

Clinical aspects of the safety profile of angiotensin converting enzyme inhibitors

Aspecte clinice privind profilul de siguranță al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei

Polliana Mihaela LERU^{1,2}, Vlad Florin ANTON², Dumitru MATEI^{1,2}

¹ Disciplina Medicină de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

² Spitalul Clinic Colentina, București, România

ABSTRACT

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors represent a therapeutic class largely used in clinical practice for about 40 years and extensively studied globally. They are mainly recommended for treatment of hypertension and heart failure with reduced ejection fraction, but were also effective in patients with myocardial infarction, stroke and diabetes, proving significant reduction of cardiovascular morbidity and mortality. Besides their undeniable benefits, proven by clinical practice and epidemiological studies, the use of these drugs involves some side effects, the most common being persistent cough and recurrent angioedema. The mechanism of these side effects is the increase in plasma and pulmonary bradykinin levels, as consequence of blocking the angiotensin converting enzyme. ACE-induced cough occurs relatively frequently, usually within the first months of treatment, but sometimes later, leading to multiple investigations and different specialist consultations. ACE-induced angioedema has a lower frequency, is influenced by some individual factors and can occur at any time during the treatment with IECA, making difficult to confirm the diagnosis. The aim of our paper is to present the main current clinical aspects regarding the safety profile of ACE inhibitors, the peculiarities and difficulties of diagnosis, some individual risk factors and the main recommendations for therapeutic approach.

Keywords: ACE inhibitors, bradykinin, cough, side effects, recurrent angioedema

REZUMAT

Medicamentele din clasa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) reprezintă o clasă terapeutică utilizată pe scară largă în practica medicală, de aproximativ 40 de ani și intens studiată la nivel global. Sunt indicați cu precădere în tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, dar s-au dovedit eficienți și în cazul pacienților cu infarct miocardic, accident vascular cerebral și diabet zaharat, reducând semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Pe lângă beneficiile incontestabile, dovedite de practica clinică și de studii epidemiologice ample, utilizarea acestor medicamente implică și unele efecte adverse, cele mai frecvente fiind tusea persistentă și angioedemul recurent. Mecanismul acestor efecte nedorite are ca substrat creșterea concentrației de bradikinină la nivel plasmatic și pulmonar, consecință a blocării enzimei de conversie a angiotensinei. Tusea indusă de IECA apare relativ frecvent, de obicei în primele luni de tratament, dar uneori și mai târziu, determinând adesea multiple investigații și consulturi de specialitate. Angioedemul apărut în contextul utilizării IECA are o

Corresponding author:

Polliana Mihaela Leru
E-mail: polianaleru@yahoo.com

Article History:

Received: 22 June 2021
Accepted: 5 July 2021

frecvență mai redusă, este influențat de unii factori individuali și poate să apară în orice moment al tratamentului, ceea ce determină dificultăți de confirmare a diagnosticului. Articolul de față își propune evaluarea aspectelor clinice actuale referitoare la profilul de siguranță al IECA, particularitățile și dificultățile diagnosticului, factorii de risc individuali și principalele recomandări de abordare terapeutică.

Cuvinte cheie: angioedem recurent, bradikinina, IECA, profil de siguranță, tuse

INTRODUCERE

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt medicamente utilizate pe scară largă pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare, având o gamă largă de recomandări clinice, de la controlul hipertensiunii arteriale, la tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut, insuficiență cardiacă, boală renală cronică și diabet zaharat (1). Administrarea lor este asociată cu o protecție semnificativă a organelor țintă, în special inima, vasele de sânge și rinichii, contribuind la o reducere remarcabilă a ratei de spitalizare și deces prin boli cardiovasculare (2). De la descoperirea primului inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei - captoprilul, și introducerea acestuia în practica medicală la începutul anilor 1980, utilizarea IECA a crescut rapid. (3). O meta-analiza recentă a demonstrat capacitatea IECA de a reduce semnificativ mortalitatea cardiovasculară și cea globală, comparativ cu placebo, la persoanele în vârstă de peste 65 ani (4). Disfuncția sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia bolilor cardiovasculare și renale (5). Atât IECA, cât și blocanții receptorilor angiotensinei II, reduc sinteza și activitatea angiotensinei II - un vasoconstrictor puternic, care determină creșterea contractilității cardiace, hipertrofia ventriculară, retenția de sodiu și sinteza radicalilor liberi.

În ceea ce privește profilul de siguranță, IECA sunt medicamente în general bine tolerate, dar unii pacienți pot dezvolta efecte nedorite, prin fenomene de intoleranță, care impun oprirea tratamentului și înlocuirea cu o altă clasă farmacologică. Studiile au demonstrat ca întreruperea tratamentului cu IECA din cauza efectelor secundare este totuși redusă (6). Cele mai frecvente efecte nedorite sunt tusea persistentă, angioedemul și hiperpotasemia, iar reacții adverse mai rare includ: disgeuzie, greață, cefalee, hipotensiune, rareori depresie medulară și insuficiență hepatică.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE IECA

Mecanismul de acțiune al IECA constă în blocarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) ceea ce contribuie la scăderea nivelurilor plasmatiche de angiotensină II, prevenind astfel efectele sale nefavorabile.

Blocarea ECA este asociată cu scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, cu îmbunătățirea proprietăților vasculare, recuperarea funcției ventriculare afectate și protecția funcției renale, limitând reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG), în special la pacienții cu diabet zaharat și boli renale cronice, cu sau fără proteinurie (2).

Pe lângă efectele sale asupra metabolismului angiotensinei-II, blocarea ECA este, de asemenea, asociată cu o creștere semnificativă a nivelurilor plasmatiche și tisulare ale bradikininei (BK) – un nanopetid vasoactiv, a cărei degradare implică de asemenea ECA (Figura 1).

Precursorul bradikininei, kininogenul, este clivat de kaliceină la forme active de BK, cu timp de înjumătățire scurt, fiind supuse degradării tisulare primare de către enzime cum sunt: ECA, endopeptidaza neutră (NEP), aminopeptidaza P (APP) și secundar de către dipeptidil peptidaza IV (DPPIV) (7). Creșterea nivelurilor plasmatiche ale BK contribuie semnificativ la efectele cardiovasculare benefice ale IECA, reducând valorile tensionale, favorizând vasodilatația și permeabilitatea vasculară. Pe lângă efectul vasodilatator puternic, BK participă în procesele inflamatoare din astm, rinită și anafilaxie, fiind de asemenea mediatorul responsabil de manifestările clinice ale angioedemului ereditar (HAE) și ale unor forme de angioedem dobândit (AAE) (8). Pacienții cu angioedem indus de IECA, dar și cei cu HAE au niveluri crescute ale BK în timpul atacului. Afectarea metabolismului BK, care în mod normal este rapid metabolizată de către peptidazele tisulare și serice, reprezintă principală cauză a angioedemului indus de IECA.

TUSEA INDUSĂ DE IECA

Se considera ca între 5% și 20% dintre pacienții tratați cu IECA pot dezvolta ca efect nedorit tusea persistentă, cu un procent mai ridicat, până la 40% în rândul populației de origine asiatică, ceea ce confirmă importanța susceptibilității genetice și rasiale (2).

Tusea indusă de IECA este în general persistentă, neproductivă, asociată uneori cu senzație de prurit la nivelul orofaringelui și în general nu este dependentă de doză. Debutul tusei poate să fie rapid, la câteva ore după prima administrare, dar tusea poate debuta și după câteva luni sau ani de tratament, ceea ce face dificilă identificarea relației cauzale cu IECA (9). Într-un studiu observațional efectuat în Japonia, pe un lot de 176 de pacienți hipertensivi, tusea a apărut în medie

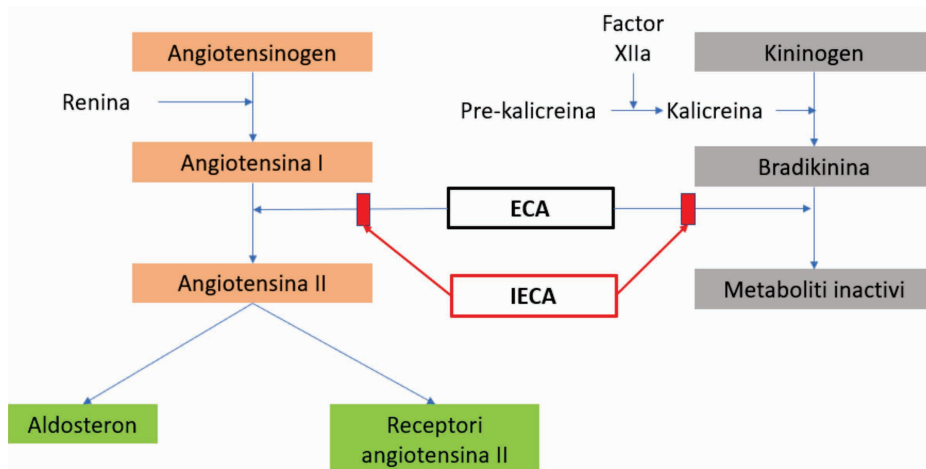


FIGURA 1. Intervenția IECA în sistemul RAA și metabolismul bradikininei – adaptat după (6). ECA – enzima de conversie a angiotensinei, IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

după 1,5 luni de la inițierea tratamentului (10). Analiza retrospectivă a bazei de date de farmacovigilență din Franța, efectuată în 2016, pentru perioada 1985-2015, a evidențiat o durată medie de debut a tusei induse de IECA de 156,8 zile (11). Se consideră că tusea indusă de IECA este în general subestimată și subdiagnosticată, în special când apare la distanță de inițierea tratamentului sau când se asociază și alte cauze de tuse, cum sunt bolile obstructive pulmonare - astm și BPOC.

Singurul tratament eficient al tusei induse de IECA este întreruperea tratamentului, eventual administrarea inițială a medicației simptomatice antitusive. Ameliorarea tusei a fost observată de obicei în decurs de una până la patru săptămâni de la întreruperea IECA, rareori până la 3 luni (9). În cazul pacienților care dezvoltă tuse indusă de IECA, poate fi utilă înlocuirea acestuia cu un blocant de receptor al angiotensinei II (sartan), deoarece incidența opririi tratamentului antihipertensiv din cauza efectelor adverse, în special a tusei, este mult mai mică pentru blocanții de receptor de angiotensină II, comparativ cu IECA. Studiile au dovedit că la pacienții cu intoleranță la IECA, blocanții receptorilor angiotensinei II au fost bine tolerați, cu un risc semnificativ mai mic de tuse, comparativ cu placebo (12).

ANGIOEDEMUL INDUS DE IECA

Tratamentul cu IECA reprezintă cea mai frecventă cauză de angioedem indus medicamentos (13), având în vedere numărul foarte mare de pacienți tratați cu aceste medicamente. Incidența angioedemului indus de IECA este mult mai scăzută decât a tusei, fiind raportată între 1,8 și 7,2 la 1000 pacienți tratați, într-un interval de timp cuprins între 5 și 56 luni de la inițierea tratamentului (14). Un studiu analitic al prescripțiilor

electronice pentru 135.000 pacienți din SUA a raportat o incidență de 0,7 % a angioedemului, într-un interval de timp de 5 ani de la inițierea tratamentului (15). Incidența raportată a fost mai mare la sexul feminin și la populația afro-americană (6). Dintre cazurile de angioedem la adult care se prezintă la departamentele de urgență, 30% au fost cauzate de intoleranță la IECA și aproximativ 11% dintre acestea au necesitat internare în secțiile de terapie intensivă.

Angioedemul reprezintă un eveniment advers cu potențial de evoluție severă și deces, iar numărul pacienților afectați este în continuă creștere (16). Dintre factorii de risc asociați angioedemului indus de IECA, s-a dovedit că populația de origine afro-americană are un risc crescut de a dezvolta angioedem și, de asemenea, o incidență mai mare de a dezvolta forme severe. Alți factori de risc individuali pentru apariția angioedemului, pe lângă cei rasiali și sexul feminin, sunt: asocierea diabetului zaharat, istoricul de angioedem sau alte forme de alergii medicamentoase, fumatul, medicația concomitentă cu aspirină sau alte antiinflamatoare nesteroidiene, statine sau imunosupresoare (ex: sirolimus-inhibitor mTOR) (6).

Localizarea angioedemului indus de IECA este cu precădere la nivelul feței, implicând buzele, limba și mucoasa bucală (limbă, uvulă, orofaringe). O altă caracteristică a angioedemului indus de IECA este absența leziunilor cutanate urticariene. Afectarea laringiană a fost raportată în 10% dintre cazuri și poate evolua către asfixie și deces.

Manifestările digestive, cum sunt greață, vărsături, colici abdominale, sunt mai puțin frecvente, comparativ cu angioedemul ereditar (HAE). Simptomele se dezvoltă în câteva ore și durează în general între 48 și 72 de ore. Dacă nu se produce obstrucția căilor aeriene, evoluție este în general favorabilă, cu dispariția sponta-

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 SI 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. Oprea tratamentului cu IECA rămâne recomandarea principală în cazul pacienților cu angioedem, care au în schema terapeu-

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

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.
- Borghesi 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. Reacții 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.