

Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny

Grzegorz Konieczny, Anna Posadzy-Mańczyńska, Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Inhibitorom konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) przypisuje się nie tylko działanie hipotensyjne, ale również antyproliferacyjne, nefroprotektoryjne, a nawet przeciwzakrzepowe. Mnogość zastosowań inhibitorów ACE wskazuje na konieczność szerszej znajomości działań niepożądanych leków z tej grupy. W badaniach retrospektywnych 8–19% chorych przerywa leczenie inhibitorami ACE z powodu działań niepożądanych. Do najczęstszych działań tego typu zalicza się: kaszel, zaburzenia smaku, zaburzenie czynności nerek, obrzęk naczyniopochodny, hiperkaliemię, cytopenię, hipotonię ortostatyczną oraz zawroty głowy. Z punktu widzenia działań niepożądanych inhibitory ACE wydają się homogenną grupą leków. Podział na inhibitory silniej działające na konwertazę tkankową bądź osoczną, istotny dla działania terapeutycznego, wydaje się nie mieć tu większego znaczenia. Inhibitory ACE mogą powodować gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego po pierwszej dawce (szczególnie dotyczy to krótkodziałających inhibitorów ACE i głównie u osób z ciężką niewydolnością serca, w wieku powyżej 75 lat, hiponatremią, hipowolemią, leczonych diuretykami lub lekami rozszerzającymi naczynia). Kaszel po inhibitorach ACE i potencjalna reakcja w postaci bronchospazmu lub zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc/astmy są wynikiem wzrostu stężenia bradykininy oraz substancji P w drzewie oskrzelowym wskutek zmniejszenia aktywności konwertazy angiotensyny rozkładającej kininy do nieaktywnych peptydów. Obrzęk naczynioruchowy jest rzadkim, ale jednym z najgroźniejszych powikłań leczenia inhibitorami ACE, który najczęściej obserwuje się w ciągu pierwszych 3 tygodni terapii; występuje u 1–2 na 1000 pacjentów. Ze względu na ryzyko wywołania poważnego niedokrwienia nerek, inhibitory ACE są przeciwwskazane w zwężeniu obu tętnic nerkowych lub zwężeniu tętnicy jedynej nerki. W trakcie stosowania inhibitorów ACE mogą wystąpić: obrzęk naczynioruchowy skóry, świąd, pokrzywka, pęcherzyca, nadmierne wypadanie włosów, reakcje nadwrażliwości na światło. Jednym z częstszych powikłań stosowania leków z tej grupy jest hiperkaliemia. Zaleca się wstępną i okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy. Inhibitory ACE mogą wywołać agranulocytozę, trombocytopenię, plamicę Schoenleina-Henocha, pancytopenię. Jak wiadomo, leki z tej grupy są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży ze względu na ich szkodliwe działanie na płód, które jest najsilniejsze w II i III trymestrze ciąży.

Słowa kluczowe: inhibitory konwertazy angiotensyny, działania niepożądane

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. Długa 1, 61-848 Poznań
tel.: 0 61 854 90 90, faks: 0 61 854 90 86
e-mail: tykarski@o2.pl

WPROWADZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) to jedna z najważniejszych współczesnych grup leków — 30 lat od ich pierwszego zastosowania wciąż znajduje się dla nich kolejne wskazania i dowodzi korzystnych właściwości. Wynalezione dla potrzeb leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykroczyły poza granice hipertensjologii i kardiologii. Zawdzięczają to złożonemu mechanizmowi działania i interwencji w jeden z najważniejszych układów hormonalnych w układzie krążenia. Działanie inhibitorów ACE polega nie tylko na hamowaniu powstawania angiotensyny II, która podwyższa ciśnienie tętnicze i odpowiada za powstawanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę, który równocześnie pełni rolę kinazy, zapobiega rozkładowi bradykininy, która działa naczyniorozszerzająco. Ponadto zahamowanie szlaku powstawania angiotensyny II powoduje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę 1–7, o działaniu przeciwnym do angiotensyny II.

Inhibitorom ACE przypisuje się nie tylko działanie hipotensyjne, ale również antyproliferacyjne, nefroprotektoryjne, a nawet przeciwzakrzepowe.

Obecnie leki z grupy inhibitorów ACE stosuje się w następujących schorzeniach:

- nadciśnienie tętnicze;
- niewydolność serca;
- zawał serca;
- stabilna choroba wieńcowa;
- glomerulopatie pierwotne i wtórne, niewydolność nerek;
- cukrzyca;
- zespół metaboliczny;
- przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych;
- prewencja pierwotna i wtórna udaru mózgu.

Istnieją przesłanki do zastosowania tych leków w przyszłości również w celu zapobiegania nawrotom migotania przedsionków, a nawet w onkologii.

Mnogość zastosowań inhibitorów ACE wskazuje na konieczność szerszej znajomości działań niepożądanych leków z tej grupy.

PODSTAWOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE INHIBITORÓW ACE

W badaniach retrospektywnych 8–19% chorych prze-rywa leczenie inhibitorami ACE z powodu działań niepo-żądanych [1]. Do najczęstszych tego typu działań inhibi-

torów ACE zalicza się: kaszel (5–25%), zaburzenia smaku (1–7%), zaburzenie czynności nerek (1–4%), obrzęk naczy-niopochodny (< 1%), hiperkaliemię (< 1%), cytopenię (< 1%), hipotonię ortostatyczną oraz zawroty głowy.

W metaanalizie dużych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory [2], zaledwie u 1 na 32 chorych przerwano podawanie inhibi-torów ACE z powodu niepożądanych incydentów, które kojarzono z podawaniem leku. Ponadto część z wymienia-nych „działań niepożądanych” występowała równie czę-sto lub nawet częściej w grupie przyjmującej placebo (np. zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, wysypka, in-cydent naczyniowo-mózgowy).

Z punktu widzenia działań niepożądanych inhibitory ACE wydają się dość homogenną grupą leków. Podział na inhibitory silniej działające na konwertazę tkankową bądź osoczną, istotny dla działania terapeutycznego, wydaje się nie mieć większego znaczenia. Można natomiast podzielić te leki w zależności od czasu działania na krótko- i długo-działające. Istotny jest też podział na leki niewymagające przekształcenia w wątrobie w formę aktywną (lisinopril), leki działające zarówno bezpośrednio, jak i poprzez aktyw-ne metabolity (kaptopril) oraz pozostałe leki — podawane w formie nieaktywnej, działające wyłącznie po zmetaboli-zowaniu w wątrobie. Trzecim istotnym kryterium podzia-łu jest droga wydalania leku. Wszystkie wymienione dane zebrano w tabeli 1.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU KRĄŻENIA

Inhibitory ACE mogą powodować gwałtowne obniże-nie ciśnienia tętniczego po pierwszej dawce (szczególnie dotyczy to krótkodziałających inhibitorów ACE) i hipoto-nię ortostatyczną. Powyższe informacje należy mieć na względzie, podając inhibitory ACE osobom z ciężką niewy-dolnością serca, w wieku powyżej 75 lat, z hiponatremią, hipowolemią, leczonych diuretykami lub lekami rozsze-rzającymi naczynia. Spadkowi ciśnienia tętniczego może towarzyszyć ból dławicowy lub nadkomorowe zaburzenia rytmu serca.

Na ryzyko hipotonii z pewnością wpływają również właściwości farmakokinetyczne leku i podanie go inną drogą niż doustnie (enalapril dożylnie, kaptopril pod język).

W literaturze opisano przejściową dysfunkcję mięśnia sercowego, zaobserwowaną w seryjnych badaniach echo-kardiograficznych, podczas epizodu obrzęku naczynioru-chowego w obrębie głowy i szyi [4].

Tabela 1. Podstawowe dane farmakologiczne dostępnych inhibitorów ACE (zmodyfikowano wg [3])

Nazwa leku	Aktywny metabolit	T _{maks.} (h) leku macierzystego	T _{maks.} (h) metabolitu	Efektywny T _{1/2} (h) metabolitu	Droga eliminacji
benazepril	benazeprilat	0,6–1,2	1,5	12	Nerki
chinapril	chinaprilat		2	3	Nerki
cilazapril	cilazaprilat	1–2	3	7–10	Nerki
enalapril	enalaprilat	1	3–5	6–11	Nerki
fosinopril	fosinoprilat	–	2–3	5	Nerki i wątroba
imidapril	imidaprilat	2	9,3	24,8	Wątroba i nerki
kaptopril	disiarczek kaptoprilu	1	–	< 2	Nerki
lisinopril	–	5–9	–	6–13	Nerki
perindopril	perindoprilat	1	3–4	9–11	Nerki
ramipril	ramiprilat	0,7	2–5	13–29	Nerki
trandolapril	trandolaprilat	3–4	5–6	15–25	Wątroba i nerki

DZIAŁANIA ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

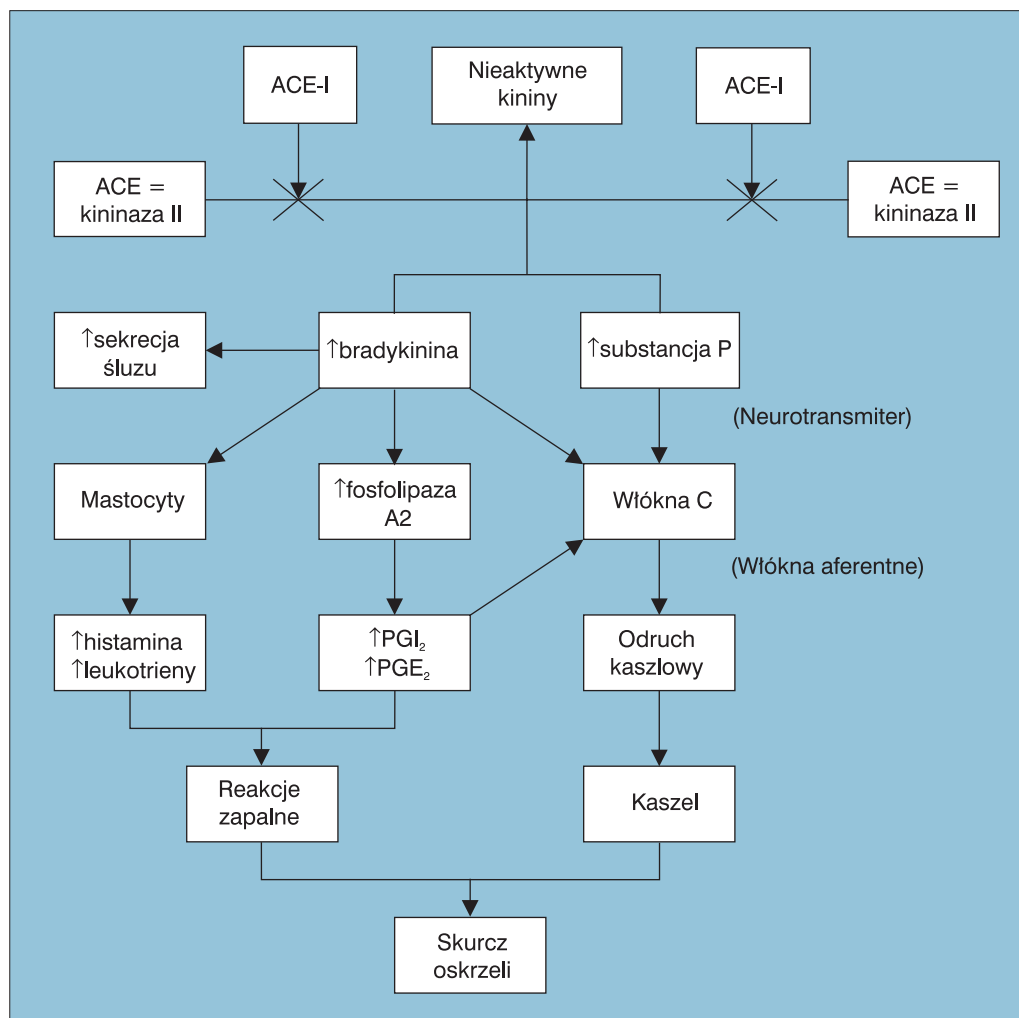
Suchy kaszel jest opisywany zwykle w 5–19% przypadków. Uważa się, że to powikłanie częściej występuje u kobiet, osób niepalących i w wieku powyżej 60 lat [1, 5]. Ryzyko wystąpienia tego objawu jest uwarunkowane genetycznie. Stwierdzono różną częstość kaszlu po inhibitorach ACE w zależności od pochodzenia etnicznego. Wśród Afroamerykanów występuje 3-krotnie częściej niż u osób rasy kaukaskiej [6]; u Chińczyków z Hong-Kongu opisano ten objaw u nawet u 44% pacjentów [7].

Kaszel po inhibitorach ACE i potencjalna reakcja w postaci bronchospazmu lub zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*)/astmy są wynikiem wzrostu stężenia bradykininy oraz substancji P w drzewie oskrzelowym na skutek zmniejszenia aktywności konwertazy angiotensyny. Enzym ten ma budowę identyczną jak kininaza II, która w warunkach fizjologicznych powoduje degradację bradykininy i substancji P. Bradykinina może bezpośrednio wywoływać kaszel poprzez stymulację włókien C odpowiedzialnych za odruch kaszlowy oraz nasilenie sekrecji śluzu. Ponadto bradykinina stymuluje fosfolipazę A₂, co nasila syntezę prostaglandyn, pobudza mastocyty do produkcji histaminy oraz substancji chemotaktycznych dla eozynofiliów i neutrofilów [8, 9]. Ostatecznie znacznie łatwiej dochodzi do reakcji zapalnych w obrębie drzewa oskrzelowego. Natomiast substancja P jest neurotransmiterem we włóknach C oraz może indukować skurcz oskrzeli (ryc. 1). Być może na skłonność do kaszlu po inhibitorach ACE wpływa polimorfizm genu receptora B₂ bradykininy [10].

Z jednej strony, atak kaszlu może wywołać zaostrzenie astmy lub COPD, natomiast nie wykazano bezpośredniego wpływu inhibitorów ACE na wartość takich parametrów spirometrycznych, jak natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) [11, 12]. Z drugiej strony, niektóre dane [3], wskazują na rolę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w patogenezie COPD i potencjalny ochronny wpływ inhibitorów ACE, ale wymaga to dalszych badań.

W latach 1981–1991 *Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee* zarejestrowało znaczącą liczbę (n = 1215) działań niepożądanych po zastosowaniu inhibitorów ACE; 424 reakcji, tj. 34,9%, wiązało się z upośledzeniem funkcjonowania drzewa oskrzelowego. W największej liczbie przypadków, bo u 374 pacjentów występował suchy kaszel. Zarejestrowano 50 przypadków duszności, 11 zaostrzeń astmy, 6 — skurczu oskrzeli, 5 nieżytów nosa oraz 4 obrzęki krtani. U 36 pacjentów zaobserwowano duszność, zaostrzenie astmy lub skurcz oskrzeli, co stanowiło 8,2% wszystkich obserwowanych działań niepożądanych. Z powodu poważnych zaburzeń wentylacyjnych kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i terapii bronchodylatorami.

Raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1992 roku wykazał objawy niepożądane ze strony układu oddechowego po inhibitorach ACE. Wśród wszystkich tego typu objawów kaszel stanowił 90% przypadków, natomiast duszność, zaostrzenie astmy oskrzelowej lub skurcz oskrzeli — 10% przypadków. Najprawdopodobniej objawy te były wywołane kaszlem, który stanowił najczęstszą reakcję ze strony układu oddechowego.



Rycina 1. Krtań i drzewo oskrzelowe — mechanizmy wywoływania kaszlu przez inhibitory konwertazy angiotensyny; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; PGI₂ (*prostacyclin* I₂) — prostacyklina I₂; PGE₂ (*prostaglandin E₂*) — prostaglandyna E₂

wego. Inhibitory ACE nie upośledzają natomiast parametrów wentylacyjnych płuc u pacjentów, którzy nie mają skłonności do kaszlu.

Wykazywane dotychczas rozbieżności między danymi na temat częstości kaszlu podawanymi przez firmy farmaceutyczne, a danymi z literatury (*patrz* tab. 2) nakazują dystans wobec informacji o mniejszej częstości kaszlu po zastosowaniu określonego leku (w ten sposób promowane są preparaty cilazaprilu i imidaprilu). Zasadniczo, nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości kaszlu (11,3–14,6%) między kaptoprilem, enalaprilem, fosinoprilem, lisinoprilem, moexiprilem, chinaprilem, ramiprilem i trandolaprilem [1].

Podjęmowano próby zapobiegania kaszlowi po inhibitorach ACE za pomocą kromonów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i baklofenu, osiągając skutek najwyżej w 50% [3, 13]. Lepsze efekty w badaniach

Tabela 2. Częstość kaszlu po zastosowaniu inhibitorów ACE (za [3])

Nazwa leku	Dane firmy farmaceutycznej	Dane z piśmiennictwa
benazepril	1,9–3,4	6
chinapril	2	bd
enalapril	1,3–2,2	1–39
fosinopril	2,2	3
kaptopril	0,5–2	0,5–37
lisinopril	2,9–4,5	3–9
ramipril	12	8–30
trandolapril	0,1	bd

bd — brak danych

z udziałem niedużych grup pacjentów osiągnęto po zastosowaniu antagonistów tromboksanu, jednak leki te nie weszły do użytku klinicznego [14, 15]. Proponowano

również suplementację żelaza i wziewne podawanie furosemidu jako sposób na kaszel po inhibitorach ACE [16, 17]. Nieskuteczne na ogół jest również czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE, a następnie ponowne włączenie tego leku. Pacjentom ($n = 84$) z wywiadem kaszlu indukowanym lisinoprilem (dawka 10 mg przez 8 tyg.) podano ponownie lisinopril, metolazon lub losartan. W grupie leczonej losartanem kaszel pojawił się w 18%, w grupie przyjmującej diuretyk — w 21%, a w grupie stosującej lisinopril — aż w 97% przypadków. W wieloosrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Benza i wsp. [18] wzięło udział 129 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz z udowodnionym kaszlem po wcześniejszym zastosowaniu lisinoprilu w okresie 2–4 tygodni. Chorzy otrzymali walsartan w dawce 80 mg, ponownie lisinopril w dawce 10 mg lub hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg. Kaszel w grupie przyjmującej lisinopril wystąpił u 68,9%, w grupie stosującej walsartan — w 19,5%, a w grupie leczonej diuretykiem — w 19%. Obecnie najrozsądniejszym rozwiązaniem w przypadku kaszlu po inhibitorach ACE wydaje się zamiana na lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny II.

Niektóre badania lokują pacjenta, który zgłasza kaszel po inhibitorach ACE, w grupie podwyższonego (nawet 9-krotnie) ryzyka obrzęku Quinckego [1].

Obrzęk naczynioruchowy jest rzadkim, ale jednym z najgroźniejszych powikłań leczenia inhibitorami ACE [6]. Występuje u 1–2 na 1000 pacjentów. W 77% przypadków obrzęk naczyniopochodny obserwuje się w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, najczęściej (60%) tydzień po włączeniu inhibitorów ACE. Ale odstęp od włączenia leku do wystąpienia objawów obrzęku może wynosić też kilka lat [3, 19, 20]. Silnymi czynnikami ryzyka obrzęku naczyniopochodnego były: kaszel po inhibitorach ACE w wywiadzie (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*]: 9,1, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 2,1–39,9), palenie tytoniu (HR: 2,7) i przynależność etniczna (Afroamerykanie — HR: 3,5) [1, 21]. Obrzęk naczynioruchowy może powodować obturację dróg oddechowych i jest wtedy stanem zagrażającym życiu, ale może również lokalizować się w przewodzie pokarmowym i na skórze. W terapii stosuje się adrenalinę, leki przeciwhistaminowe w dużych dawkach oraz glikokortykosteroidy. Należy być przygotowanym na konieczność tracheotomii.

U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy po inhibitorach ACE, antagoniści receptora angio-

tensyny (ARA, *angiotensin receptor antagonists*) nie są bezpieczną alternatywą. Opisano wiele przypadków nawrotu obrzęku po podaniu ARA [22].

Opisano przypadki zapalenia pęcherzyków płucnych (*pneumonitis*) o typie eozynofilowego zapalenia płuc lub imitującego sarkoidozę, po zastosowaniu kaptoprilu, enalaprilu i perindoprilu [12, 23, 24]. Zanonotowano przypadek skojarzonego z podawaniem ramiprilu zapalenia błon surowiczych (*polyserositis*) z obecnością płynu w jamach opłucnej i osierdziu [25].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU POKARMOWEGO

Objawy ze strony przewodu pokarmowego nie są zbyt częste. Najczęściej są to niegroźne nudności, wymioty, biegunka lub zaparcie.

Obrzęk naczynioruchowy często obejmuje jamę ustną i gardło. Emanueli [26] w doświadczeniach na myszach dowiódł, że kaptopril i enalapril mogą wywołać lokalny wysięk tkankowy w tchawicy, żołądku, dwunastnicy, trzustce 15 minut po podaniu leku. U ludzi opisano kilkanaście przypadków lokalnego obrzęku śluzówki jelita, objawiającego się uporczywymi bólami brzucha związanymi z podaniem leku [27, 28].

Podczas leczenia kaptoprilem pacjenci często uskarżali się na zaburzenia smaku. Opisano nawracający obrzęk ślinianek przyusznych spowodowany przez podawanie inhibitorów ACE [29]. Po kaptoprilu i enalaprilu opisywano stomatodynię (bolesny rumień śluzówki jamy ustnej); co interesujące, opisywano ustąpienie objawów stomatodynii po zamianie leku na inny inhibitor ACE [30–32].

Opisano, również w Polsce [33], przypadki uszkodzenia wątroby przez inhibitory ACE, najczęściej był to enalapril, wymieniano jednak również kaptopril i lisinopril. Objawy pojawiały się po okresie od kilku miesięcy do kilku lat od włączenia leku; opisywano wzrost aktywności aminotransferaz nawet do 1400 j.m./l. Domniemany mechanizm to wytwarzanie toksycznych metabolitów przez układ cytochromu P-450 na zasadzie idiosynkrazji lub cholestaza [34, 35]. Zanonotowano przypadek zapalenia dróg żółciowych po stosowaniu enalaprilu [36].

U pacjenta z uszkodzoną wątrobą bezpieczniejsze są leki nieulegające transformacji do form aktywnych w wątrobie. Spośród inhibitorów ACE takie kryteria spełnia tylko lisinopril. Kaptopril działa zarówno bezpośrednio, jak i po przetworzeniu do aktywnego metabolitu.

Opisano wiele przypadków ostrego zapalenia trzustki, po prawie wszystkich inhibitorach ACE [37–43].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU MOCZOWEGO

Wzrost stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy po włączeniu leczenia inhibitorami ACE to jedno z częstszych powikłań terapii. Nakazuje to ostrożność w dawkowaniu leku u chorych z niewydolnością nerek, szczególnie u przyjmujących duże dawki diuretyków, NLPZ, antagonistów wapnia oraz u pacjentów odwodnionych [44]. Tym niemniej, inhibitory ACE, jak wiadomo, uległy w latach 90. przemianie z leków nefrotoksycznych w nefroprotektoryjne. Obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) po włączeniu leku traktuje się obecnie jako zjawisko korzystne, świadczące o zmniejszeniu ciśnienia w kłębuszku nerkowym, co opóźnia jego zniszczenie przez chorobę wywołującą niewydolność nerek. U chorego z niewydolnością nerek, decydując się na inhibitor ACE, należy wziąć pod uwagę drogę eliminacji leku. W przypadku benazeprilu, fosinoprilu i ramiprilu wydalenie odbywa się częściowo przez wątrobę [45], spośród nich jednak tylko fosinopril i trandolapril nie wymagają zmniejszenia dawki w niewydolności nerek. Dawki pozostałych należy zredukować o 50–75%.

Inhibitory ACE zwiększają ryzyko reakcji anafilaktycznej na materiał użyty w membranie do hemodializy [46]. Zaobserwowano, że chorych z ciężką niewydolnością nerek przyjmujących inhibitory ACE cechuje zwiększone zapotrzebowanie na erytropoetynę [47, 48].

Ze względu na ryzyko wywołania poważnego niedokrwienia nerek, inhibitory ACE są przeciwwskazane w zwężeniu obu tętnic nerkowych lub zwężeniu tętnicy jedynej nerki. Analogiczne zaburzenia ukrwienia nerek mogą wystąpić w przypadku koarktacji aorty [49].

Pacjenci w podeszłym wieku mogą się skarżyć na nieдержание moczu związane z kaszlem po inhibitorach ACE.

OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU NERWOWEGO I NARZĄDÓW ZMYŚŁÓW

Częstym objawem zgłaszanym przez pacjentów jest uczucie zmęczenia. Dość często, według niektórych danych nawet u 14% pacjentów [50], problemem są zawroty głowy.

U chorych w podeszłym wieku opisano zaburzenia psychiatryczne, niekiedy z omamami [51, 52]. Niewielka liczba doniesień na ten temat wskazuje, że zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego są raczej wtórne

do obniżania ciśnienia tętniczego niż wywołane jakimś specyficznym działaniem inhibitorów ACE.

Zanotowano zapalenie spojówek po inhibitorach ACE [53].

SKÓRNE OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Inhibitory ACE mogą wywołać rozmaite reakcje skórne. Według niektórych danych zmiany skórne stanowią 50% objawów niepożądanych [54]. Już w latach 80. ubiegłego wieku opisywano wysypkę, podobną do trądzika różowatego, po kaptoprilu [55]; podobne objawy występowały również po lisinoprilu [56]. Mogą również wystąpić: obrzęk naczynioruchowy skóry, świąd, pokrzywka, pęcherzyca, nadmierne wypadanie włosów, reakcje nadwrażliwości na światło [53, 57–61].

Opisano przypadek tocznia polekowego po stosowaniu lisinoprilu [62], po fosinoprilu i cilazaprilu — pęcherzyce [63], zaś po kaptoprilu — nekrolizę naskórka połączoną z agranulocytosą [64].

Istnieją podejrzenia, że z racji działania immunosupresyjnego (zmniejszenie wydzielania interleukiny 1 i 2) leki z grupy inhibitorów ACE mogą być odpowiedzialne za niektóre przypadki półpaśca i mięsaka Kaposiego, dane na ten temat są jednak bardzo skąpe [65, 66].

ZABURZENIA GOSPODARKI WODNO-ELEKTROLITOWEJ

Jednym z częstszych powikłań stosowania inhibitorów ACE jest hiperkaliemia. Zaleca się wstępną i okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u chorego z niewydolnością nerek lub przyjmującego równocześnie spironolakton i inhibitory cyklooksygenazy-2.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii wymieniano również palenie tytoniu (HR 5,4), chorobę niedokrwinną serca (HR 11,5), zaburzenia lękowo-depresyjne (HR 3,8) [1].

Opisano przypadki ciężkiej hiponatremii, spowodowanej podawaniem inhibitorów ACE [67]. Zjawisko to występowało w różnym czasie od włączenia leku — od kilku dni do 1,5 roku. Występowało po różnych lekach — cilazaprilu, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu. Prawdopodobny patomechanizm polega na stymulowaniu wydzielania wazopresyny przez angiotensynę II, której powstawanie w mózgu z pozostałej w nadmiarze angiotensyny I może nie być skutecznie zahamowane przez małe i średnie dawki inhibitorów ACE, gdyż nie przenikają one do mózgu. Inne postulowane mechanizmy to: stymulowanie uczucia pragnienia przez angiotensynę I oraz stymulowanie wydzielania wazopresyny przez bradykininę [67, 68].

W momencie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE u chorego na cukrzycę należy liczyć się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, gdyż leki z tej grupy zmniejszają insulinooporność [69, 70].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

Inhibitory ACE mogą wywołać agranulocytozę, trombocytopenię, plamicę Schoenleina-Henocha i pancytopenię [53, 64, 71, 72]. Hamowanie angiotensyny II zmniejsza również produkcję i działanie erytropoetyny. Zaobserwowano, że dializowani pacjenci przyjmujący inhibitory ACE musieli otrzymywać o około 25% większe dawki preparatów rekombinowanej erytropoetyny. Przed rozpowszechnieniem podawania rekombinowanej erytropoetyny po dializie częściej obserwowano niedokrwistość po stosowaniu inhibitorów ACE u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek [46–48]. Wdrożenie terapii lekami z tej grupy może również hamować adaptacyjny wzrost produkcji erytrocytów w niewydolności oddechowej, na przykład w przebiegu COPD, i powodować stopniowe pogorszenie stanu chorego z niewydolnością oddechową, odwracalne po odstawieniu inhibitorów ACE [73].

TOKSYCZNOŚĆ INHIBITORÓW ACE DLA PŁODU

Jak wiadomo, leki z grupy inhibitorów ACE są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży. Ich szkodliwe działanie na płód jest najsilniejsze w II i III trymestrze ciąży. Nawet krótko podawane w III trymestrze mogą spowodować śmiertelną niewydolność nerek u płodu. Doniesienia dotyczące człowieka i zwierząt wskazują, że inhibitory ACE podawane ciężarnej kobiecie wywołują: małowodzie, małowagowie, opóźnienie rozwoju płodu, przedwczesny poród, niewydolność nerek, malformację płodu, skrócenie kończyn, zaburzenia układu krążenia, hipoplazję płuc [74].

OBJAWY PRZEDAWKOWANIA I LECZENIE ZATRUCIA INHIBITORAMI ACE

W przypadku przedawkowania leków z grupy inhibitorów ACE mogą wystąpić przede wszystkim nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, hiperkaliemia i ostra niewydolność nerek. Hemodializa usuwa tylko leki słabo związane z białkami osocza, tj. kaptopril, cilazapril, enalapril, lisinopril i perindopril. Najważniejsze jest leczenie objawowe — podawanie płynów infuzyjnych, diuretyków pętlowych, a w razie potrzeby — amin katecholowych.

PRZECIWWSKAZANIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Inhibitory ACE są przeciwwskazane w następujących stanach:

- **obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę** — duże ryzyko obustronnego zwężenia tętnic nerkowych występuje u pacjentów w bardzo podeszłym wieku, i u których stwierdzono zaawansowane zwężenie w innych tętnicach (szyjnych, kończyn dolnych), w takich przypadkach należy zachować ostrożność i monitorować stężenie kreatyniny; producenci zalecają zbadanie u wszystkich pacjentów stężeń kreatyniny i potasu przed leczeniem inhibitorami ACE i 7 dni po włączeniu leku [53] — wzrost stężenia kreatyniny o nie więcej niż 20% zazwyczaj nie stanowi wskazania do przerwania leczenia [3];
- **koarktacja aorty** (wg części autorów);
- **obrzęk naczynioruchowy** aktualnie lub w wywiadzie;
- **uczulenie** na lek;
- **hiperkaliemia**;
- **cięża** — u kobiet planujących ciążę należy zmienić sposób leczenia;
- **okres karmienia piersią**;
- **zaawansowana stenoza aortalna** lub zawężenie drogi odpływu lewej komory (ryzyko zmniejszenia napływu do tętnic wieńcowych);
- **ciężka niewydolność nerek** (GFR < 30 ml/min) oraz niewydolność nerek współistniejąca z zaawansowaną niewydolnością serca, gdy chory nie jest dializowany, gdyż istnieje duże ryzyko nieodwracalnego obniżenia GFR do wartości kwalifikujących pacjenta do leczenia nerkozastępczego; do nieodwracalnego uszkodzenia nerek zwykle dochodzi po kilku tygodniach od włączenia inhibitora ACE; u chorych dializowanych wolno stosować leki z tej grupy; benazepril, chinapril, fosinopril, moexipril, ramipril i trandolapril nie są usuwane podczas dializy [3].

Inhibitory ACE należą do podstawowych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w pediatrii, tym bardziej że do 10. roku życia nadciśnienie tętnicze jest zwykle wtórne, najczęściej nerkowopochodne. Przeciwwskazania i środki ostrożności są identyczne jak u dorosłych, szczególnej ostrożności wymaga stosowanie u noworodków ze względu na największe ryzyko hipotonii i ostrej niewydolności nerek, dlatego zaleca się działający krótko kaptopril.

NIEKORZYSTNE INTERAKCJE LEKOWE

U pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe lub tiazydowe, leki β -adrenolityczne i azotany wzrasta ryzyko nagłego spadku ciśnienia tętniczego w momencie włączenia leku z grupy inhibitorów ACE. W erze długodziałających inhibitorów ACE i wielolekowej terapii nadciśnienia tętniczego, bez nadmiernego stosowania diuretyków, wydaje się, że takie powikłania zdarzają się rzadziej niż kiedyś. Ryzyko hipotonii wzrasta też po podaniu inhibitorów ACE przed znieczuleniem ogólnym.

Wykazano, że kaptopril zmniejsza działanie diuretyczne furosemidu [3].

Działanie inhibitorów ACE i diuretyków oszczędzających potas na gospodarkę elektrolitową sumuje się, zwiększając ryzyko hiperkaliemii.

U predysponowanych pacjentów (podeszły wiek, odwodnienie, hiponatremia, inne czynniki uszkadzające nerki) połączenie dużych dawek inhibitorów ACE i NLPZ może wywołać ostrą niewydolność nerek. Nefrotoksyczne jest również skojarzone podawanie inhibitorów ACE i cyklosporyny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy, zmniejszają działanie hipotensyjne inhibitorów ACE poprzez obniżenie produkcji bradykininy.

Z jednej strony, najsilniejsze interakcje opisuje się w przypadku indometacyny i naproksenu. Z drugiej strony, NLPZ wypierają inhibitory ACE z połączeń z białkami surowicy i zmniejszają ich wydalanie przez nerki, co — przeciwnie — może wywołać objawy przedawkowania inhibitorów ACE.

Inhibitory ACE, zmniejszając zapotrzebowanie tkankowe na insulinę, mogą wywołać hipoglikemię u pacjenta leczonego doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

U chorych przyjmujących preparaty litu inhibitory ACE zwiększają stężenie tego pierwiastka w surowicy [3, 75, 76].

Inhibitory ACE powodują również wzrost stężenia digoksyny w surowicy, zwiększając ryzyko zatrucia tym alkaloidem.

PODSUMOWANIE

Inhibitory ACE są grupą leków stosunkowo bezpiecznych. Jako stosowane od 30 lat można je uznać za leki dobrze poznane. W wielu sytuacjach klinicznych przebyły drogę od leków przeciwwskazanych do zalecanych. Z tym większym respektem należy podejść do nadal zalecanych środków ostrożności i przeciwwskazań i nie zaniedbywać monitorowania działań niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

- Morimoto T., Gandhi T.K., Fiskio J.M. i wsp. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.* 2004; 10, 4: 499–509.
- Agusti A., Bonet S., Arnau J.M. i wsp. Adverse Effects of ACE Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure and/or Ventricular Dysfunction. Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drug Saf.* 2003; 26 (12): 895–908.
- Farmakologia inhibitorów konwertazy angiotensyny. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 89–106.
- Blomberg P.J., Surks H.K., Long A. Transient myocardial dysfunction associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: recognition by serial echocardiographic studies. *J. Am. Echocardiogr.* 1999; 12 (12): 1107–1109.
- Mooraki A., Jenabi A., Jabbari M. i wsp. Noscipine suppresses angiotensin converting enzyme inhibitors-induced cough. *Nephrology* 2005; 10 (4): 384–350.
- Israili Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117 (3): 234–242.
- Woo K.S., Nicholls M.G. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting inhibitors in Chinese. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40 (2): 141–144.
- Sekizawa K., Jia Y., Ebihara T. i wsp. Role of substance P in cough. *Pulm. Pharmacol.* 1996; 9 (5–6): 323–328.
- Tomaki M., Ichinose M., Miusa M. i wsp. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 1996; 51 (2): 199–201.
- Mukae S., Aoki S., Hoh S. i wsp. Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 2000; 36 (1): 127–131.
- Riska H., Sovijarvi A.R., Ahonen A. i wsp.: Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15: 57–61.
- Kaufman J., Schmitt S., Barnard J. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992; 101: 922–925.
- Dicpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30 (11): 1242–1245.
- Unemura K., Nakashima M., Saruta T., Thromboxane A2 synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci.* 1997; 60 (18): 1583–1588.
- Malini P.L., Strocchi E., Zanardi M. i wsp. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Lancet* 1997; 5, 350 (9070): 15–18.
- Basile J.N. ACE inhibitor-associated cough lessened with iron supplementation. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2002; 4 (1): 49–50.
- Franova S. The influence of inhaled furosemide on adverse effects of ACE-inhibitors in airways. *Bratisl. Lek. (Listy)* 2001; 102 (7): 309–313.
- Benz J., Oshrain C., Avery C. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 101–107.
- Sabroe R.A., Black A.K. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136 (2): 153–158.
- Schiller P.S., Messmer S.C., Haefeli W.E. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: late onset, irregular course, and potential role of triggers. *Allergy* 1997; 52 (4): 432–435.
- Brown N.J., Rey W.A., Snowden M., Griffin M.R. Black Americans on increase rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60 (1): 8–13.

22. Howes L.G., Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf.* 2002; 25 (2): 73–76. (wywiad).
23. Watanabe K., Nishihura K., Shiode M. i wsp. Captopril an angiotensin converting enzyme inhibitor, induced pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern. Med.* 1996; 35 (2): 142–145.
24. Benard A., Melloni B., Gosselin B. i wsp. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur. Resp. J.* 1996; 9 (6): 1314–1316.
25. Brunkhorst F.M., Bloos F., Klein R. Ramipril induced polyserositis with pericardial tamponade and pleural effusion. *Int. J. Cardiol.* 2005; 102: 355–356.
26. Emanuelli C., Grady E.F., Modedoln P. i wsp. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension* 1998; 31 (61): 1299–1304.
27. Bucca C. Take the side-effects of drugs into account. *Lancet* 2004; 365: 1285.
28. Byrne T.J., Douglas D.D., Landis M.E. i wsp. Isolated visceral angioedema: an underdiagnosed complication of ACE inhibitors? *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (11): 1201–1204.
29. Moss J.R., Zanation A.M., Shores C.G. ACE inhibitor associated with recurrent, intermittent parotid gland swelling. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 133 (6): 992–994.
30. Triantos D., Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Diseases* 2004; 10: 244–245.
31. Vlasses P.H., Rotmensh H.H., Ferguson R.K. i wsp. 'Scalded mouth' caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1672–1673.
32. Brown R.S., Krakow A.M., Douglas T. i wsp. 'Scalded mouth syndrome' caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83: 665–667.
33. Hartleb M., Biernat U., Kochel A. Drug-induced liver damage: A three-year study of patients from gastroenterological department. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: 292–296.
34. Baş V., Tülay E., Çalışkan S. i wsp. Toxic hepatitis due to enalapril in childhood. *Pediatric International* 2003; 45: 755–757.
35. Hagley M.T., Hulisz D.T., Burns C.M. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (2): 228–231.
36. Jiménez Macías F.M., Reina Campos F.R., Pereda Salguero T., Travado Soria P., Gavilan Carrasco F., Sousa Martín J.M. Ductopenic hepatitis related to Enalapril. *J. Hepatol.* 2003; 39: 1091–1092.
37. Jeandier N., Klewansky M., Pinget M. Captopril-induced acute pancreatitis. *Diabetes Care* 1995; 18 (3): 410–411.
38. Standridge J.B. Fulminant pancreatitis associated with lisinopril therapy. *South. Med. J.* 1994; 87 (2): 179–181.
39. Maringhini A., Termini A., Patti R. i wsp. Enalapril associated acute pancreatitis: recurrence after challenge. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 91 (1): 166–167.
40. Gallego-Rojo F.J., Gonzalez-Calvin J.L., Guilarte J. i wsp. Perindopril-induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Scien.* 1997; 42 (8): 1789–1791.
41. Arjomand H., Kemp A.G. Quinapril and pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94 (1): 290–291.
42. Muchnick J.S., Mehla J.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin. Cardiol.* 1999; 22 (1): 50–51.
43. Miller L.G., Ton G. Drug-induced pancreatitis (lisinopril). *J. Am. Board Fam. Pract.* 1999; 12 (2): 150–153.
44. Stirling C., Houston J., Robertson S. i wsp. Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors: an important cause of acute renal failure. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 419–423.
45. Fischler M.P., Follath F. Vergleichende Evaluation der ACE-Hemmer: Welche Unterschiede sind relevant? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1999; 129 (29–30): 1053–1060.
46. Verresen L., Waer M., Vanrenterghem Y. i wsp. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336 (8727): 1360–1362.
47. Matsumura M., Nomura H., Koni I., Mabuchi H. Angiotensin converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. *Nephron* 1997; 77 (2): 164–168.
48. Erturk S., Ates K., Duman N. i wsp. Unresponsiveness to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients: possible implications of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (2): 396–397.
49. Woodmonsey I.A., Yeo W.W., Jackson P.R., Ramsay L.E. Acute renal failure with ACE inhibition in aortic coarctation. *Postgrad. Med. J.* 1994; 70 (830): 927–929.
50. Komajda M., Lutiger B., Madeira H. i wsp. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 467–475.
51. Tarlow M.M., Sakaris A., Scoyni R., Wolf-Klein G. Quinapril-associated acute psychosis in an older woman. *J. Am. Geriatrics Soc.* 2000; 48 (11): 1533.
52. Haffner C.A., Smith B.S., Pepper C. Hallucinations as an adverse-effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Postgrad. Med. J.* 1993; 69 (809): 240.
53. Indeks leków „Medycyny Praktycznej” 2005.
54. Steckelings U.M., Artuc M., Wollschlager T., Wiehstutz S., Henz B.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm. Venerol.* 2001; 81 (5): 321–325.
55. Wilkin J.K., Kirkendall W.M. Pityriasis rosea-like rash from captopril. *Arch. Dermatol.* 1982; 118: 186–187.
56. Atzori L., Ferrelli C., Pinna A.L., Aste N. Pityriasis rosea-like adverse reaction to lisinopril. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; (18): 736–748.
57. Rodríguez-Granados M.T., Abalde T., García Doval I. i wsp. Systemic photosensitivity to quinapril. European Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18: 369–394.
58. Kanwar A.J., Dhar S., Gosh S. Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology* 1993; 187: 80.
59. Wagner S.N., Welke F., Goos M. Occupational UVA-induced allergic photodermatitis in a welder due to hydrochlorothiazide and ramipril. *Contact. Dermatit.* 2000; 43: 245–246.
60. Parodi A., Cozzani E., Milesi G. i wsp. Fosinopril as a possible pemphigus-inducing drug. *Dermatol. Basel Switzerland* 2002; 204 (2): 139–141.
61. Kolin J.B., Shelton B., Gosselin G. i wsp. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am. Heart J.* 1996; 131 (2): 350–355.
62. Carter D.J., Valeriano-Marcet J., Kanik K.S., Vasey F.B. Antinuclear antibody-negative, drug-induced lupus caused by lisinopril. *South. Med. J.* 2001; 94, 11: 1122–1123.
63. Orion E., Gazit E., Benner S. Pemphigus vulgaris possibly triggered by Cilazapril. *Acta Derm. Venerol.* 2000; 80 (3): 220.
64. Winfred R.I., Nanda S., Horvath G., Elnicki M. Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. *South. Med. J.* 1999; 92 (9): 918–920.
65. Bilen N., Bayramgürler D., Aydeniz B. i wsp. Possible causal role of lisinopril in case of Kaposi's sarcoma (List). *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 1042.
66. Puppini D. Jr., Rybojad M., de la Chapelle C. i wsp. Kaposi's sarcoma associated with captopril. *Lancet* 1990; 336: 1251–1252.
67. Izzedine H., Fardet L., Launay-Vacher V. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Case report and review of the literature. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71, 6: 503–507.
68. Arinzon Z.H., Lehman Y.A., Fidelman Z.G. Cilazapril-induced SIADH. American Geriatrics Society. *JAGS* 2001; 49: 1735–1742.
69. Morris A.P., Boyle D.I., Mc Mahon A.P. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20 (9): 1363–1367.
70. Herings R.M., de Boer A., Stricker B.H. i wsp. Hypoglycaemia associated with use of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345 (8959): 1195–1198.
71. Ackroyd J.F. Thrombocytopenia and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br. Med. J.* 1989; 8, 298: 6678–6964.
72. Disdier P., Harle J.R., Verrot D. i wsp. Adult Schonlein-Henoch purpura after lisinopril. *Lancet* 1992; 340 (8825): 985.
73. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T., Matsoukas J., Vlahakos D.V. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4: 483–486.
74. Murki S., Kumar P., Dutta S., Narang A. Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 17 (3): 235–237.
75. Mignat C., Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995; 12 (6): 334–347.
76. Finley P.R., O'Brien J.G., Coleman R.W. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitor: evaluation of a potential interaction. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16 (1): 68–71.