

# Obrzęk naczynioruchowy Quinckego w przebiegu terapii kandesartanem u chorego z niedoczynnością przytarczyc i hipokalcemią

Angioneurotic Quinke oedema in the course of candesartan therapy  
in a patient with hypoparathyroidism and hypocalcemia

Kamilla Wesołowska<sup>1</sup>, Dawid Bąkowski<sup>1</sup>, Przemysław Dąbkowski<sup>2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup> Samodzielna Pracownia Hemodynamiki Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>3</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

## Streszczenie

Przedstawiono przypadek 74-letniego mężczyzny, w przypadku którego przyczyną hospitalizacji był obrzęk naczynioruchowy Quinckego, objawiający się nagłym obrzękiem tkanki podskórnej i podśluzówkowej, obejmujący również krtań i gardło. Wśród wielu przyczyn mogących powodować wystąpienie tej będącej stanem zagrożenia życia choroby są również leki z grupy antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II. Opisano przypadek chorego z niedoczynnością przytarczyc i hipokalcemią, u którego obrzęk naczynioruchowy wystąpił w przebiegu terapii kandesartanem.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy Quinckego, hipokalcemia, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla angiotensyny II

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 182–184)

## Wstęp

Sartany, czyli antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, angiotensin II type 1 receptor blocker), to szeroka grupa leków o wspólnym mechanizmie działania, który polega na blokowaniu receptora angiotensynowego typu 1 (AT1), co uniemożliwia działanie angiotensyny II uwalnianej przez układ renina–angiotensyna–aldosteron. W odróżnieniu od inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) sartany nie wykazują wpływu na stężenie bradykininy – peptydowego hormonu tkankowego, który między innymi prowadzi do skurczu mięśni gładkich oskrzeli, co przejawia się kaszlem i może wywoływać obrzęk naczynioruchowy [1]. W teorii zatem ARB nie powinny wywoływać obrzęku naczynioruchowego,

natomiast inhibitory ACE są relatywnie częstą przyczyną nabytego obrzęku naczynioruchowego. Szacuje się, że mogą one być przyczyną nawet 20–40% przypadków zgłoszeń do szpitali z powodu obrzęku naczynioruchowego.

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 74 lat był pierwotnie leczony na oddziale otorynolaryngologicznym z powodu ostrej duszności w przebiegu obrzęku krtani. Chorego zaintubowano i zastosowano u niego oddech wspomagany respiratorem. Rozpoznano naczynioruchowy obrzęk Quinckego, który mógł się wiązać z przyjmowaniem przez chorego kandesartanu. Dalsze leczenie i diagnostyka odbywały się w warunkach oddziału intensywnej nadzoru kardiologicznego kliniki kardiologii.

Adres do korespondencji: lek. Kamilla Wesołowska, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: Kami1807@wp.pl

W wywiadzie u chorego występowały wieloletnie nadciśnienie tętnicze oraz nietolerancja leków z grupy inhibitorów ACE i leków przeciwbólowych. Dziesięć lat przed wyżej wspomnianą hospitalizacją chorego poddano całkowitej strumektomii z powodu raka brodawkowatego tarczycy oraz terapii radiojodem, czego konsekwencją była jatrogenna niedoczynność tarczycy. W ramach terapii hipotensyjnej chory przyjmował kandesartan w dawce 16 mg 2 razy dziennie, indapamid w dawce 1,5 mg raz dziennie oraz 150 µg lewotyroksyny. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększoną jamę lewego przedsionka (47 mm) i poszerzoną do 38 mm prawą komorę, z dobrą kurczliwością globalną; frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 45–50%. W badaniach laboratoryjnych odnotowano następujące nieprawidłowości: stężenie troponiny T o wysokiej czułości 284,9...204,2 ng/ml (przy normie 0–3 ng/ml), obniżone stężenie żelaza 34 µg/dl (przy normie 49–167 µg/dl) i przy prawidłowym stężeniu witaminy B12 oraz prawidłowej utajonej zdolności wiązania żelaza (UIBC, *unsaturated iron-binding capacity*). Poza tym odnotowano niskie stężenie jonów  $Ca^{2+}$  3,5 mEq/l (przy normie 4,5–5,5 mEq/l), wymagające dożylną suplementacji preparatami wapnia. Ze względu na podwyższone do 170/100 mm Hg wartości ciśnienia tętniczego zmodyfikowano u pacjenta terapię hipotensyjną, z okresową koniecznością krótkotrwałego podawania dożylnie urapidylu. W leczeniu, oprócz dożylną substytucji preparatów wapnia i antybiotykoterapii empirycznej, zastosowano długodziałający metoprolol w dawce 25 mg, hydrochlorotiazyd, alfakalcydol w dawce 1 µg, lewotyroksynę w dawce 150 µg i ampułkę dożylną klemastyny 2 razy dziennie.

Po zaprzestaniu doustnej suplementacji wapnia obserwowano niewielką hipokalcemię, zmniejszone wydalanie wapnia z moczem, obniżone do 9,21 ng/ml stężenie witaminy D (norma 30–80 ng/ml) i obniżone do 4,5 pg/ml stężenie parathormonu (norma 15–65 pg/ml). Ponadto zanotowano zwiększone do 10,26 µj.m./ml stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) (norma 0,2–4,2 µj.m./ml) przy prawidłowych frakcjach wolnych hormonów. Chorego przeniesiono na Oddział Kliniczny Kliniki Alergii i Immunologii w Krakowie (Ordynator: prof. dr hab. med. Jacek Musiał), gdzie na podstawie przeprowadzonych badań i obserwacji potwierdzono hipokalcemię u pacjenta z jatrogenną niedoczynnością przytarczyc i niedoborem witaminy D. Ustalono tam następujące leczenie: kwas acetylosalicylowy 75 mg, omeprazol 20 mg, długodziałający metoprolol 25 mg, amlodipina 5 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg, lewotyroksyna 175 µg, preparat wapnia doustnego 3 razy 1000 mg, kolekalfyferol 6 kropli dziennie przez 3 miesiące z modyfikacją dawki zależnie od stężenia witaminy D. Testy alergiczne wykonane u pacjenta po wyrównaniu stężenia  $Ca^{2+}$  i po wyrównaniu niedoczynności tarczycy nie wykazały znamiennej nadreaktywności.

## Omówienie

Spośród leków hipotensyjnych inhibitory ACE powodują około 25,2%, natomiast sartany około 7,2% działań niepożądanych (wg rejestru ROMDNL) [2]. Co 3. działanie niepożądane jest spowodowane przez telmisartan i losartan (37,5%), natomiast przez kandesartan niespełna 13%. W trakcie terapii inhibitorami ACE wśród działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego aż 90% stanowi suchy kaszel, natomiast duszność, zaostrzenie objawów astmy oskrzelowej, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa oraz obrzęk krtani – 10% odnotowywanych powikłań. Obrzęk naczynioruchowy Quinckego charakteryzuje się występowaniem ograniczonych obrzęków, które pojawiają się na skutek alergii lub czynników niealergiczych. Obrzęk może zostać wywołany przez uczulenie na leki, pokarm, substancje wziewne, a czasem przez ukąszenie owada.

Oprócz alergii przyczynami powstania obrzęku mogą być reakcja autoimmunologiczna, niedobór inhibitora składnika dopełniacza C1 (obrzęk naczynioruchowy wrodzony i dziedziczny) oraz niektóre substancje (konserwanty, inhibitory ACE). Obrzęk naczynioruchowy pojawia się zwykle w takich miejscach ciała, jak: usta, policzki, powieki, ręce, stopy, genitalia, jelita (wywołuje wtedy silny ból brzucha, wymioty, nudności, biegunkę) czy krtani, co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Z reguły jego objawy są bardziej nasilone po jednej stronie ciała. U chorych z obrzękiem naczynioruchowym spowodowanym inhibitorami ACE najczęściej pojawia się on w obrębie głowy lub jelit. Ta odmiana obrzęku naczynioruchowego nie zależy od dawki leku, jednak pierwsze objawy zwykle pojawiają się przy jego pierwszej aplikacji. Reakcja jest specyficzna dla całej grupy inhibitorów ACE, ale nie dla poszczególnych preparatów [3]. Wydaje się, że w przypadku zażycia leku z tej grupy patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego wiąże się z ograniczeniem procesu degradacji bradykininy, jako że konwertaza angiotensyny nie tylko aktywuje angiotensynę I, lecz także inaktywuje bradykininę. Zwraca uwagę fakt, że choć zależna od inhibitora ACE degradacja bradykininy jest obniżona u wszystkich pacjentów leczonych preparatami z tej grupy, to obrzęk Quinckego pojawia się tylko u pewnego odsetka chorych. Można zatem przypuszczać, że wystąpienie objawów chorobowych u tych chorych jest uwarunkowane obecnością pewnych dodatkowych czynników [4].

Obrzęk naczyniopochodny jest rzadkim (1–2/1000 pacjentów), ale jednym z najgroźniejszych powikłań leczenia inhibitorami ACE. W większości przypadków powikłanie to obserwuje się w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, najczęściej (bo aż u 60%) tydzień po włączeniu inhibitora ACE, przy czym objawy obrzęku mogą się też pojawić po kilku latach stosowania leku [5, 6]. Niestety u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy po zażyciu inhibitora ACE, sartany (ARB) nie są bezpieczniejszą alternatywą, ponieważ opisano przypadki nawrotu obrzęku po podaniu

sartanów [7]. Na podstawie dwóch randomizowanych badań i jednej metaanalizy dowiedziano, że ARB mogą być jednak alternatywą farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z istotnymi wskazaniami do stosowania inhibitorów ACE, mimo wywiadu obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu tych ostatnich. Chorzy ci powinni jednak pozostawać pod wnikliwą obserwacją medyczną, a włączenie w terapii ARB należy poprzedzić szczegółową edukacją pacjenta dotyczącą objawów i postępowania w przypadku pojawienia się obrzęku naczynioruchowego [8]. W metaanalizie Makaniego i wsp. [9] dowiedziano, że zagrożenie pojawieniem się obrzęku naczynioruchowego po zażyciu inhibitora ACE jest ponad 2 razy częstsze niż po ARB. Tego poważnego działania niepożądanego w trakcie terapii inhibitorami ACE czy ARB należy się częściej spodziewać u pacjentów z niewydolnością serca niż w przebiegu nadciśnienia tętniczego czy choroby niedokrwiennej serca bez towarzyszącej niewydolności serca [9]. U prawie połowy pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym indukowanym przez ARB stwierdza się wywiad obrzęku naczynioruchowego w trakcie wcześniejszej terapii inhibitorami ACE. Właśnie u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność w czasie włączania do leczenia ARB. Przyczyną obrzęku naczynioruchowego u opisanego chorego mogło być zarówno stosowanie w terapii hipotensyjnej kandesartanu, jak i stan hipokalcemii.

W przedstawionym przypadku pacjenta po przebytej jodoterapii gruczołu tarczowego występowała niedoczynność

przytarczyc z hipokalcemią, co mogło doprowadzić do wystąpienia nietypowych objawów ujmowanych często w piśmiennictwie pod nazwą „równoważników tężyczki” i będących konsekwencją izolowanego skurczu komórek mięśniowych w różnych narządach. Należą do nich między innymi: skurcz mięśni krtani, skurcz oskrzeli, powiek, napady astmy, skurcz naczyń wieńcowych z objawami dławicy piersiowej, skurcz naczyń mózgowych (powodujący migreny, zaburzenia świadomości, przemijający napad niedokrwienny) [10]. Można zatem przyjąć, że przyczyną obrzęku Quinckego u opisanego pacjenta było połączenie (bez możliwości wskazania przyczyny dominującej) dwóch sprzyjających czynników, tj. hipokalcemii i przyjmowania kandesartanu.

## Podsumowanie

Przedstawiając powyższy przypadek, autorzy pragną zwrócić uwagę na to, że uwzględnianie hipokalcemii jako czynnika inicjującego lub wzmacniającego reakcję alergiczną zawsze powinno towarzyszyć diagnozowaniu i terapii pacjentów z najcięższymi postaciami alergii. Warto również pamiętać, że nie tylko stosowanie inhibitora ACE, ale również ARB może wywołać obrzęk naczynioruchowy Quinckego.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Abstract

We present a case of a 74-year-old man who was hospitalized due to angioneurotic Quincke oedema, manifested by a sudden swelling of the subcutaneous and submucosal tissues, including the larynx and throat. Among the many reasons that may cause the occurrence of this condition which is life-threatening disease, are also antagonists of the AT1 receptor for angiotensin II. We present a case of a patient with hypoparathyroidism and hypocalcemia in whom angioedema occurred during candesartan therapy.

Key words: angioneurotic Quincke oedema, hypocalcemia, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers II

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 182–184)

## Piśmiennictwo

1. Shino M., Takahashi K., Murata T. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am. J. Otolaryngol.* 2011; 32: 624–626.
2. Wojtaszek B., Korzeniowska K., Jablecka A. Działania niepożądane leków hipotensyjnych zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu. *Farm. Współ.* 2009; 2: 10–23.
3. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 373–388.
4. Cugno M., Nussberger J., Cicardi M., Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int. Immunoph.* 2003; 3: 311–317.
5. Chin H.L., Buchan D. Severe angioedema after long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 312–313.
6. Edwards T. Adverse effects of ACE inhibitors. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 314.
7. Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyło W. Genetyka chorób układu krążenia. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: strony?.
8. Beavers C.J., Dunn S.P., Macaulay T.E. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 520–524.
9. Makani H., Messerli F.H., Romero J. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 383–391.
10. Yasuda T., Niimi H. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39: 485–490.

## Komentarz

## Obrzęk naczynioruchowy Quinckego podczas terapii kandesartanem

**dr hab. n. med., prof. UM Małgorzata Lelonek, FESC**

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W pracy kazuistycznej Wesołowskiej i wsp. zatytułowanej „Obrzęk naczynioruchowy Quinckego w przebiegu terapii kandesartanem u chorego z niedoczynnością przytarczyc i hipokalcemią” [1], poruszono istotny problem kliniczny wystąpienia poważnego objawu niepożądanego podczas terapii blokerem receptora angiotensynowego typu 1 (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*). Teoretycznie leki te nie powinny indukować wystąpienie obrzęku naczynioruchowego, co wynika z braku wpływu sartanów na bradykininę. Najczęściej obrzęk naczynioruchowy pojawia się po inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia i reakcja ta jest specyficzna dla całej grupy inhibitorów ACE [2]. Natomiast nie

wyjaśniono dotychczas, dlaczego mimo ograniczenia degradacji bradykininy, które występuje u wszystkich chorych leczonych inhibitorami ACE, obrzęk Quinckego pojawia się u pewnego odsetka pacjentów oraz jakie dodatkowe czynniki biorą udział w tej reakcji.

Obrzęk naczynioruchowy jest częstszy u pacjentów z niewydolnością serca niż z nadciśnieniem tętniczym czy chorobą wieńcową bez współistniejącej niewydolności serca. Warto pamiętać, że sartany nie są bezpieczną alternatywą dla inhibitorów ACE, jeśli w wyniku stosowania leków z tej ostatniej grupy wystąpił obrzęk naczynioruchowy. Zatem istotnymi elementami postępowania są dokładne zebranie wywiadu w kierunku działań niepożądanych po inhibitorach ACE czy ARB, edukacja pacjenta (objawy, postępowanie) oraz obserwacja kliniczna po wdrożeniu leku [3].

Autorzy pracy przedstawiają bardzo ciekawy przypadek kliniczny wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w trakcie terapii kandesartanem u pacjenta z niedoczynnością przytarczyc i hipokalcemią. Kandesartan należy do najlepiej tolerowanych ARB. Obrzęk naczynioruchowy w trakcie terapii tym lekiem występuje bardzo rzadko (< 1/10 000). W bazach *Medline/PubMed* znalazłam pojedyncze doniesienia na ten temat [4, 5]. Warto podkreślić, że Autorzy podejmują próbę wyjaśnienia patomechanizmu wystąpienia obrzęku Quinckego w opisywanym przypadku oraz dyskutują nad wpływem hipokalcemii i równoważników tężyczki na wystąpienie tego objawu i postulują uwzględnienie hipokalcemii jako czynnika inicjującego i/lub wzmacniającego reakcję alergiczną.

**Piśmiennictwo**

1. Wesołowska K., Bąkowski D., Dąbkowski P., Wożakowska-Kapłon B. Obrzęk naczynioruchowy Quinckego w przebiegu terapii kandesartanem u chorego z niedoczynnością przytarczyc i hipokalcemią. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 182–184.
2. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 373–388.
3. Beavers C.J., Dunn S.P., Macaulay T.E. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 520–524.
4. Hamasaki H., Hiraishi C., Yanai H. Severe angioedema induced by angiotensin II receptor blocker. *Intern. J. Cardiol.* 2013; 168: e15–e16.
5. Taki M., Watanabe H., Hasegawa T. i wsp. Angioedema: 6 years experience with fourteen cases. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 199–204.