

Od Redaktora działu

Dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY — CZY WSZYSTKO WIADOMO O ICH DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH?

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — leki znane od ponad 30 lat — wydają się na tyle często stosowaną grupą środków farmaceutycznych i w tak dużej skali, że można się pokusić o rzetelne podsumowanie wiedzy na temat ich działań niepożądanych. Takiego podsumowania dokonali w znakomity sposób autorzy z poznańskiego ośrodka hipertensjologicznego.

Czy można jeszcze uzupełnić to podsumowanie? Czy z pewnymi tezami można polemizować? Czy coś jeszcze jest „niepewne” w wiedzy o działaniach niepożądanych tej powszechnie stosowanej grupy leków? Autor niniejszego artykułu — z obowiązku redaktora działu — zwraca jedynie uwagę na **pięć kwestii** poruszanych w poprzednim artykule.

Czy wszystkie takie same?

Po pierwsze, warto obalić mit „homogenności” działań niepożądanych inhibitorów ACE. Chociaż leki z tej grupy wywołują podobne działania niepożądane, część z tych działań (utrata smaku, reakcje skórne, indukowany białkomoczn, odczyn hematologiczne) przypisuje się obecności grupy sulfhydrylowej w budowie chemicznej tych związków, a więc dotyczy części takich inhibitorów ACE, jak kaptopril czy — niedostępny w Polsce — zofenopril. Spośród dostępnych inhibitorów ACE lekiem najczęściej

wywołującym działania niepożądane jest najstarszy przedstawiciel tej grupy — kaptopril. W badaniu postmarketingowym obejmującym ponad 60 000 pacjentów przyjmujących kaptopril częstość odstawienia leku związana z uciążliwością jego działań niepożądanych określono na 8,9% pacjentów [1]. Przyjmując, że nie wszystkie tego typu działania wywołane przez kaptopril spowodowały odstawienie leku, można założyć, że ich częstość jest jeszcze większa. Specyficzne dla kaptoprilu działania niepożądane oraz większa w porównaniu z innymi inhibitorami ACE częstość wywoływania działań niepożądanych przez ten lek jest głównym powodem coraz rzadszego stosowania go na świecie. W opinii wielu osób kaptopril jako inhibitor ACE podawany 3 razy na dobę, ze stosunkowo krótkim okresem półtrwania, obecnie powinien być zarezerwowany jedynie dla terapii wewnątrzszpitalnej i/lub długotrwałego leczenia wybranych przypadków ciężkiej niewydolności serca.

Kaszel

Po drugie, nadal nie rozstrzygnięto jednoznacznie zarówno kwestii dotyczących patogenezy, jak i właściwego postępowania przy pojawianiu się najczęstszego działania niepożądane inhibitorów ACE — kaszlu. Kaszel ten zwykle określa się mianem przewlekłego, męczącego, suchego, nasilającego się w pozycji poziomej, powiązane go z uczuciem podrażnienia gardła, a nawet zmianą barwy głosu. Częściej rozwija się on u kobiet i osób niepalących, może się pojawić wkrótce po podaniu inhibitora ACE, ale może też wystąpić po kilku tygodniach, a nawet miesiącach od rozpoczęcia terapii [2–4]. Jak słusznie podkreślają autorzy komentowanego artykułu, nie ma absolutnie żadnej pewności, że któryś z dostępnych inhibitorów ACE rzadziej wywołuje kaszel niż inny lek z tej grupy. Częstsze doniesienia o występowaniu kaszlu w czasie

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 0 22 599 19 58, faks: 0 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

terapii kaptoprilem i enalaprilem należy tłumaczyć większym rozpowszechnieniem stosowania tych pierwszych dostępnych w praktyce klinicznej inhibitorów ACE. Nie ma więc uzasadnień dla prób zmiany inhibitora ACE na inny lek z tej samej grupy w przypadku wystąpienia wywołanego lekiem kaszlu, chociaż incydentalnie postępowanie takie mogło się okazać skuteczne [5]. Postulowanym standardem postępowania w takiej sytuacji wydaje się zamiana inhibitora ACE na lek z grupy antagonistów receptorów angiotensyny AT₁ dla angiotensyny II (sartan). Można też zmniejszyć przyjmowaną dawkę inhibitora ACE, a następnie — gdy dolegliwości ustąpią — po pewnym czasie podjąć ponowną próbę włączenia większych dawek leku.

Rzadsze występowanie kaszlu wykazywane w trakcie terapii niektórymi inhibitorami ACE mogłoby pośrednio świadczyć o ich mniejszej sile hamowania konwertazy. Oznaczałoby to po prostu, że leki z tej grupy rzadziej wywołujące kaszel są słabsze pod względem hamowania enzymu ACE od wywołujących to działanie częściej. Z jednej strony twierdzenia, że mniejsza częstość wywoływania kaszlu przez inhibitor ACE może się wiązać z jego mniejszą swoistością do frakcji ACE odpowiedzialnej za to działanie niepożądane, nie są poparte żadnymi dowodami eksperymentalnymi. Z drugiej strony, obserwowane w części badań ustępowanie kaszlu po zmianie stosowanego inhibitora ACE na inny lek z tej grupy może być spowodowane swoistą adaptacją organizmu do mechanizmów wywołujących to działanie niepożądane przy kolejnym podawanym inhibitorze ACE.

Pośrednim dowodem na to, że rzadsze występowanie kaszlu może się wiązać ze słabszym hamowaniem ACE, może być obserwowane w praktyce ustępowanie tego objawu przy zmniejszeniu dawki stosowanego inhibitora ACE.

W przypadku wystąpienia kaszlu spowodowanego inhibitorem ACE terapię można kontynuować, jeżeli kaszel jest rzadki i tolerowany przez pacjenta. Jest to o tyle istotne, że czasami obserwuje się spontaniczne ustąpienie objawów lub ich znaczne ograniczenie (tachyfilaksja na substancje powodujące kaszel?) po kilku dniach lub tygodniach terapii [2].

Szczególny status inhibitorów ACE, zwłaszcza w farmakoterapii niewydolności serca i prewencji pozawałowej, powinien decydować o próbach nieprzerywania terapii i dalszego stosowania tych leków, także w populacji chorych uskarżających się na kaszel powodowany lekiem z omawianej grupy. W związku z tym w 2000 roku, w pierwszej pol-

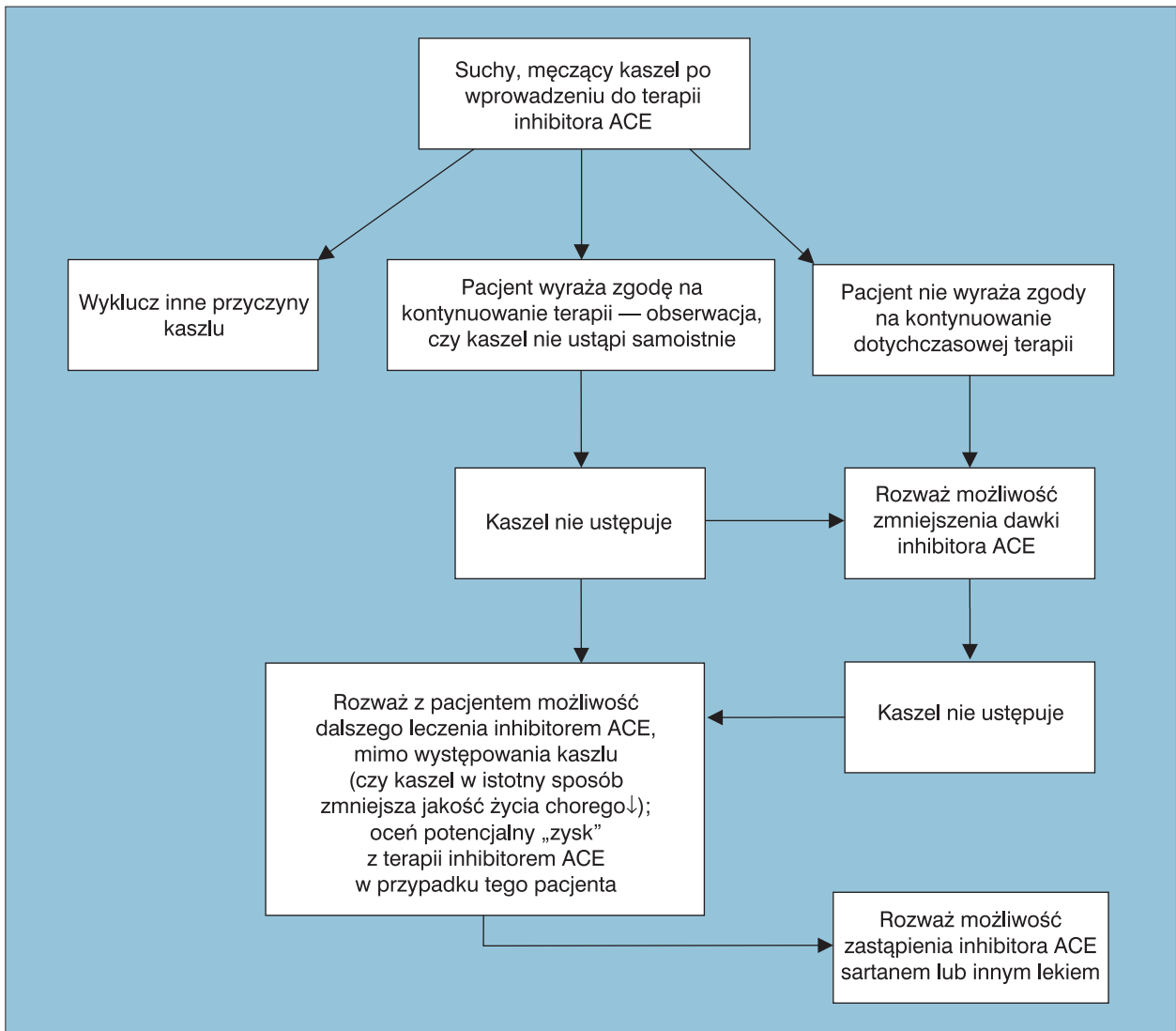
skiej monografii poświęconej lekom hamującym układ renina-angiotensyna-aldosteron (R-A-A), jej autorzy proponowali odpowiedni algorytm postępowania w przypadku pojawienia się kaszlu po inhibitorach ACE (ryc. 1) [6].

Efekt hipotensyjny pierwszej dawki

Po trzecie, w ostatnich latach zmienia się stosunek do ryzyka efektu hipotensyjnego po pierwszej dawce inhibitora ACE. Hipotonia i objawy związane z niskim ciśnieniem tętniczym, takie jak osłabienie czy zawroty i bóle głowy, są nieodłącznie związane z mechanizmem działania inhibitorów ACE i zwykle występują na początku leczenia. Zwiększone prawdopodobieństwo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego po pierwszej dawce inhibitora ACE dotyczy zwłaszcza chorych, u których układ R-A-A jest uaktywniony wtórnie do hiponatremii lub hipowolemii (uprzednie stosowanie leków moczopędnych), wtórnie do niezdiagnozowanego zwężenia tętnicy nerkowej lub zastoinowej niewydolności serca. Te właśnie grupy chorych są w największym odsetku zagrożone silnym efektem hipotensyjnym pierwszej dawki inhibitora ACE, mogącym wywołać istotne niedokrwienie ważnych narządów. Dlatego też u chorych już otrzymujących lek moczopędny powinno się rozpoczynać stosowanie inhibitora ACE od małej dawki lub przejściowo odstawić lek moczopędny 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE.

W ciągu ostatnich lat uzyskano pośrednie dowody, że ryzyka istotnej, zbyt silnie wyrażonej odpowiedzi hipotensyjnej — poza chorymi wymienionymi powyżej — paradoksalnie należy się bardziej obawiać u chorych z wyjściowo wysokim niż z niskim ciśnieniem tętniczym. To właśnie tym tłumaczy się obecnie fakt, że w dużych badaniach klinicznych u chorych bez nadciśnienia tętniczego (lub z nadciśnieniem tętniczym granicznym) podawanie dużych dawek leków hamujących układ R-A-A (10 mg ramiprilu w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* [HOPE], 15 mg ramiprilu w badaniu *Diabetes reduction approaches with Ramipril and Rosiglitazone medications* [DREAM], 10 mg ramiprilu + 80 mg telmisartanu w badaniu *Ongoing Telmisartan [Micardis®] alone and in combination with Ramipril [Altace®] global endpoint trial* [ONTARGET]) nie wywołuje groźnych spadków ciśnienia tętniczego. Doświadczenia te pozwoliły w ostatnich latach zarówno na wdrażanie dużych dawek inhibitorów ACE od początku leczenia u niektórych z tych chorych, jak i w ogóle na stosowanie coraz większych dawek inhibitorów ACE w praktyce klinicznej.

Doświadczenia te podważają również nagłaśniane jeszcze kilka lat temu teorie o „wyższości” pewnych inhi-



Rycina 1. Algorytm postępowania w przypadku kaszlu występującego po inhibitorach ACE — propozycja autorska Opolskiego i Filipiaka [6]; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

bitorów ACE nad innymi w zakresie ryzyka efektu hipotensyjnego po pierwszej dawce leku. Jakkolwiek istnieją badania potwierdzające brak istotnego efektu hipotensyjnego pierwszej dawki przy stosowaniu na przykład perindoprilu [7] u osób z niewydolnością serca, opisano również udar niedokrwienny po pierwszej przyjętej dawce tego leku u chorego z pozawałową niewydolnością serca [8]. Przyczyną udaru była prawdopodobnie reakcja hipotensyjna po pierwszej dawce tego inhibitora ACE. Wszystkie leki z tej grupy wydają się zatem porównywalne pod względem ryzyka efektu hipotensyjnego pierwszej dawki, być może z wyjątkiem kaptoprilu, w przypadku którego ryzyko to jest zapewne większe. Środki ostrożności względem nadmiernego efektu hipotensyjnego pierwszej dawki inhibitora ACE sprowadzają się w praktyce do pro-

stych zaleceń, istotnych zwłaszcza u osób z ciężką niewydolnością serca lub przyjmujących duże dawki leków moczopędnych. Podanie pierwszej dawki inhibitora ACE tylko u tych pacjentów powinno się odbywać pod opieką lekarza, a terapię należy rozpocząć od małej dawki leku.

Kazuistyczne działania niepożądane

Po czwarte, nie należy również zapominać o kazuistycznych działaniach niepożądanych inhibitorów ACE — bardzo rzadkich, ale takich, które mogą się zdarzyć w praktyce klinicznej. W niniejszym dziale przyjęto zasadę, że o takich działaniach również będzie mowa, ponieważ teoretycznie mogą się zdarzyć w codziennej praktyce, zwłaszcza w przypadku leków tak często stosowanych jak inhibitory ACE. O jakie bardzo rzadkie działania chodzi?

W pojedynczych przypadkach donoszono o występowaniu aft i owrzodzeń języka pod wpływem terapii kaptoprilem, enalaprilem i lisinoprilem [9]. Po terapii enalaprilem stwierdzano incydentalnie uczucie zatkania nosa [10]. Z leczeniem kaptoprilem i perindoprilem powiązано przypadki zapalenia płuc [11, 12]. Opisano przypadek bólów mięśniowych i osłabienia z uczuciem porannej sztywności mięśni u pacjenta przyjmującego enalapril. Objawy te ustąpiły po odstawieniu leku [13]. U pacjenta z toczniem układowym i niewydolnością nerek obserwowano bolesną jednostronną ginekomastię po zastosowaniu kaptoprilu z powodu nadciśnienia tętniczego [14]. Działanie to wiązano z wchodzącą w skład kaptoprilu grupą sulfhydrylową w budowie strukturalnej leku, jednak doniesiono również o ginekomastii powstającej pod wpływem enalaprilu — pozbawionego takiej grupy [15]. W 19 przypadkach na 12543 osób leczonych enalaprilem doniesiono o wystąpieniu głuchoty, ustępującej po odstawieniu leku [16]. Enalapril uważa się również za lek potencjalnie zaostrzający przebieg porfirii [17].

Teratogenność

Po piąte, warto pamiętać, że chociaż inhibitory ACE są rzeczywiście lekami bezwzględnie przeciwwskazanymi w przypadku ciąży, to ich teratogenność udowodniono bezsprzecznie jedynie w modelach zwierzęcych. W badaniach nad stosowaniem inhibitorów ACE w ciąży u zwierząt wykazano znaczną teratogenność tych leków, opisaną szczegółowo w komentowanym artykule. U ludzi rozwój niewydolności nerek był powstrzymany, a nawet ulegał odwróceniu, jeżeli podawania inhibitora ACE zaniachano po I trymestrze ciąży. W takiej sytuacji rozwój płodu przebiegał na ogół prawidłowo, a poród odbywał się o czasie. Długotrwałe podawanie inhibitora ACE wiązało się natomiast z ryzykiem przedwczesnego porodu i mniejszą masą urodzeniową płodu [18, 19]. Natomiast przyjmowanie kaptoprilu lub enalaprilu powiązано z zaburzeniami kościotworzenia czaszki [20, 21]. Niemowlęta z historią narażenia na działanie inhibitora ACE podczas ciąży powinny być ściśle obserwowane pod kątem hipotonii, hiperkalemii i niewydolności nerek.

Inhibitory ACE zaklasyfikowano do kategorii bezpieczeństwa „C” w ciąży w I trymestrze („nie można wyklu-

czyć niebezpieczeństwa dla płodu w trakcie przyjmowania leku”) oraz „D” w II i III trymestrze („istnieją dowody na szkodliwe działanie leku na płód”). W zaleceniach amerykańskiej Agencji ds. Rejestracji Leków i Żywności (FDA, *Food and Drugs Administration*) podkreślono więc szczególne niebezpieczeństwo dla zdrowia i życia płodu związane z przyjmowaniem inhibitorów ACE w II i III trymestrze ciąży. Warto o tym pamiętać w kontekście dyskusji nad optymalnym wyborem leku hipotensyjnego u młodej kobiety w wieku rozrodczym.

PIŚMIENICTWO

1. Chalmers D., Whitehead A., Lawson D.H. Postmarketing surveillance of captopril for hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34: 215–223.
2. Anonymous. Cough caused by ACE inhibitors. *Drug Ther. Bull.* 1994; 32: 55–56.
3. Coulter D.M., Edwards I.R. Cough associated with captopril and enalapril. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1521–1523.
4. Berkin K.E., Ball S.G. Cough and angiotensin converting enzyme inhibition. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1279–1280.
5. Woo K.S., Nicholls M.G. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 141–144.
6. Opolski G., Filipiak K.J. (red.). Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron. Urban & Partner, Wrocław 2000.
7. MacFadyen R.J. Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. *Br. Heart J.* 1991; 66: 206–211.
8. Bagger J.P. Adverse event with first dose perindopril in congestive heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1671–1672.
9. Savino L.B., Haushalter N.M. Lisinopril-induced “scalded mouth syndrome”. *Ann. Pharmacother.* 1992; 26: 1381–1382.
10. Fennerty A., Little M., Reid P. Enalapril-induced nasal blockage. *Lancet* 1986; ii: 1395–1396.
11. Kidney J.C., O’Halloran D.J., Fitzgerald M.X. Captopril and lymphocytic alveolitis. *Br. Med. J.* 1989; 299: 981.
12. Benard A., Melloni B., Gosselin B. i wsp. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1314–1316.
13. Leloët X., Moore N., Deshaynes P. Pseudopolymyalgia rheumatica during treatment with enalapril. *Br. Med. J.* 1989; 298: 325.
14. Markusse H.M., Meyboom R.H.B. Gynaecomastia associated with captopril. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1262–1263.
15. Nakamura Y., Yoshimoto K., Saima S. Gynaecomastia induced by angiotensin-converting inhibitor. *Br. Med. J.* 1990; 300: 541.
16. Inman W.H.W., Rawson N.S.B. Deafness with enalapril and prescription event monitoring. *Lancet* 1987; i: 872.
17. Moore M.R., McColl K.E.L. Porphyria: drug lists. Porphyria Research Unit. University of Glasgow, Glasgow 1991.
18. Broughton Pipkin F. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989; ii: 96–97.
19. Anonymous. Are ACE inhibitors safe in pregnancy? *Lancet* 1989; ii: 482–483.
20. Duminy P.C., Burger P.D. Fetal abnormality associated with use of captopril during pregnancy. *S. Afr. Med. J.* 1981; 60: 805.
21. Mehta N., Modi N. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989; ii: 96.