

REFERATE GENERALE

Reacții induse de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei – aspecte etiopatogenice, clinice și terapeutice**Reactions induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors – etiopathogenic, clinical and therapeutic aspects**

Polliana Mihaela Leru

First published: 16 noiembrie 2017

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.1.1.2017.1240

Abstract

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) have been largely used in clinical practice for more than 30 years, mainly for treating arterial hypertension and heart failure. They have been proven to reduce cardiovascular risk, by reducing mortality and morbidity after myocardial infarction and stroke. Besides their well known positive effects, treatment with ACEI may induce some adverse reactions, such as chronic cough and angioedema. Intolerance to ACEI is due to increasing levels of bradykinin in plasma and lungs, secondary to blocking the conversion of angiotensin II to angiotensin I. Cough induced or aggravated by ACEI is quite frequently encountered in clinical practice and generally underestimated. Angioedema associated with ACEI therapy has a low incidence, but because of the large number of patients treated with this class of medication, ACEI is the most common cause of angioedema in adults who presented to hospitals or emergency departments. Angioedema may occur any time during the ACEI therapy, usually in the first year, but late onset is possible, leading to delayed or confused diagnosis. The reported incidence is higher in women, African-Americans and patients with previous drug allergies. Diagnosis of ACEI induced angioedema may be difficult because of the late onset, clinical picture similar with histamine-induced angioedema and concomitant medication. Bradykinin-mediated angioedema does not respond to standard therapy with antihistamines, corticosteroids and adrenaline, usually used for treating allergic reactions. Recent studies support the usefulness of subcutaneous icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist.

Keywords

angioedema, intolerance, angiotensin-converting enzyme inhibitors

Rezumat

Medicamentele inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt utilizate în practica clinică de peste 30 de ani, fiind indicate în tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace. Beneficiile lor sunt reducerea riscurilor bolii cardiovasculare, dovedite în special prin reducerea semnificativă a mortalității și morbidității după infarct miocardic și accident vascular cerebral. Pe lângă aceste beneficii incontestabile, utilizarea IECA implică și unele efecte nedorite, în special tusea și angioedemul. Intoleranța la IECA are ca substrat creșterea nivelului plasmatic și pulmonar de bradikinină, consecință a reducerii conversiei angiotensinei II în angiotensină I. Tusea apărută sau agravată de IECA este considerată o reacție nedorită relativ frecventă și în general subestimată în practica clinică. Angioedemul indus de IECA apare cu o incidență redusă, dar utilizarea pe scară largă a acestei clase terapeutice o face să fie printre cele mai frecvente cauze de angioedem întâlnite la adult în practica clinică. Angioedemul indus de IECA poate să apară în orice moment al tratamentului, de obicei în primul an, iar debutul tardiv determină întârzierea și dificultatea diagnosticului. Există factori de risc individuali, cum sunt rasa neagră, sexul feminin și asocierea altor reacții post-medicaționale. Diagnosticul angioedemului indus de IECA este îngreunat de apariția tardivă, aspectul clinic similar cu angioedemul mediat de histamină și asocierea altor tratamente concomitente, eventual dintre cele cu potențial alergizant. Angioedemul mediat de bradikinină nu răspunde în general la terapia standard cu antihistaminice, corticoizi și adrenalină. Studii recente susțin utilitatea tratamentului cu icatibant, un antagonist selectiv al receptorilor bradikininei.

Cuvinte cheie

angioedem (/reviste/alergologia?tag=angioedem)

intoleranță (/reviste/alergologia?tag=intoleranță)

inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (/reviste/alergologia?tag=inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei)

Introducere

Medicamentele inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) reprezintă o clasă terapeutică utilizată de peste 30 de ani în practica clinică, fiind medicația cel mai frecvent utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale⁽¹⁾. În 2007, IECA au constituit cea mai prescrisă clasă terapeutică dintre toate categoriile, cu 158 de milioane de prescripții medicale raportate în SUA și cu o creștere de 15% comparativ cu intervalul de cinci ani precedent⁽²⁾. Beneficiile terapeutice atribuite acestei clase sunt reducerea riscurilor cardiovasculare, a morbidității și mortalității determinate de insuficiența cardiacă, boala coronariană ischemică, hipertensiunea arterială, nefropatia diabetică, în special după infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale. Studiile care au comparat IECA cu antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARB) au arătat că IECA rămân medicația de elecție în insuficiența cardiacă, iar ARB nu și-au demonstrat superioritatea față de acestea⁽³⁾. Pe lângă efectele benefice, IECA produc și efecte nedorite, cele mai frecvente fiind: tuse cronică, angioedem, hiperpotasemie, hipotensiune, depresie medulară, rareori insuficiență hepatică. Cele mai cunoscute reacții nedorite induse de IECA sunt tusea și angioedemul, atribuite mecanismelor de

intoleranță. Se menționează că aproximativ 19% dintre pacienții tratați cu IECA întrerup tratamentul din cauza efectelor nedorite⁽⁴⁾. Angioedemul este manifestarea cea mai severă a intoleranței față de IECA, fiind o patologie în creștere, care poate avea evoluție severă și risc de deces prin asfixie. Incidența raportată este cuprinsă între 0,1% și 2,2% dintre pacienții tratați cu IECA, fiind mai mare la femei și la populația afro-americană⁽⁵⁾. Ca urmare a numărului mare de pacienți tratați cu IECA, angioedemul indus de această terapie reprezintă cea mai frecventă cauză de angioedem la adulții care se prezintă la camera de gardă și în spital, aproximativ 30-40% dintre cazuri. Deși cazurile fatale sunt foarte rare, problemele pe care le ridică angioedemul în practica medicală sunt serioase, în special din perspectiva diagnosticului precoce, a stabilirii cauzei, a tratamentului imediat și a profilaxiei recidivelor. Angioedemul neasociat cu urticaria este considerat în prezent o patologie distinctă, cu mecanisme patogenice, manifestări clinice și tratamente diferite de cele ale urticariei⁽⁶⁾. Articolul de față își propune o trecere în revistă a aspectelor patogenice, clinice și terapeutice relevante privind mecanismele prin care sunt induse reacțiile de intoleranță la IECA, în special angioedemul.



Figura 1. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron⁽⁹⁾

(/image/3974/0/figura_1_sistemul_renina_angiotensina_aldosteron_9_3974.jpg)

Mecanisme de acțiune ale IECA

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei intervin în metabolizarea substanțelor care fac parte din sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA), care intervine în reglarea presiunii vasculare sistemice și a debitului renal. Renina este produsă la nivelul rinichiului atunci când scade perfuzia renală, și convertește angiotensinogenul, produs de ficat, în angiotensină I. Aceasta are un efect slab vasoconstrictor și este metabolizată la nivel pulmonar de enzima de conversie a angiotensinei (ECA), rezultând angiotensina II, cu efecte vasoconstrictoare puternice. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei intervin atât în cascada sistemului RAA, cât și în degradarea bradikininei (BK) – un nonapeptid vasoactiv. Precursorul kininogen este clivat de kalikreină la forme active de BK, cu timp de înjumătățire scurt, fiind supuse degradării tisulare primare de către enzimele ECA, endopeptidaza neutră (NEP), aminopeptidaza P (APP) și, secundar, de către dipeptidil-peptidaza IV (DPPIV)⁽⁷⁾. IECA prelungesc durata de viață a BK, care produce efecte prin stimularea receptorilor BK2. BK este un puternic mediator local al vasodilatației și permeabilității vasculare, inițial la nivelul venulelor postcapilare. Efectele BK sunt: antihipertensive, antitrombogenice, antiproliferative și antifibrogenice. De asemenea, BK participă în procesele inflamatoare din astm, rinită și anafilaxie și este mediatorul angioedemului ereditar (HAE) și dobândit (AAE) prin deficit de C1-inhibitor esterază. Pacienții cu HAE și cei cu AE indus de IECA au activitate serică crescută a BK în timpul atacului⁽⁸⁾. BK este rapid metabolizată de peptidaze tisulare și serice, iar afectarea acestui metabolism este cauza principală a angioedemului indus de IECA. Enzimele principale sunt ECA, APP și NEP, iar cele secundare sunt DPPIV și kininaza I. Perturbarea funcțională a enzimelor secundare în metabolizarea BK poate contribui la scăderea suplimentară a metabolizării BK, pe lângă IECA.

Tusea indusă de IECA

Tusea apărută sau agravată de IECA este considerată o reacție nedorită relativ frecventă și în general subestimată în practica clinică. Este seacă, persistentă, însoțită uneori de senzația de prurit sau gâdilătură la nivelul orofaringelui și nu depinde de doză. A fost raportată o incidență de 11,48%, dar de multe ori tusea este subestimată sau atribuită altor cauze⁽¹⁰⁾. Tusea apare, în general, după prima lună de tratament, dar poate apărea și după mai multe luni, ceea ce face dificilă relația cauzală cu IECA. Chiar dacă se pot asocia și alte cauze de tuse, cum sunt astm sau BPOC, în cazul pacienților tratați cu IECA se recomandă ca primă atitudine oprirea acestei medicații și completarea ulterioară a investigațiilor, dacă persistă tusea.

Factori de risc pentru angioedemul indus de IECA

Pacienții care continuă tratamentul cu IECA au risc de peste 10 ori mai mare de recurență a angioedemului, comparativ cu cei care întrerup imediat medicația⁽¹¹⁾. S-a dovedit că populația de origine afro-americană are un risc crescut de angioedem indus de IECA și, de asemenea, are o incidență crescută a formelor mai severe, cu risc de deces⁽¹²⁾. Alți factori de risc pentru angioedemul indus de IECA sunt: sexul feminin, vârsta peste 65 de ani, fumatul, comedicația, în special din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene, și traumatisme sau intervenții recente. S-a dovedit că unele evenimente, cum sunt traumatisme faciale, intubații, manevre anestezice, cateterisme cardiace sau alte proceduri medicale efectuate cu 48 de ore înainte, pot crește semnificativ riscul de angioedem la pacienții tratați cu IECA⁽¹³⁾.

Caracteristici clinice ale angioedemului indus de IECA

Angioedemul indus de IECA apare în special la nivelul feței (85%) și al limbii (40%), cu manifestări digestive mult mai rare decât în angioedemul ereditar, în general dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, excepțional ascita. Afectarea laringiană a fost raportată în 10% dintre cazuri și poate duce la asfixie și deces, dar cazurile fatale sunt foarte rare. Intoleranța la IECA reprezintă 30% dintre cazurile de angioedem care se prezintă la departamentele de urgență, 11% dintre acestea fiind internate în terapie intensivă, dintre care 16% necesită suport ventilator⁽¹⁴⁾. În general, angioedemul nu este însoțit de urticarie. Dificultatea principală a diagnosticului constă în lipsa unui pattern de timp caracteristic, respectiv variabilitatea foarte mare a intervalului dintre administrarea IECA și apariția angioedemului. S-a dovedit că pacienții tratați cu IECA pot avea angioedem după prima zi sau după 8-10 ani de tratament, intervalul mediu fiind 10,2 luni de la inițierea tratamentului⁽¹⁵⁾. Un alt element de confuzie este posibilitatea recurenței angioedemului și după oprirea IECA, în cazuri rare, fie din cauza coexistenței altor factori, fie prin mecanisme neclare de perpetuare. Diagnosticul angioedemului indus de IECA este clinic, nu există teste cutanate sau sangvine de confirmare a acestuia. Consultul și evaluarea alergologică sunt totuși indicate în cazurile neclare, care persistă după întreruperea IECA, la pacienții cu polimedicație, care asociază urticarie sau alte cauze posibile de angioedem.

Diagnosticul diferențial al angioedemului indus de IECA se face cu alte forme de angioedem neînsoțit de urticarie. Acestea sunt boli rare, clasificate în trei forme ereditare și trei forme dobândite: angioedemul ereditar (cu debut la copil sau adultul tânăr, în general cu istoric familial și tablou clinic mai sever), angioedemul dobândit idiopatic histaminergic sau nonhistaminergic și angioedemul prin deficit dobândit de C1-inhibitor esterază⁽¹⁶⁾.

Recomandări terapeutice

Abordarea terapeutică a pacienților tratați cu IECA și care au angioedem implică în primul rând oprirea imediată a acestei medicații. Înlocuirea cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II implică un risc relativ mic de recurență a angioedemului, de aproximativ 10%, conform unui studiu publicat în 2008, dar pacienții trebuie avertizați asupra acestui risc⁽¹⁷⁾. Este important de subliniat faptul că intoleranța la IECA este un efect de clasă, prin urmare trebuie oprite toate preparatele care conțin orice moleculă din această familie, singură sau în combinații, inclusiv cele administrate în urgență, pentru scăderea rapidă a tensiunii arteriale (de exemplu, captopril). Terapia standard cu adrenalină, corticosteroizi și antihistaminice, utilizată în general în formele de angioedem alergic, este considerată inefficientă. S-a dovedit că glucocorticoizii induc expresia ECA și, prin urmare, pot accelera metabolizarea bradikininei, ceea ce explică un posibil beneficiu clinic. Recomandările cele mai recente privind tratamentul angioedemului indus de IECA susțin ca terapie de primă alegere, în special în formele cu risc de edem laringian, administrarea subcutanată de icatibant – un antagonist selectiv al receptorilor de bradikinină B2⁽¹⁸⁾. Acesta a fost inițial indicat și utilizat în profilaxia și tratamentul angioedemului ereditar, fiind printre opțiunile terapeutice moderne ale acestei boli. Alternativ se pot utiliza acidul tranexamic și concentrate de C1-inhibitor (disponibil și la noi în țară), dar acestea nu sunt susținute de studii controlate placebo pentru această indicație.

Concluzii

Reacțiile induse de IECA prin mecanisme de intoleranță, în special angioedemul recurent, reprezintă o patologie cu frecvență în creștere, având în vedere larga utilizare a acestei clase terapeutice. Riscurile pe care le implică trebuie cunoscute de toți medicii practicieni și comunicate pacienților, iar diagnosticul angioedemului trebuie stabilit cât mai precoce. Decizia terapeutică ulterioară trebuie să țină cont de forma clinică, factorii de risc individuali și patologia cardiovasculară, dar și de posibilitățile terapeutice în cazul unor forme clinice severe.

Bibliografie

1. Smith RE, Ashiya M. Antihypertensive therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 597-8.
2. National Prescription Audit PLUS. IMS. Available at <http://www.imshealth.com>.
3. Dunlap ME, Peterson RC. ACE inhibitors vs. ARBs: is one class better for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:433-8.
4. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004; 10:499-509.
5. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema : incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 171-188.
6. Aberer W. Angioedema is not just deep urticaria, but an entity of its own. *Allergy* 2014;69:549-52.
7. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats : rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema . *Br J Pharmacol* 2008;153:947-55.
8. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002;347: 621-2.
9. Hoover T, Lippmann M, Grouzman E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angioedema : a review of the pathophysiology and risk factors. *Clinical & Experimental Allergy* 2010 (40) 50-61.
10. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough : deceptive information from the physicians' desk reference. *Am J Med* 2010;123(11):234-42.
11. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-3.

12. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332: 1177-81.
13. Schiller PI, Messmer SL, Haefeli WE, Schlienger RG, Bircher AJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor– induced angioedema : late onset, irregular course and potential role of triggers. *Allergy* 1997; 52: 432-5.
14. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100: 327-32.
15. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999; 60: 111-9.
16. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP et al. Classification , diagnosis and approach to treatment for angioedema : consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69: 602-16.
17. Haymore BR, Yoon J, Mikita C, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients wuth prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors : a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 495-499.
18. Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M , Strassen U, Rotter N et al. A randomized trial of icatibant in ACE-Inhibitor –induced angioedema. *N Engl J med* 2015; 372(5): 418-25.

| MedicHub

[Acasă \(/acasa\)](#)

[Misiunea noastră \(/misiunea-noastra\)](#)

[Știri \(/stiri\)](#)

[Reviste \(/reviste\)](#)

[Contact \(/contact\)](#)

| Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

[MedicHub.ro](https://www.facebook.com/MedicHub.ro/) (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

| Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România

CUI: 16136719

Nr. Reg. Com. J40/2001/2004