cough intensity. Patients which had to stop the medication appertained to the group of high and moderate levels of bronchial hyperreactivity. The number of patients with obstructive pattern in pulmonary function changed from 3 to 5 during the 12 weeks observation period.

**Conclusions** It was noticed the bronchial hyperreactivity in one-third of tested patients. The tendency to increase in bronchial reactivity in patients with blood hypertension treated with angiotensin converting enzyme blockers was observed. Dry paroxysmal cough was present only in patients with increased bronchial hyperreactivity before introduction of angiotensin converting enzyme blockers.

**key words:** bronchial hyperreactivity, ACE blockers, cough

*Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 4, pages 269–275.*

### Wstęp

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE — *angiotensin-converting enzyme*) obecnie zalicza się do jednej

z najczęściej stosowanych grup leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, które charakteryzują się dwoma podstawowymi mechanizmami działania: angiotensynowym (osoczym — funkcjonującym w krwioobiegu i tkankowym, działającym miejscowo) oraz bradykininowym [1]. Angiotensynowy mechanizm działania tej grupy leków polega na zahamowaniu aktywności enzymu konwertującego, przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II przy zwiększeniu aktywności reninowej osocza i zmniejszeniu stężenia krążącej angiotensyny II. Inhibitory ACE ha-

Adres do korespondencji: dr med. Ryszard Malinowski  
Samodzielna Pracownia Fizjopatologii Oddychania  
Instytutu Kardiologii w Warszawie  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
tel.: (022) 815–30–11 wew. 195

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

mują też aktywność enzymu konwertującego w różnych tkankach i narządach, na przykład w sercu i ścianie naczyń. Bradykininowy mechanizm działania leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi polega na — poprzez hamowanie kinazy — zahamowaniu degradacji bradykininy, tym samym prowadząc do jej uczynienia. Bradykinina jest związkiem silnie rozszerzającym naczynia w różnych obszarach i dodatkowo pobudza wytwarzanie prostaglandyn [2, 3].

W hipotensyjnym działaniu inhibitorów ACE główną rolę odgrywa zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, jednak nie można wykluczyć innych, dodatkowych efektów działania tej grupy leków, najważniejsze z nich to: zmniejszenie wydzielania aldosteronu, co powoduje wzmożone wydalanie sodu i retencję potasu [4]; hamowanie pobudzenia układu adrenergicznego poprzez zmniejszenie uwalniania noradrenaliny z neuronów obwodowych [5]; zmniejszenie aktywności endogennej endoteliny poprzez ograniczenie jej wytwarzania w śródbłonku naczyń [6]; poprawę funkcji śródbłonka poprzez zwiększone wytwarzanie EDRF; wzrost wydzielania medullipiny-I przez komórki rdzenia nerki [7].

Działanie niepożądane, które może się pojawić przy terapii inhibitorami ACE to suchy kaszel, niekiedy uporczywy. Częstość takiego kaszlu jest różnie określana w piśmiennictwie i wynosi 3–22% [8–10]. Lacourciere stwierdzał kaszel nawet u 60% chorych leczonych lisinopilem [11]. Częściej objaw ten występuje u kobiet oraz osób po 65 roku życia [12, 13]. U około 5–10% chorych kaszel jest przyczyną odstawienia leku.

Mechanizm tego niepożądanego działania omawianej grupy leków nie został ostatecznie wyjaśniony. Najczęściej mówi się, że podwyższone stężenie niezmetylowanej bradykininy w przypadku blokowania konwertazy pobudza nerw błędny, a zwłaszcza jego bezmielinowe włókna C, powodując kaszel [14, 15]. Mniej rozpowszechniona teoria tłumaczy mechanizm zaburzeń miejscowym stanem zapalnym oskrzeli, wywołanym gromadzeniem się substancji P i prostaglandyny I [16–18]. Niektórzy autorzy uważają, że neurokinaza A jest przyczyną kaszlu (1), jeszcze inni podkreślają zależność częstości działań ubocznych od dawki inhibitora [19].

Napadowy, suchy kaszel może być klinicznym wyrazem nadreaktywności skurczowej oskrzeli. Reaktywność oskrzeli, czyli zmiana szerokości światła dróg oddechowych w odpowiedzi na różne bodźce, jest reakcją obronną organizmu. Osoby zdrowe również reagują na niektóre bodźce fizykochemiczne zwężeniem oskrzeli lub wzmożeniem wydzielania oskrzelowego. Natomiast nadmierna reakcja pojawiająca się po za-

działaniu bodźca „podprogowego” u osób zdrowych jest stanem nadreaktywności oskrzeli. Niekiedy osoby zdrowe mogą okresowo (np. po infekcyjnie) lub trwale (ok. 10% populacji) wykazywać zwiększoną reaktywność na podawane w inhalacji substancje drażniące oskrzela. Pełna ocena stopnia nasilenia i długości trwania tego zjawiska jest możliwa jedynie poprzez bezpośrednie i często powtarzane badania reaktywności skurczowej oskrzeli wobec nieswoistych (histamina, acetylocholina) czynników bronchokonstrykcyjnych [20].

Celem pracy jest ocena częstości i nasilenia zjawiska nadreaktywności oskrzeli u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne leczonych hipotensyjnie inhibitorem ACE (preparat Enap firmy KRKA).

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych u 34 osób obojga płci, w wieku 27–63 lat (śr.  $48 \pm 8$  lat), z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, rekrutowanych się z Poradni Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii. Do badań nie kwalifikowano osób z niestabilną chorobą wieńcową, przebyłym w okresie ostatniego roku zawałem serca lub udarem mózgu, niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny  $> 1,3$  mg%), nieprawidłowymi wynikami badań stężenia bilirubiny i aktywności transaminaz, leczonych  $\beta$ -adrenolitykiem, blokerami kanału wapniowego i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, podających w wywiadach schorzenia alergiczne (w tym atopową astmę oskrzelową), a także chorych z klinicznie rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i osób z przebytą infekcją wirusową w okresie 2 tygodni przed badaniem. Ponadto warunkiem udziału w badaniach było niepalenie tytoniu od co najmniej 5 lat.

Badanie trwało 12 tygodni. Kwalifikowano do niego chorych, u których stwierdzono wartości ciśnienia rozkurczowego nie niższe niż 95 mm Hg i nie wyższe niż 109 mm Hg przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (sfigmomanometr rtęciowy) uzyskane w czasie 2 wizyt lekarskich po 15-minutowym odpoczynku w odstępie 2 tygodni oraz w minimum 3 pomiarach domowych. Przez pierwszy miesiąc wszyscy pacjenci otrzymywali enalapril (preparat Enap KRKA) w dawce 20 mg dziennie w dwóch porcjach). W przypadku braku normalizacji wartości ciśnienia tętniczego ( $> 140/90$  mm Hg) po miesiącu leczenia dawkę podwajano.

Wizyty lekarskie odbywały się w dniu zażycia pierwszej dawki enalaprilu (10 mg), a następnie co 2 tygodnie, i obejmowały, poza rutynowym badaniem

lekarskim, 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego (mierzone je na prawym ramieniu) po 15-minutowym odpoczynku w odstępie 2 minut, częstości akcji serca i masy ciała. W dniu poprzedzającym pierwsze podanie leku, a także po pierwszej dawce leku (3 godziny od zażycia leku) oraz po 4 i 12 tygodniach podawania leku u każdego z pacjentów wykonywano badanie czynnościowe układu oddechowego za pomocą aparatu „Masterlab” firmy Jaeger, RFN. Badanie to obejmowało:

— podstawową spirometrię z oznaczeniem pojemności życiowej (VC — *vital capacity*), nasilonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub> — *forced expiratory volume*), odsetkowego stosunku FEV<sub>1</sub> do VC (FEV<sub>1</sub>%VC — próba Tiffeneau);

— wyznaczenie z krzywej przepływu-objętość wartości maksymalnego przepływu w 50% i 75% wydechanej pojemności życiowej (MEF<sub>50</sub> — *maximum expiratory flow 50*, MEF<sub>75</sub>);

— badanie pletyzmograficzne z oznaczeniem całkowitego oporu oskrzelowego (Raw) i torakalnej objętości gazu (TGV — *thoracic gas volume*).

Wyniki badań czynnościowych oddychania przedstawiono w postaci wartości odsetkowych normy według standardów ECCS (*European Community of Coal and Steel*) [21]. W zależności od stopnia upośledzenia mierzonych wskaźników drożności oskrzeli (FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50</sub>) zaburzenia określano jako niewielkie (60–75% wartości należnych) umiarkowane (45–60% wartości należnych) oraz ciężkie (poniżej 45% wartości należnych). Wzrost oporu oskrzelowego w granicach 0,3–0,5 kPa/l × s<sup>-1</sup> interpretowano jako niewielki, w granicach 0,5–0,8 kPa/l × s<sup>-1</sup> jako umiarkowany, i powyżej 0,8 kPa/l × s<sup>-1</sup> jako wysoki.

Badanie nadreaktywności skurczowej oskrzeli wykonywano za pomocą przystawki APS do aparatu Masterlab. Jako nieswoistego środka prowokacyjnego użyto 0,1% aerozolu histaminy (Polfa). Reakcję oskrzeli oceniano poprzez pomiar oporu całkowitego oskrzeli. Za wynik dodatni uznano wzrost oporu o 30% w porównaniu z wartościami po podaniu PBS (zbuforowanego roztworu soli fizjologicznej). Badanie prowokacyjne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym dniu, oraz po 4 i 12 tygodniach podawania enalaprilu (Enap firmy KRKA).

Do oceny statystycznej uzyskanych wyników zastosowano pakiet Statgraphics 4,0. Znamienność różnic oceniano na poziomie 95%. Wartości średnie poszczególnych wskaźników czynnościowych oddychania (FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50</sub>, Raw) porównano, wykorzystując test t-Studenta dla prób powiązanych i niepowiązanych. Do zbadania współzależności między cechami w analizowanych grupach chorych zastosowano test  $\chi^2$ .

Oceniając stopień nasilenia nadreaktywności skurczowej oskrzeli, posługiwano się skalą zależną od podanej w inhalacji dawki histaminy potrzebnej do uzyskania istotnego wzrostu oporu oskrzelowego. Przy dawce powyżej 2,0 mg reaktywność oskrzeli uznawano za prawidłową. Dawki w granicach 0,75–2,0 mg charakteryzowały nadreaktywność małą, 0,125–0,25 mg umiarkowaną, a 0,25–0,75 mg niewielką. Jeżeli do uzyskania istotnego wzrostu oporu oskrzelowego potrzebowano dawki histaminy mniejszej niż 0,125 mg nadreaktywność oskrzeli klasyfikowano jako wysoką. Istotność zróżnicowania oznaczano na poziomie  $p < 0,05$ .

Przed rozpoczęciem badania projekt zaakceptowała Komisja Etyczna Instytutu Kardiologii, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w próbie. Praca została wykonana w ramach grantu Komitetu Badań Naukowych (4P05B16508).

## Wyniki

W tabeli I przedstawiono szczegółową charakterystykę badanej grupy. Spośród 34 chorych zakwalifikowanych do badania, zgodnie z protokołem, badanie zakończyło 31 osób. Troje pacjentów wyłączone z powodu nasilenia kaszlu, który zmusił lekarza do zaprzestania leczenia enalaprilem.

Tabela II przedstawia wartości średnie ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego, w pierwszym dniu leczenia oraz po 4 i 12 tygodniach podawania enalaprilu. Istotnie statystycznie obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zanotowano zarówno po 4, jak i 12 tygodniach leczenia.

Wyniki badań czynnościowych oddychania w badanej grupie przed leczeniem i w trakcie obserwacji ilustruje tabela III.

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy  
**Table I.** Characteristics of the studied group

Liczebność	34
Płeć K/M	11/23
Wiek (lata)	27–63 (śr. 48)
Czas od rozpoznania nadciśnienia (lata)	6,2 ± 5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,6
Dawka dzienna enalaprilu (ENAP firmy KRKA)	10–40 mg (śr. 20,6)
Średnia wartość ciśnienia tętniczego — przed leczeniem [mm Hg]	155,2/102,1

**Tabela II.** Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (metoda standardowa) u pacjentów leczonych enalaprilem w różnych okresach badania w [mm Hg]**Table II.** Mean values of systolic and diastolic blood pressure (standard method) in different periods of the study in group treated by enalapril [mmHg]

Okres leczenia	0	1. dzień	4. tydzień	12. tydzień
Ciśnienie skurczowe	155,2 ± 10,4	149,3 ± 8,1*	139,2 ± 1,2**	132,2 ± 2,4**
Ciśnienie rozkurczowe	100,2 ± 2,8	98,4 ± 2,3*	86,5 ± 2,6**	82,4 ± 4,8**

\*p &lt; 0,001 w porównaniu z okresem 0, \*\*p &lt; 0,0001 w porównaniu z okresem 0

**Tabela III.** Rodzaje zaburzeń czynnościowych oddychania u badanych pacjentów**Table III.** Types of pulmonary function disturbances in analysed patients

Typ zmian czynnościowych	Przed leczeniem [liczba chorych (% całości)]	Podczas leczenia [liczba chorych (% całości)]		
		1. dzień	4. tydzień	12. tydzień
Obturacyja	4 (11,8%)	3 (8,8%)	5 (15,1%)	5 (16,1%)
Nadreaktywność	12 (35,3%)	8 (23,5%)	10 (27,3%)	14 (35,5%)
Stan prawidłowy	18 (52,9%)	23 (67,7%)	19 (57,6%)	15 (48,4%)
Leczenie przerwane przed końcem obserwacji z powodu kaszlu	0	0	1 (2,9%)	3 (8,8%)
Razem	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)

Brak znamienności statystycznej (p &gt; 0,05)

**Tabela IV.** Nadreaktywność skurczową oskrzeli w badanej grupie**Table IV.** Bronchial hyperreactivity in analysed group

Nadreaktywność oskrzeli	Przed leczeniem (n)	Podczas leczenia (n)		
		1. dzień	4. tydzień	12. tydzień
Mała	2	1	0	1
Niewielka	3	1	1	2
Średnia	3	2	4	4
Duża	4	4	5	7
Ogółem	12 (35,3%)	8 (23,5%)	10 (29,4%)	14 (41,2%)

Brak znamienności statystycznej (p &gt; 0,05), n — liczba pacjentów

W tabeli III przedstawiono średnie wartości wskaźników drożności oskrzeli, zarówno przed podaniem enalaprilu, jak i w okresie leczenia. Przed leczeniem u 4 pacjentów w badaniu spirometrycznym ujawniono niewielkie kliniczne objawy obturacji, których wcześniej nie stwierdzono. Kontrolne badanie spirometryczne przeprowadzone w dniu następnym, po podaniu pierwszej dawki leku wykazało objawy obturacji tylko u 3 spośród tych 4 pacjentów. Objawy obturacji po miesiącu przyjmowania leku obserwowano u 5 chorych. Po 12-tygodniowym leczeniu obturację stwierdzano nadal u 5 badanych.

W tabeli IV zawarto ocenę stopnia nadreaktywności oskrzeli u badanych pacjentów. Przed leczeniem enalaprilem nadreaktywność oskrzeli stwierdzono u 12 pacjentów: u 4 osób — dużą, u 3 — średnią, u 3 — niewielką i u 2 — małą. Podczas obserwacji liczba osób z nadreaktywnością zwiększyła się do 14, u 3 osób przerwano leczenie farmakologiczne ze względu na wystąpienie silnego kaszlu. U tych pacjentów stwierdzano dużego stopnia nadreaktywność skurczową oskrzeli. Po 12-tygodniowym leczeniu liczba pacjentów z nadreaktywnością skurczową oskrzeli dużego stopnia zwiększyła się do 7 osób.

**Tabela V.** Średnie wartości wskaźników drożności oskrzeli w grupie chorych nie zakwalifikowanych od badania nadreaktywności skurczowej oskrzeli z powodu obturacji**Tabela V.** Mean values of bronchial patency indexes in patients with obstruction excluded from bronchial hyperreactivity test

	Liczba chorych	FEV <sub>1</sub> (% normy)	MEF <sub>50</sub> (% normy)	Raw [kPa/l/s]
Przed leczeniem	4	94,5 ± 13,8	67,7 ± 2,1	2,7 ± 0,52
1. dzień leczenia	3	87,8 ± 7,4	61,8 ± 3,7	2,9 ± 0,41
4. tydzień leczenia	5	91,7 ± 11,7	72,8 ± 19,8	3,2 ± 0,67
12. tydzień leczenia	5	90,0 ± 11,4	74,3 ± 13,0	3,26 ± 0,97

Brak znamienności statystycznej ( $p > 0,05$ )

Byli to pacjenci ze stwierdzoną nadreaktywnością przed leczeniem.

Tabela V ilustruje wartości podstawowych wskaźników drożności oskrzeli u badanych osób ze stwierdzoną obturacją. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono obturację w trakcie prowadzonej obserwacji była ona niewielkiego stopnia.

## Dyskusja

W omawianym badaniu prześlędzono występowanie i nasilenie nadreaktywności oskrzeli u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przed i po zastosowaniu leczenia enalaprilem (preparat firmy KRKA). Uzyskane wyniki wskazują, że pomimo zastosowania określonych kryteriów wykluczenia z badania około 35% pacjentów wykazywało cechy nadreaktywności skurczowej oskrzeli. Prezentowane wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w piśmiennictwie. W krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych częstość nadreaktywności oskrzeli oceniono na 3,4 — 48% populacji. Na przykład w Cambridge (Wielka Brytania) w 27,6% badanej populacji stwierdzono wzrost reaktywności oskrzeli w próbie inhalacyjnej z metacholiną, podobne zjawisko opisywano jedynie u 3,4% populacji Galdacao (Hiszpania). W Stanach Zjednoczonych częstość nadreaktywności oskrzeli oceniono na 18% [22]. W badanej przez autorów grupie połowa chorych ze stwierdzonym wzrostem reaktywności oskrzeli miała nadreaktywność zakwalifikowaną jako średniego lub dużego stopnia. Podczas 3-miesięcznego leczenia enalaprilem liczba osób z nadreaktywnością skurczową oskrzeli nie zmieniła się istotnie (wzrosła z 12 do 13). Natomiast zmienił się stopień stwierdzanej uprzednio nadreaktywności z małego lub niewielkiego do średniego lub dużego. U około 26% chorych w okresie leczenia farmakolo-

gicznego wystąpił suchy, napadowy kaszel. Kaszel ten pojawił się tylko u osób ze stwierdzoną nadreaktywnością przed włączeniem leczenia enalaprilem, przeważnie z nadreaktywnością średniego lub dużego stopnia. Towarzyszył mu niewielki (nieistotny statystycznie) wzrost nadreaktywności skurczowej oskrzeli. U 3 chorych (9%) kaszel był tak nasilony, że spowodował konieczność przerwania leczenia enalaprilem. Wszystkie osoby, u których kaszel był przyczyną odstawienia leku, należały do grupy chorych z dużą nadreaktywnością skurczową oskrzeli zarówno przed leczeniem, jak i w dniu pierwszego zastosowania leku. Podobne wyniki opisuje Anderson, który kaszel wiąże z nasileniem stopnia nadreaktywności skurczowej oskrzeli u chorych leczonych inhibitorami ACE [14].

Przed rozpoczęciem leczenia enalaprilem u około 11% pacjentów stwierdzano niewielkiego stopnia obturację w badaniu spirometrycznym. W okresie 12-tygodniowego leczenia tym lekiem liczba chorych ze stwierdzoną obturacją w porównaniu z okresem sprzed leczenia nie zmieniła się. Częstość obturacji w grupie pacjentów z nadciśnieniem leczonych omawianą grupą leków Wood określił na 5,6%, czyli 2-krotnie mniej niż w prezentowanej przez autorów grupie chorych [27].

Częstość kaszlu (ok. 26%) w okresie leczenia enalaprilem stwierdzona w niniejszej pracy jest podobna do wyników zaprezentowanych przez Goldberga, który określił ją na około 25% [23]. Andrykowski natomiast stwierdził występowanie kaszlu tylko u 18% chorych leczonych enalaprilem z powodu nadciśnienia tętniczego, a więc u mniejszego odsetka leczonych [8], zaś Saruta w grupie 489 chorych stwierdził jego występowanie w istotnie większym stopniu, bo aż u 38,6% badanych leczonych hipotensyjnie enalaprilem [24]. Dane z piśmiennictwa wykazują, że kaszel pojawia się najczęściej w końcu pierwszego miesiąca leczenia [11, 12, 16]. W przedstawianym bada-

niu wykazano podobne zjawisko. Ponadto kaszel pojawia się częściej u chorych ze skłonnością do występowania tego objawu [27]. Podanie inhibitora ACE około 3-krotnie zwiększa możliwość pojawienia się kaszlu [28]. Stosowanie inhibitora ACE w schorzeniach innych niż naciśnienie tętnicze, jak niewydolność serca, jest obciążone większym ryzykiem pojawienia się kaszlu. Stopień i częstość przedstawionych wyżej działań niepożądanych inhibitora ACE może też zależeć od preparatu inhibitora ACE [28–30]. Zastosowanie nowszych preparatów (imidopril, lisinopril) z reguły zmniejsza częstość omawianych wyżej objawów ubocznych [29, 32]. Ponadto zbliżony efekt terapeutyczny można uzyskać przy zastosowaniu preparatów z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, na przykład losartanu. Ta grupa leków jest znacznie lepiej tolerowana przez chorych oraz rzadziej występują w czasie leczenia tymi preparatami opisywane powyżej działania niepożądane [23, 32].

## Wnioski

1. U 1/3 chorych z naciśnieniem pierwotnym łagodnym i umiarkowanym stwierdza się nadreaktywność skurczową oskrzeli.

2. U tych pacjentów, w toku leczenia hipotensyjnego enalaprilem obserwowano tendencję do nasilania stopnia nadreaktywności skurczowej oskrzeli.

3. Suchy, napadowy kaszel w trakcie leczenia hipotensyjnego enalaprilem wystąpił jedynie u osób ze stwierdzoną nadreaktywnością oskrzeli w czasie przed podaniem preparatu.

niczego wykonywano metodą standardową (sfigmomanometrem rtęciowym), przed każdym badaniem czynnościowym oddychania po 15-minutowym odpoczynku. **Wyniki** Wartości ciśnienia tętniczego obniżyły się istotnie statystycznie z wartości średnio 155,2/100,2 mm Hg przed leczeniem do 132,2/82,4 mm Hg po 12-tygodniowym leczeniu przy zastosowaniu średniej dawki dobowej enalaprilu 20,6 mg. Jeden dzień przed wdrożeniem leczenia enalaprilem nadreaktywność oskrzeli o różnym stopniu nasilenia stwierdzono u 12 (35%) osób, a obturację niewielkiego stopnia bez klinicznej manifestacji objawów u 4 chorych (11%). Po 12 tygodniach leczenia enalaprilem liczba osób z nadreaktywnością zwiększyła się do 14, zaś z obturacją — do 5. Badanie zakończyło 31 pacjentów. U trojga przerwano leczenie ze względu na wystąpienie kaszlu o dużym nasileniu: u jednego — po 4 tygodniach zażywania leku, a u dwóch — po 10 tygodniach leczenia. U tych osób stwierdzono nadreaktywność oskrzeli dużego stopnia zarówno przed podaniem leku, jak i w badaniu poprzedzającym jego odstawienie. Pojawienie się kaszlu stwierdzono u 9 chorych (26,5%). U tych osób stwierdzono nadreaktywność skurczową oskrzeli średniego bądź dużego stopnia.

**Wnioski** U 1/3 chorych z naciśnieniem pierwotnym łagodnym i umiarkowanym stwierdza się nadreaktywność skurczową oskrzeli. U tych pacjentów, w toku leczenia hipotensyjnego enalaprilem obserwowano tendencję do nasilania stopnia nadreaktywności skurczowej oskrzeli. Suchy, napadowy kaszel w trakcie leczenia hipotensyjnego enalaprilem wystąpił jedynie u osób ze stwierdzoną nadreaktywnością oskrzeli w okresie przed podaniem preparatu.

**słowa kluczowe:** nadreaktywność oskrzeli, inhibitory ACE, kaszel

*Naciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 4, strony 269–275.*

## Streszczenie

**Wstęp** Celem pracy jest ocena częstości oraz stopnia nasilenia nadreaktywności skurczowej oskrzeli u chorych z łagodnym i umiarkowanym naciśnieniem tętniczym pierwotnym leczonych enalaprilem.

**Materiał i metody** Zbadano 34 pacjentów Poradni Kliniki Naciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie, obojga płci, w wieku 27–63 lat (śr. 48 ± 8) leczonych enalaprilem w dawce 20–40 mg na dobę (śr. 20,6 mg), podawanej w 2. porcjach dziennie. Badanie trwało 12 tygodni. Przed wdrożeniem leczenia enalaprilem, po pierwszej 10-miligramowej dawce leku oraz po 4 i 12 tygodniu leczenia, po 3 godzinach od zażycia porannej porcji leku wykonywano badania czynnościowe oddychania i reaktywności skurczowej oskrzeli w próbie histaminowej. Pomiar ciśnienia tę-

## Piśmiennictwo

- Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Naciśnienie tętnicze. Wydawnictwo Medycyny Praktycznej, Kraków 2000.
- Linz W., Wiemer G., Gohlke P.: Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 1995, 47, 24–44.
- Brown M.J.: Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the vasopressor and prostacyclin responses to bradykinin. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1996, 279, 703–712.
- Gavras H., Gavras I., Textor S. i wsp.: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone in essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977, 46, 220–226.
- Giannattasio C., Cattaneo B.M., Omboni S. i wsp.: Sympathomoderating influence of benazepril in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1992, 10, 373–378.

6. Brunner F., Kukovetz W.R.: Postischemic antiarrhythmic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1996, 94, 1752–1761.
7. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaye C. i wsp.: Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996, 94, 258–265.
8. Andrykowski G., Bała T., Gajewska B. i wsp.: Objawy niepożądane podczas przewlekłego leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny. *Probl. Terapii Monit.* 1994, 5, 12.
9. Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego. Giec L., Herman Z.S. red. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
10. Inhibitory konwertazy angiotensyny. Opie L.H. red. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995.
11. Lacourciere Y.: The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. *Telmisartan cough Study Group. Int. J. Clin. Pract.* 1999, 53, 99–103.
12. Efstratopoulos A.D., Meikopoulos M., Voyaki S.: Frequency of cough during therapy with ACE inhibitors in Greek hypertensives. *J. Hum. Hyperts.* 1993, 7, 607–609.
13. Moore N. i wsp.: The French pharmacovigilance database system. *Therapie* 1995, 50, 557–562.
14. Andersson R.G., Persson K.: ACE inhibitors and their influence on inflammation bronchial reactivity and cough. *Eur. Heart. J.* 1994, supl. C, 52–56.
15. Ito K. i wsp.: Toxicodynamic analysis of cough and inflammatory reactions by angiotensin converting enzyme inhibitors in guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 275, 920–925.
16. Karlberg B.E.: Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 1993, 11 (3), supl., 49–52.
17. Semple P.F.: Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J. Hypertens.* 1995, 13 (3), (supl.), 17–21.
18. Tomaki M. i wsp.: Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor induced cough and substance P. *Thorax.* 1996, 51, 199–201.
19. Leki hamujące enzym przekształcający angiotensynę. Działanie i zastosowanie kliniczne. Adamska-Dyniewska H. red. *Tow. Ter. Monit.*, Łódź 1996.
20. Fireman P., Slavin R.G. red. *Atlas of Allergies.* Wyd. II. Mosby-Wolfe, Londyn 1996.
21. Quanjer Ph.H. i wsp.: Standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows, 1993 update. *Eur. Resp. J.* 1993, 16, 14–40.
22. Chinn S., Sunyer J.: Bronchial hyperresponsiveness. W: “Respiratory Epidemiology in Europe”. Annesi-Maesano I., Gulsvik A., Viegi G. red. *European Respiratory Society Journals Ltd*, 2000.
23. Goldberg A., Dunlay M., Sweet C. i wsp.: Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995, 75, 793.
24. Puolijoki H., Rekiaro M., Cleland J.G.F.: Lack of effect of Nedocromil sodium in ACE-inhibitor-induced cough. *Lancet* 1995, 345 (8946), 394–395.
25. Yesil S. i wsp.: ACE inhibitors and cough. *Angiology* 1994, 45, 805–808.
26. Hargreaves M.R., Benson M.K.: Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Lancet* 1995, 345 (8941), 13–16.
27. Wood R.: Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995, 39, 265–270.
28. Visser L.E. i wsp.: Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: A population-based case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 1995, 48, 851–857.
29. Johnson B.F. i wsp.: A multicenter comparison of adverse reaction profiles of isradipine and enalapril at equipotent doses in patients with essential hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 1995, 35, 484–492.
30. Murata T. i wsp.: Difference among angiotensin converting enzyme inhibitors in potentiating effects on bradykinin induced microvascular leakage in guinea-pig airways. *Jpn. J. Pharmacol.* 1995, 69, 111–118.
31. Saruta T. i wsp.: Difference in the incidence of cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparative study using imidapril hydrochloride and enalapril maleate. *Hypertens. Res.* 1999, 22, 197–202.
32. Pylypchuk G.B.: ACE inhibitor — versus angiotensin II blocker induced cough and angioedema. *Ann. Pharmacother.* 1998, 32, 1060–1066.

## Errata

Redakcja „Nadciśnienia Tętniczego” przeprasza za błędy, które pojawiły się w artykule Stefana Rywika pt. „Ocena ryzyka u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym” zamieszczonym w 2. numerze kwartalnika (Nadciśnienie Tętnicze 2001; t. 5, nr 2, strony 75–82).

Na stronie 75 (prawa kolumna, 12. wers od dołu) tekst rozpoczynający się od słów „Wyniki 12-letniej analizy (...)”, a kończący się na stronie 76 (lewa kolumna, 7. wers od góry) słowami „(...) wymienionych wyżej czynników ryzyka (ryc. 2)” powinien brzmieć:

„Wyniki przeprowadzonej analizy danych programu Pol-MONICA Warszawa wskazują, że jeśli w okresie 12-letniej obserwacji odległej ryzyko zgonu osoby z nadciśnieniem tętniczym (bez innych czynników ryzyka) jest 3-krotnie wyższe u mężczyzn i 2-krotnie wyższe u kobiet w porównaniu z osobami bez nadciśnienia (i bez innych czynników ryzyka), to przy współlistnieniu z nadciśnieniem 6 innych czynników ryzyka (stężenie cholesterolu całkowitego/cholesterolu frakcji HDL > 50, stężenie triglicerydów > 200 mg/dl, palenie tytoniu, BMI > 30,0, obecne objawy choroby niedokrwiennej serca i dodatni wywiad rodzinny dotyczący chorób układu krążenia) ryzyko zgonu tych osób wzrasta odpowiednio 14- i 15-krotnie w odniesieniu do osób bez nadciśnienia i bez żadnego z tych czynników ryzyka. Jeżeli chodzi o zgon spowodowany chorobami układu krążenia, to ryzyko osób z nadciśnieniem tętniczym wzrasta odpowiednio z 4- i 5-krotnego do 48- i 52-krotnego u osób z nadciśnieniem i ze współlistniejącymi czynnikami ryzyka w porównaniu z osobami bez nadciśnienia i bez wymienionych czynników ryzyka (ryc. 1, 2).”

Zamieniono podpisy pod rycinami 1 i 2, a także pomyłkowo umieszczono (%) przy osi pionowej każdego z wykresów zawartych w rycinach.

Za zaistniałe błędy redakcja serdecznie przeprasza.