

nă a angioedemului. Debutul angioedemului poate fi în prima lună de tratament, dar în general cazurile descrise în literatura de specialitate au apărut după o durată medie de tratament cu IECA de 6 luni până la un an. Un alt aspect important al angioedemului indus de IECA este faptul că poate să apară și la distanță de câțiva ani de la inițierea tratamentului, ceea ce poate duce la întârzierea diagnosticului (17). Dificultatea confirmării diagnosticului de angioedem indus de IECA constă în absența unui pattern de timp caracteristic, față de începutul tratamentului, respectiv variabilitatea mare a intervalului de timp dintre începutul tratamentului cu IECA și debutul episoadelor de angioedem, dar și de faptul că angioedemul este considerat în general o formă de alergie, atribuită multor factori medicamentoși, alimentari, chimici etc (18).

Aspectele clinice ale angioedemului indus de IECA, menționate în literatura de specialitate, au fost confirmate și de experiența personală, pe care am sintetizat-o într-un studiu retrospectiv al pacienților cu angioedem fără urticarie, care s-au adresat pentru consult alergologic la Spitalul Clinic Colentina, timp de doi ani. Am evaluat manifestările clinice, factorii de risc, managementul și evoluția pacienților cu angioedem indus de IECA, dintre care 68% au folosit IECA în monoterapie și 76% au avut o durată de tratament cu IECA de peste un an. În ceea ce privește localizarea angioedemului, toți pacienții au prezentat angioedem facial, cu un procent relativ mare de edem la nivelul limbii și doar un pacient a avut edem laringian (confirmat prin consult ORL). Evoluția pacienților a fost favorabilă după oprirea tratamentului cu IECA și înlocuirea acestuia cu alta clasă terapeutică, cu remiterea simptomelor în 24-48 ore de la debut (19).

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL ANGIOEDEMULUI INDUS DE IECA

Diagnosticul angioedemului indus de IECA este clinic, nu sunt disponibile teste cutanate sau sanguine de confirmare a acestuia, aplicabile în practica clinică. Consultul și evaluarea alergologică sunt indicate în cazurile neclare, care persistă după oprirea IECA, la pacienții cu polimedicatie, care asociază urticarie sau alte cauze de angioedem recurent. Diagnosticul diferențial se face cu alte forme de angioedem recurent ale adultului, neînsoțite de urticarie, cum sunt unele forme mai rare de angioedem histaminergic sau non-histaminergic idiopatic sau angioedemul prin deficit dobândit de C1-inhibitor esteraza (20)

RECOMANDĂRI TERAPEUTICE

Abordarea terapeutică a angioedemului indus de IECA constă în primul rând în oprirea acestui tratament.

Înlocuirea IECA cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (sartani), reprezintă o alternativă eficientă și sigură, deoarece aceștia au un risc mult mai mic de reapariție a angioedemului, de 0,12%, conform unei meta-analize publicate în 2012 (12). Este important de precizat faptul că intoleranța la IECA este un efect de clasă, prin urmare trebuie oprite toate produsele medicamentoase care conțin orice moleculă din clasa IECA, inclusiv combinațiile fixe și moleculele administrate în urgență pentru scăderea valorilor tensionale (ex: captopril).

Trebuie avut în vedere riscul unei evoluții severe, cu edem laringian și asfixie, de aceea în momentul evaluării unui pacient cu angioedem posibil indus de IECA se recomandă și consultul ORL, pentru a identifica sau exclude prezența edemului glotic. În prezența semnelor de gravitate: stridor, cianoză, tulburări de deglutiție, se poate lua în considerare necesitatea intubării și posibilitatea ventilației mecanice, eventual a traheotomiei (21).

În ceea ce privește abordarea terapeutică, trebuie menționat faptul că tratamentul standard al angioedemului alergic, care constă în antihistaminice, corticosteroizi și epinefrină în cazurile severe, nu s-a dovedit eficient sau a avut efecte limitate. Având în vedere mecanismul patogenetic mediat de bradikinină, recomandările recente privind tratamentul angioedemului indus de IECA susțin administrarea unor medicații care s-au dovedit utile în angioedemul ereditar, care este mediat de asemenea de bradikinină. Se recomandă ca medicație de primă intenție un antagonist selectiv al receptorilor de bradikinină - icatibant, administrat subcutanat în momentul debutului episodului de angioedem, în special în formele severe, cu risc de edem laringian (17). Administrarea de acid tranexamic și concentrat de C1-inhibitor, utilizate în tratamentul angioedemului ereditar, poate reprezenta o alternativă de tratament, dar acestea sunt insuficient studiate pentru această indicație.

CONCLUZII

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reprezintă o clasă terapeutică deosebit de valoroasă în tratamentul și prevenirea complicațiilor bolilor cardiovasculare. Pe lângă efectele lor terapeutice benefice, tusea și angioedemul induse de această clasă terapeutică reprezintă o patologie cu frecvență în creștere, având în vedere utilizarea lor largă la nivel global. Riscurile pe care le implică aceste reacții adverse, în special angioedemul indus de IECA, trebuie cunoscute de către toți medicii practicieni. Deși incidența raportată a angioedemului este relativ mică, acesta poate avea evoluție nefavorabilă, în special în prezența unor factori de risc individuali sau dacă diagnosticul este întâr-

ziat și nu se intervine în timp util. Oprirea tratamentului cu IECA rămâne recomandarea principală în cazul pacienților cu angioedem, care au în schema terapeuti-

că orice formă de IECA, pe lângă monitorizarea atentă a pacienților, și intervenția adecvată în cazurile severe, cu localizare laringiană.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Zhou M, Daubresse M, Stafford RS, Alexander GC. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997-2012. *PLOS One*. 2015;10(3):e0119292.
- Borghi C, Veronesi M. Cough and ACE inhibitors: the truth beyond placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;105(3):550-552.
- Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. *Drug Safety*. 1996;15:200-211.
- Bavishi C, Ahmed M, Trivedi V, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials on the Efficacy and Safety of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients ≥ 65 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1427-1436.
- Knecht SE, Dunn SP, Macaulay TE. Angioedema related to angiotensin inhibitors. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014;27(5):461-465.
- Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE inhibitor-induced angioedema: a review. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):55.
- Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitor on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(5):947-955.
- Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin mediated angioedema. *N Engl J Med*. 2002;347(8):621-622.
- Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-induced cough. *Physiol Res*. 2020; 69(1):81-92.
- Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):563-568.
- Humbert X, Alexandre J, Sassier M, et al. Long delay to onset of ACE inhibitors-induced cough: reasons of difficult diagnosis in primary care. *Eur J Intern Med*. 2017;37:50-51.
- Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(4):263-277.
- Lin RY, Levine RJ, Lin H. Adverse drug effects and angioedema hospitalizations in the United States from 2000 to 2009. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):65-71.
- Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1582-1589.
- Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(3):744-749.
- Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:327-332.
- Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *International Immunopharmacology*. 2020;78:1-6.
- Leru PM. Reactii induse de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei – aspecte etiopatogenice, clinice și terapeutice. *Alergologia*. 2017;1:19-21.
- Leru PM, Anton VF, Bocsan C, et al. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor – experience of hospital-based allergy center. *Exp Ther Med*. 2020;20:68-72.
- Leru PM, Anton VF, Bumbea H. Nine-year follow-up of a rare case of angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency with late onset and good response to attenuated androgen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:69
- Bas M. The angiotensin-converting-enzyme-induced angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):183-200.