

ANGIOTENZINĄ KONVERTUOJANČIO FERMENTO INHIBITORIAUS SUKELTOS ANGIOEDEMOS GYDYMAS

Nora Šiupšinskienė^{1,2}, Žygmantas Tverskis³, Sigutė Norkienė¹

¹Klaipėdos universiteto Sveikatos mokslų fakultetas, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, ³Klaipėdos vaikų ligoninė

Raktažodžiai: angioedema, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, farmakologija.

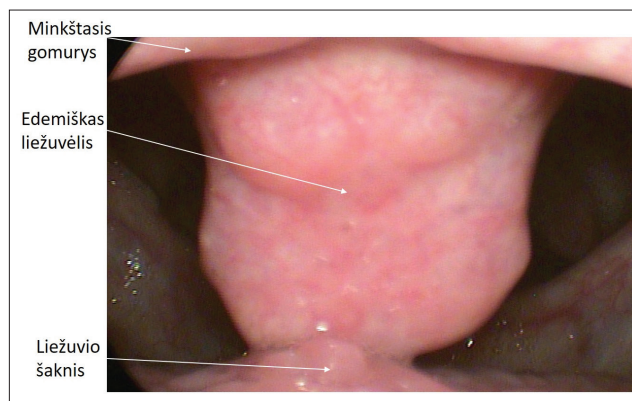
Santrauka

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių sukelta angioedema yra pavojinga gyvybei būklė, kuri pasireiškia maždaug 0,5 proc. pacientų, vartojančių AKF inhibitorius. Nors AKF inhibitorių sukeltos angioedemos patofiziologija susijusi su padidėjusiu bradikinino kiekiu kraujo plazmoje, standartinis gydymas paprastai apima kortikosteroidus ir antihistamininius medikamentus. Apžvalgos tikslas yra apibendrinti įrodymus, pagrindžiančius farmakoterapiją, gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą.

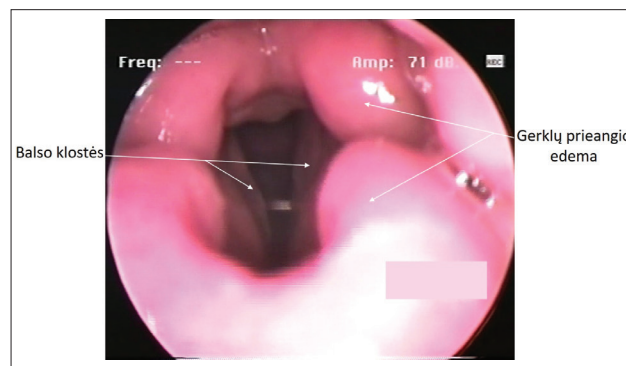
Įvadas

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai yra vieni iš dažniausiai skiriamų antihipertenzinių medikamentų visame pasaulyje [1]. Šių preparatų sukelta angioedema pasireiškia maždaug 0,5 proc. pacientų, vartojančių AKF inhibitorius, tačiau statistika rodo, kad iki 30 proc. suaugusių pacientų, pristatytų į skubiosios pagalbos skyrių

dėl galvos ir kaklo angioedemos, būklė buvo susijusi su AKF inhibitorių vartojimu. AKF inhibitorių sukelta angioedema dažniausiai pasireiškia kaip lokalizuotas galvos ir kaklo sričių patinimas, kuris gali būti nuo švelnios lūpų, liežuvio ar liežuvėlio edemos (1 pav.) iki gyvybei pavojingos gerklų (2 pav.) ar ryklės edemos [2-4]. Šie simptomai gali atsirasti tik pradėjus vartoti paskirtus AKF inhibitorius arba vartojant juos iki dešimties metų [5]. Kosulys yra dažniausiai pasitaikantis šalutinis AKF inhibitorių poveikis ir gali perspėti apie angioedemos grėsmę [6]. Manoma, kad vartojant AKF inhibitorius, bradikinas nėra suskaidomas, dėl to jo perteklius jungiasi prie bradikinino B₂ receptorių, kurie yra endotelyje, o tai sukelia padidėjusį ląstelių pralaidumą ir edemą [7, 8]. Literatūroje aprašytas AKF inhibitorių sukeltos angioedemos gydymas apima kortikosteroidus, antihistamininius vaistus, H₂ receptorių blokatorius, alfa agonistus, šviežiai šaldytą plazmą, C1 inhibitoriaus koncentratą, ekalanetidą (kalikreino inhibitorius) ir ikatibantą (bradikinino B₂ receptorių blokatorius) [9-13]. Aptikta keletas klinikinių tyrimų, kuriuose įvertintas bet kokio AKF inhibitoriaus sukeltos angioedemos gydymo veiksmingumas ir didelė dalis gydymo skiriama neturint įrodymais pagrįstų duomenų.



1 pav. Liežuvėlio edema, sukelta AKF inhibitorių



2 pav. Gerklų prieangio edema, sukelta AKF inhibitorių

Tyrimo tikslas – sistemingai peržiūrėti paskelbtą klinikinę, įrodymais pagrįstą AKF inhibitorių sukeltos angioedemos farmakoterapiją.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta detali literatūros apžvalga internetinėse PubMed, Ovid MEDLINE ir Embase duomenų bazėse pagal angioedemai apibrėžti tinkamus raktinius žodžius: angioedema, viršutiniai kvėpavimo takai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, šalutinis poveikis, angioedemos gydymas. Straipsnyje apsiribota klinikiniais tyrimais, atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais, stebėjimo duomenimis. Išanalizuoti duomenys apie pacientų atranką ir įtraukimo kriterijus, kontrolę, angioedemos gydymo schemas, atsaką į gydymą, nepageidaujamą šalutinį poveikį. Straipsniai, kuriuose aprašomi paveldimos, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo sukeltos ir alerginės angioedemos tyrimai, buvo atmesti.

Rezultatai

Pradinė duomenų bazės paieška nustatė 905 straipsnius, įskaitant 349 iš PubMed, 293 iš Ovid MEDLINE ir 263 iš Embase duomenų bazių. Patikrinus tinkamumą ir atmetus dublikatus, 63 straipsniai buvo pateikti tolesnei recenzijai. Penkiasdešimt aštuoni straipsniai netiko kiekybinei analizei dėl nepakankamų duomenų. Iš viso buvo įtraukti 5 straipsniai, skirti kokybinei analizei. Trys tyrimai buvo daugiacentriai dvigubai akli atsitiktinių imčių tyrimai. Du tyrimai buvo perspektyvieji atvejų analizės tyrimai. Tirti pacientai, kurie buvo pristatyti į skubiosios pagalbos skyrių Vokietijoje ir JAV. Išanalizuoti penki straipsniai, iš viso 218 atvejų (1 lentelė). Visi pacientai, įtraukti į tyrimus, buvo pilnamečiai, patekę į skubiosios pagalbos skyrių įtarus galvos ir kaklo angioedemą. Jie vartojo AKF inhibitorius, o kitos angioedemos priežastys, įskaitant alergiją ir infekciją, buvo atmestos. M. Bas ir kt. palygino ikatibantą (30 mg, poodinė injekcija) su metilprednizolonu ir klemastinu. J. Greve ir kt. lygino C1 inhibitoriaus koncentratą su metilprednizolonu ir klemastinu. Nors abu tyrimai parodė, kad šie medikamentai buvo veiksmingi gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą, tačiau hipotezė nepasitvirtino dėl mažo imties dydžio.

L. Lewis ir kt. palygino įvairias ekalanrido

dozes su placebo, tačiau visoms grupėms buvo leista vartoti kortikosteroidus, antihistamininius vaistus, H₂ receptorių blokatorius ir (arba) adrenerginius agonistus [14]. J. Bernstein ir kt. įtraukė pacientus atsitiktinės atrankos būdu tik po to, kai jiems gydymas H₁ ar H₂ receptorių blokatoriais (peroraliai, į raumenis ar į veną), kortikosteroidais (per burną ar į veną) ir epinefrinu buvo neveiksmingas [15]. Tada jiems buvo paskirtas ekalanridas arba placebo. Viename straipsnyje M. Bas ir kt. aprašė statistiškai reikšmingą vaisto veiksmingumą tarp eksperimentinės ir kontrolinės grupių [16]. Šio tyrimo metu ikatibantas buvo lyginamas su kontrole metilprednizolonu (500 mg, į veną) ir klemastinu (2 mg į raumenį). Eksperimentinėje grupėje vartojant ikatibantą, angioedemos regresavimas per keturias valandas (p = 0,02) ir per trumpesnį laiką buvo sklandesnis, angioedema visiškai išnyko (p = 0,002).

Aptarimas

AKF inhibitorių sukelta angioedema yra retas, bet gali būti mirtinas šalutinis vaistų poveikis. AKF inhibitoriai blokuoja angiotenzino I virsmą angiotenzinu II ir užkerta kelią bradikinino inaktyvacijai, todėl padidėja bradikinino kiekis kraujo plazmoje [17]. Bradikininas aktyvina kraujagyslių bradikinino B₂ receptorius, padidina kraujagyslių pralaidumą ir sukelia angioedemą [18]. Ikatibantas yra bradikinino B₂ receptorių blokatorius, jis nesumažina bradikinino serume, bet slopina jo veikimo mechanizmą. Yra duomenų, kad gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą ikatibantas gali būti veiksmingas, tačiau jo taikymas

1 lentelė. Apibendrinti mokslinių tyrimų duomenys

Autoriai/ metai	Šalis	Tyrimas	Tirtas medika- mentas	Įrodymų lygmuo	Medikamento efektyvumas
Bas ir kt. (2010)	Vokie- tija	Perspektyvusis atvejų analizės	Ikati- bantas	3b	Veiksmingas, tačiau nepatvir- tintas statistiškai
Levis ir kt. (2015)	JAV	Daugiacentris atsitiktinių im- čių dvigubai aklas	Ekalan- tidas	1b	Nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp medikamento ir placebo
Bas ir kt. (2015)	Vokie- tija	Daugiacentris atsitiktinių im- čių dvigubai aklas	Ikatiban- tas	1b	Statistiškai reikšmingai veiksmingas
Bernstein ir kt. (2015)	JAV	Daugiacentris atsitiktinių im- čių dvigubai aklas	Ekalan- tidas	1b	Nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp medikamento ir placebo
Grev ir kt. (2015)	JAV	Perspektyvusis atvejų analizės	C1 inhibi- toriaus koncen- tratas	3b	Veiksmingas, tačiau nepatvir- tintas statistiškai

turi būti įvertintas atsižvelgiant į padidėjusias išlaidas ir galimą neigiamą poveikį. Kortikosteroidai ir antihistamininiai vaistai yra pigūs, palyginti su ikatibantu, jo 30 mg dozės kaina – maždaug 10 000 USD. Atliekant pradinius klinikinius tyrimus, iki 97 proc. pacientų pranešė apie ikatibanto sukeltą paraudimą injekcijos vietoje [19]. C1 esterazės inhibitoriaus koncentratas slopina bradikinino susidarymą ir neleidžia vystytis angioedemai. Viena iš aptartų tyrimų, kuriame buvo tiriamas C1 inhibitoriaus koncentratas, nenustatyta, kad šis vaistas būtų veiksmingesnis už kortikosteroidus ir antihistamininius medikamentus [13]. Ekalantidas yra kalikreino inhibitorius, neleidžiantis suskaidyti didelių molekulių svorio kininogeno iki bradikinino. Ši terapija neįrodė statistiškai reikšmingo AKF inhibitorių sukeltos angioedemos sumažėjimo, palyginti su placebo pacientams, kurie jau buvo vartoję kortikosteroidų, antihistamininių vaistų, H₂ receptorių blokatorių ir epinefrino derinį [14]. Kortikosteroidai yra stiprūs vaistai nuo uždegimo, kurie imituoja endogeninio kortizolio poveikį. Kortikosteroidų veikimo mechanizmas apima genų ekspresijos reguliavimą leukocituose ir endotelio ląstelėse, skatinant paviršiaus molekulių adhezijos pokyčius, citokinų išsiskyrimą. Tiksliau, gliukokortikoidai stiprina endotelio barjero vientisumą, didindami jungiamųjų baltymų ir mažindami proteazių, skaldančių ląstelės matricą, išsiskyrimą [20]. Kortikosteroidų nauda gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą greičiausiai yra susijusi su padidėjusio kraujagyslių pralaidumo mažinimo mechanizmais, tačiau trūksta tyrimų, kurie atskleistų aiškų kortikosteroidų veikimo mechanizmą gydant AKF inhibitorių skeltą angioedemą.

Šią apžvalgą riboja palyginti nedidelis atliktų tyrimų ir juose dalyvavusių pacientų skaičius. Trys iš penkių įtrauktų tyrimų buvo atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kurie padidina bendrą įrodymų lygį, tačiau dėl kai kurių tyrėjų pasirinktų metodų sunku apibendrinti rezultatus. Patiriama sunkumų vykdant aukštos kokybės tyrimus, skirtus skirtingų AKF inhibitorių sukeltos angioedemos gydymo strategijų veiksmingumui įvertinti. Nors yra kraujo tyrimų histaminerginei angioedemai diagnozuoti, serumo žymenų AKF inhibitorių sukeltai angioedemai nenustatyta. Reikia atmesti dilgėlinę ir kitus požymius, rodančius histamino sukeltą edemą. Kuo greičiau nustatyti AKF inhibitorių sukeltą angioedemą, nutraukti ją sukėlusius medikamentų vartojimą ir valdyti kvėpavimo takus yra pagrindinė gydymo strategija. Kai ūmiai patinus viršutiniams kvėpavimo takams pacientai pristatomi į skubiosios pagalbos skyrių, histaminerginės angioneurozinės edemos gydymas dažnai inicijuojamas prieš nustatant pagrindinę patinimo etiologiją. Ne visada saugu rekomenduoti bet kokio kvėpavimo takų patinimo stebėseną, ypač kai kortikosteroidai, antihistamininiai vaistai, H₂ receptorių blokatoriai ir alfa agonistai nėra kontraindikuotini,

esant angioedemai dėl bradikinino padidėjimo. Ši apžvalga pabrėžia, kad yra aukštos kokybės tyrimų poreikis ištirti vadinamosios standartinės terapijos, kurią sudaro kortikosteroidai, antihistamininiai vaistai, H₂ receptorių blokatoriai ir alfa agonistai, veiksmingumą, gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą. Tolesnis šios patologijos mechanizmų tyrimas gali atverti naujas gydymo galimybes.

Išvados

1. AKF inhibitorių sukeltos angioedemos gydymo efektyvumas bradikinino blokatoriais, kalikreino inhibitoriais ir C1 esterazės inhibitoriumi pateisina tolesnį tyrimą. Nors nuolatinė jų nauda nebuvo įrodyta, tačiau vartojimas nesukėlė žalos.

2. Viename tyrime buvo įrodytas ikatibanto veiksmingumas, gydant AKF inhibitorių sukeltą angioedemą, palyginti su kontrole.

3. Reikalingi tolesni tyrimai, norint nustatyti standartinės farmakoterapijos kortikosteroidais ir antihistamininiais vaistais veiksmingumą ir veikimo mechanizmą, gydant šią ligą.

Literatūra

1. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
<https://doi.org/10.2165/00002018-200124080-00004>
2. Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo CA Jr, Wong JT. Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:88-92.
<https://doi.org/10.2500/aap2008.29.3085>
3. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Intern Med* 2000;160:1905-1911
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.1905>
4. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988;260:967-970.
<https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410070095035>
5. Mahmoudpour SH, Baranova EV, Souverein PC, et al. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) intolerance and angioedema in the UK clinical practice research datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1647-1659.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13090>
6. Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, et al. Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough. *Ann Pharmacother* 2017;51:293-300.
<https://doi.org/10.1177/1060028016682251>
7. 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.

- <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x>
8. Bas M. The angiotensin-converting-enzyme-induced angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:183-200.
<https://doi.org/10.1016/j.iaac.2016.08.011>
 9. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med* 2017;10(1):15.
<https://doi.org/10.1186/s12245-017-0141-z>
 10. Chaaya G, Afridi F, Faiz A, Ashraf A, Ali M, Castiglioni A. When nothing else works: fresh frozen plasma in the treatment of progressive, refractory angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Cureus* 2017;9:e972.
<https://doi.org/10.7759/cureus.972>
 11. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-541.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906393>
 12. Culley CM, DiBridge JN, Wilson GL Jr. Off-label use of agents for management of serious or life-threatening angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2016;50:47-59.
<https://doi.org/10.1177/1060028015607037>
 13. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, et al. Effect of C1-esterase inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope* 2015;125:E198-E202.
<https://doi.org/10.1002/lary.25113>
 14. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2015;65:204-213.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.07.014>
 15. Bernstein JA, Moellman JJ, Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ. Effectiveness of ecallantide in treating angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:245-249.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.12.007>
 16. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372:418-425.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312524>
 17. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-1697.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09137-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09137-X)
 18. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491-1493.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.034>
 19. Zanichelli A, Maurer M, Aberer W, et al. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. *Allergy* 2017;72:994-998.
<https://doi.org/10.1111/all.13103>
 20. Zielinska KA, Van Moortel L, Opdenakker G, De Bosscher K, Van den Steen PE. Endothelial response to glucocorticoids in inflammatory diseases. *Front Immunol* 2016;7:592.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00592>

PHARMACOTHERAPY FOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR INDUCED ANGIOEDEMA

N. Šiupšinskienė, A. Pašvenskaitė, S. Norkienė

Keywords: angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitor, pharmacotherapy.

Summary

Angioedema is a potentially life-threatening complication of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor use, occurring in up to 0.5% of users. Although the pathophysiology of ACE inhibitors-induced angioedema is attributable to elevated serum bradykinin but standard management typically includes corticosteroids and antihistamines. We sought to summarize the evidence supporting pharmacotherapy for ACE inhibitors induced angioedema.

Correspondence to: norai_s@yahoo.com

Gauta 2020-11-27