

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók által kiváltott angiooedema

Bakos Noémi, Benczúr Béla

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók széles körű alkalmazását számos cardiovascularis megbetegedés kezelésében bizonyítékok támasztják alá. A kezelés során leggyakrabban jelentkező mellékhatás a hyperkalaemia és a köhögés, amely gyógyszer-specifikusnak tekinthető. Ritkábban jelentkezik és gyakran aluldiagnosztizált, ugyanakkor életveszélyes mellékhatás az angiooedema (0,1–1,2%), amely típusosan az arcon, a végtagokon, ritkábban a visceralis területeken alakul ki. A cikk szerzői áttekintik az angiooedema patomechanizmusát és a kezelési lehetőségeit.

angiotenzinkonvertáz-gátlók, mellékhatás, köhögés, angioneuroticus oedema

ANGIONEUROTIC EDEMA CAUSED BY ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

Angiotensin-converting enzyme inhibitors are used in broad spectrum of cardiovascular pharmacotherapy as evidence based drugs. Cough, which is the most typical adverse effect of ACE-inhibitors occurs in relatively high proportion of patients (20–63%) during therapy. Angioedema is a less frequent and often underdiagnosed but potentially life-threatening adverse effect of ACEI-treatment occurring typically on the face and extremities or rarely in a visceral form. Authors review the pathomechanisms of angioedema and the therapeutic options.

ACE-inhibitors, adverse effect, cough, angioneurotic edema

dr. Bakos Noémi (levelező szerző/correspondent):

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Bőrgyógyászati Osztály/

Hetényi Géza County Hospital, Department of Dermatology;

H-5000 Szolnok, Tószegi u. 21. E-mail: noemibakos@freemail.hu

dr. Benczúr Béla: Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Kardiológiai Osztály/

Hetényi Géza County Hospital, Department of Cardiology; Szolnok

Érkezett: 2005. március 17.

Elfogadva: 2005. augusztus 2.

Már több mint száz évvel ezelőtt kimutatták, hogy a renin-angiotenzin rendszer jelentős szerepet játszik az értónus szabályozásában és a hipertonia kialakulásában. A korai kutatások során arra is fény derült, hogy számos olyan fizioológias folyamatot befolyásol, amelyek jelentős szerepet tölthetnek be az atherosclerosis elindításában és progressziójában. Az angiotenzin II hatását epidemiológiai és klinikai kutatások alapján az atherosclerosis rizikófaktoraként tartjuk számon (1. ábra). Az angiotenzinkonvertáz-(ACE-) gátlók elsősorban az angiotenzin II termelődését gátolják, ezáltal megakadályozzák, hogy kifejtse bonyolult és sokrétű hatását. Az angiotenzin II okta-peptid, amely prekursorából, az angiotenzin I-ből kép-

ződik az angiotenzinkonvertáló enzim hatására. Az ACE-aktivitás elsősorban a tüdőerek endotheliumában mutatható ki, de minden más artériás területen is megtalálható, a koszorúereket is beleértve. Az angiotenzin I a májban termelődő angiotenzinogénből keletkezik a renin, a vese juxtaglomerularis sejtjeiben termelődő proteáz enzim hatására. A reninfelszabadulás ingere a vese csökkent perfúziója (ischaemia, hypotensio), a só- vagy nátriumvesztés és a béta-adrenerg hatás (1).

Korábban csak a humorális (szisztémás) renin-angiotenzin rendszer létezését ismerték, vagyis a keringésben levő angiotenzinogén, angiotenzin I és II, valamint a renin és az angiotenzinkonvertáz szerepe volt bizonyított. Ma már tudjuk, hogy az angiotenzin II

túlnyomó része (akár 90%-a) a szöveti renin-angiotenzin rendszer által termelődik az erek endotheliumban, a vesében, az agyban és kismértékben a szívizomban. A legfrissebb kutatások azt is igazolták, hogy nemcsak a konvertáló enzim hatására keletkezik angiotenzin II. Egy másik úton a kinázszerű szerinproteázok is termelnek angiotenzin II-t (2. ábra). Ennek a folyamatnak a pontos szerepe még nem teljesen ismert, de az alternatív módon képződő angiotenzin II jelentőségét bizonyítja, hogy az angiotenzinkonvertáló enzim hatékony gátlása esetén (amikor az angiotenzin II képződését ACE-inhibitorok alkalmazásával akadályozzuk meg) kezdetben csökkenő, majd ismét emelkedő angiotenzin II-szintet lehet mérni (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, RAAS-escape) (2).

Az alternatív angiotenzin II-képződést főleg az ér falban lehet kimutatni. A humorális renin-angiotenzin rendszer elsősorban a gyors vérnyomás-emelés, vasoconstrictio és folyadék-visszatartás folyamatában játszik szerepet (kompenzáló-védekező mechanizmus), míg a szöveti renin-angiotenzin rendszer és angiotenzin-konvertáló enzim a tartós, maladaptív proliferatív, prothromboticus, proinflammatoricus és proatherogen folyamatok kiváltásában.

A renin-angiotenzin rendszer farmakológiai blokkolásának lehetőségei

Béta-adrenerg blokádnak

Béta-receptor-blokkolók hatására csökken a vese juxtaglomerularis sejtjeiből a reninfelszabadulás.

Reningátlók

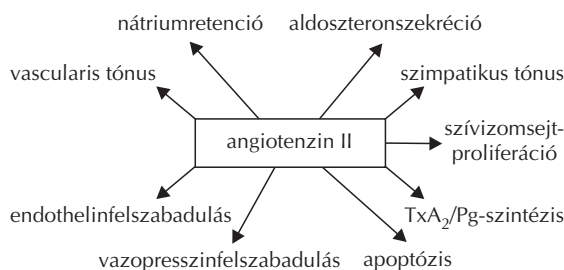
A reningátlók elméletileg a felszabaduló reninnek az angiotenzinogént hasító hatását képesek gátolni. Egy ez évi közleményben azonban már beszámoltak az első, orálisan hatékony renin-inhibitor vérnyomáscsökkentő hatásáról, valamint placebohoz mérhető tolerálhatóságáról (3).

ACE-inhibitorok

Az ACE-inhibitoroknak számos képviselője van, amelyek egymástól jelentősen különböznek hatástartamban, farmakokinetikában és szöveti affinitásban. Ugyanakkor szinte valamennyiükre jellemző a szív- és érrendszeri terápiai és preventív hatás, amelyet kemény végpontú, randomizált klinikai vizsgálatokból származó eredmények bizonyítanak (SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, HOPE, EUROPA, PHYLLIS). Az ACE-gátlók indirekt hatásának szerepe van az elsődleges megelőzésben, mivel csökkentik a hipertóniát és a balkamra-hypertrophiát. Vérnyomáscsökkentő hatásuk révén indirekt módon védik az ereket, ugyanakkor közvetlenül gátol-

1. ÁBRA

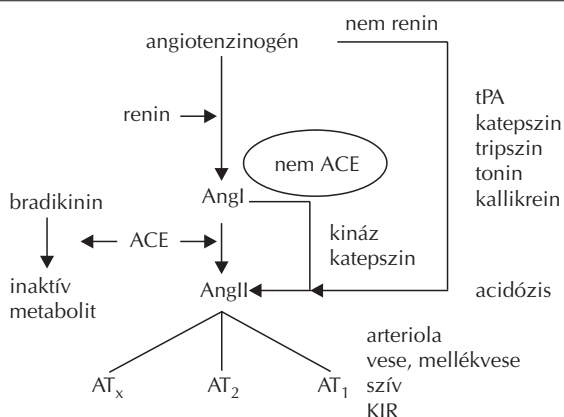
Az angiotenzin II szerepe



TxA₂/Pg: thromboxán A₂/prostaglandin

2. ÁBRA

Az angiotenzin II-képződés alternatív (nem ACE) útjai



ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; Ang: angiotenzin; KIR: központi idegrendszer

ják az arteria carotisokban az atheromaképződést és a thrombusok kialakulását. Akut myocardialis infarctusban növelik a nagy kockázatú betegek túlélési esélyét. A falfeszülés csökkentése révén gátolják a posztinfarktusos remodellinget és csökkentik a balkamra-elégtelenség előfordulását. Az ACE-inhibitor-kezelés javítja az atheroscleroticus, illetve a diabeteses betegek prognózisát, még normotensio esetén is.

Angiotenzinreceptor-blokkolók vagy angiotenzin II-antagonisták

Kifejlesztésüket részben az ACE-gátlók mellett viszonylag gyakran észlelt mellékhatások (köhögés, angioneuroticus oedema), részben a tartós kezelés mellett bekövetkező hatáscsökkenés (alternatív angiotenzin II-képződés) tette szükségessé. Az angiotenzinreceptor-blokkolók (AT₁-antagonisták) nem az angiotenzin II képződését, hanem a bármilyen úton képződött angiotenzin II-nek az AT₁-receptorhoz való kötődését akadályozzák meg. Az angiotenzin II káros hatásait az AT₁-receptoron keresztül közvetíti. Az

AT₂-receptorhoz való kötődést az angiotenzinreceptor-blokkolók nem akadályozzák meg, és a feleslegben rendelkezésre álló, az AT₁-receptorról leszoruló angiotenzin II átterelődik az AT₂-receptorokra. Az AT₂-receptor izgalma azonban kedvező, protektív hatásokat eredményez. Így elméletileg a renin-angiotenzin rendszer tökéletesebb gátlását érhetjük el, igaz, a bradikinin jótékony, vasodilatator hatása nem érvényesül (hiszen magát az angiotenzinkonvertáló enzimet nem gátoljuk). Az utóbbi években egyre több adat bizonyítja az angiotenzinreceptor-blokkolók klinikai előnyeit hipertóniában, myocardialis infarctusban, szívelégtelenségben, diabeteses nephropathiában (LIFE, VALIANT, VALUE, CHARM, IRMA-IDNT, DETAIL).

Neutrális endopeptidáz-gátlók

A cardiovascularis homeosztázis fenntartásában jelentős szerepet játszanak a natriureticus peptidek (ANP: pitvari, BNP: agyi, CNP: C típusú natriureticus peptid, amelyet az endothelium termel). Ezek hatása ellentétes a RAAS hatásával: fokozzák a diuresist, a natriuresist, és vasodilatációt okoznak, ezáltal csökkentik a vérnyomást. A natriureticus peptideket a neutrális endopeptidáz (NEP) bontja le. A neutrális endopeptidáz gátlására, így a natriureticus biológiai tényezők erősítésére kifejlesztett neutrális endopeptidázgátlók (NEPI) akut hatása gyors vérnyomáscsökkentést okoz, tartós hatása azonban nincs. Ennek legfőbb oka, hogy a neutrális endopeptidáz az angiotenzin II és az endotelin (a két legerősebb vasoconstrictor hatású anyag) lebontását is végzi, így blokkolása ezek felszaporodásával vérnyomás-emelkedéshez vezet. A neutrális endopeptidázgátlók klinikai alkalmazása ezért nem terjedt el.

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók és a neutrális endopeptidáz-gátlók kombinációja

Az angiotenzinkonvertáz és a neutrális endopeptidáz kémiailag rokon szerkezetű enzimek (metalloproteázok). A neutrális endopeptidázgátlók alkalmazásának korlátját a vérnyomásemelítő hatású angiotenzin II felszaporodása jelenti, ennek keletkezését azonban az ACE-gátló megakadályozza. Ezen elvi alapokból kiindulva jutottak el a kombinált neutrális endopeptidáz- és ACE-gátló hatású szerekhez (legismertebb képviselőjük az *omapatrilát*). Az *omapatrilát* egyforma intenzitással gátolja mindkét említett enzimet, ezáltal csökkenti az angiotenzin II keletkezését, fokozza a bradikinin koncentrációját (mivel gátolja annak lebontását: ACE-gátló hatás), fokozza a pitvari natriureticus peptid (ezáltal a cGMP) koncentrációját. Klinikai vizsgálatok igazolták hatékonyságát a hipertónia és a szívelégtelenség kezelésében, azonban az ACE-gátlókhöz képest is gyakoribb mellékhatásai korlátozzák klinikai alkalmazhatóságát: az angiooedema előfordulása gyakoribb volt az enalaprilhoz képest (OVERTURE tanulmány: 0,8% vs. 0,5%, illetve OCTAVE vizsgálat: 2,17% vs. 0,68%) (4, 5).

Az ACE-gátló kezelés elterjedtsége

Az ACE-gátlók a leggyakrabban alkalmazott cardiovascularis gyógyszerek közé tartoznak, világszerte körülbelül 40 millió beteg kezelésénél alkalmazzák őket. Egy hazai felmérésben 200 praxis adatait feldolgozva a háziorvosok 1681 hypertóniás beteg 63%-ánál ACE-gátlót (is) alkalmaztak (6). Ha figyelembe vesszük, hogy a hipertónia prevalenciája az iparilag fejlett országokban (hazánkat is beleértve) 15–35%, Magyarországon mintegy kétmillió hypertóniás beteggel kell számolnunk. Ha az említett felmérést vesszük alapul, tíz betegből hat szed ACE-gátlót, vagyis csak magas vérnyomás miatt egymillió-kétszáz ezer beteg részesül ACE-inhibitor-terápiában. Számításunk helyességét és az ACE-gátlókat szedők nagy számát mutatja, hogy hazánkban 2003-ban csak enalaprilból 238,5 millió DOT (day of treatment = napi dózis) került felírásra, de igen népszerű volt a captopril, lisinopril, perindopril és a fosinopril is (ez utóbbiakat összesen 248,1 millió DOT-ban alkalmazták). Hasonlóan kimagasló volt az ACE-gátlót szedő, szívelégtelenségben szenvedő betegek aránya a EuroHeart Failure Survey során is (63,2, illetve 79,9% a jobb, illetve rosszabb balkamra-funkciójú betegek esetében) (7).

Az ACE-gátlók mellékhatásai

Az ACE-gátlók szedése kapcsán számos mellékhatás kialakulhat (1. táblázat). A köhögés a leggyakrabban előforduló közé tartozik, prevalenciája 20–27% (8). Valamennyi ACE-gátló kiválthatja, ezért terápiaszpecifikus mellékhatásnak tekinthetjük. Jellemző a száraz, nem produktív köhögés, amely az éjszakai órákban fokozódik. Típusosan enyhe formában jelentkezik, nem függ az al-

1. TÁBLÁZAT

Az ACE-gátlók leggyakoribb mellékhatásai

Fejfájás.
Dysgeusia.
Hyperkalaemia.
Anaphylaxia.
Bőrtünetek:
urticaria,
maculopapularis exanthema,
pityriasis rosea-form exanthema,
bullosus dermatosis,
exfoliativ dermatitis,
fotoszenzitivitás,
hajhullás,
lichen planus (cutan, oralis).
Diarrhoea.
Vertigo.
Xerostomia.
Köhögés.
Asthma bronchiale, bronchospasmus.
Angiooedema.

kalmazott dózistól, és nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását. Dohányzás vagy egyébként is meglévő légúti betegség nem befolyásolja sem a kialakulását, sem a súlyosságát. Nők, fekete bőrűek és ázsiai származásúak esetében gyakrabban fordul elő. Általában a gyógyszer szedésének kezdetét követően néhány napon-héten belül kezdődik, és a gyógyszer elhagyását követően rövidesen spontán megszűnik. Kezelésében a szalicilát és az indometacin bizonyult hatékonynak. Kialakulása az ACE-gátlóknak a bradikinin-anyagcserére gyakorolt hatására vezethető vissza (gátolják ugyanis a bradikinin lebomlását). A bradikinin a nitrogén-monoxid- és az arachidonsav-anyagcsere aktiválódása következtében közvetlenül hat a légutakra, illetve a nervus vagus afferens rostjaira, ennek következtében alakul ki a köhögés.

Bőrtünetek a betegek 17%-ánál jelentkeznek, ezek egy része I. típusú, IgE mediálta reakció (például urticaria), de előfordulhat számos más patomechanizmus alapján létrejövő kórkép is.

Angiooedema a betegek 0,1–1,2%-ánál (9) alakul ki (egyes rasszokban, például afroamerikaiaknál, karib-tengeri népcsoportokban még gyakoribb). Prevalenciáját tekintve kisebb jelentőségű, mint a többi mellékhatás, de mivel életveszélyes állapotot idézhet elő és esetleg halálos végkimenetelű lehet, külön figyelmet érdemel. Becslések szerint a világon évente több száz haláleset fordul elő ACE-gátlók által kiváltott angiooedema miatt, amelyek jelentős részében a kiváltó ok nem vagy csak későn kerül felismerésre (10). Részben súlyossága, részben aluldiagnosztizáltsága miatt az angiooedema kiemelt figyelmet érdemel. Jelentőségét mutatja, hogy az ismeretlen etiológiájú oedemával kórházba kerülő betegeknél leggyakrabban ACE-gátló áll a tünetek hátterében, ezt követik az egyéb gyógyszerek, az allergia és a hereditaer angioneuroticus oedema (HANO) (2. táblázat) (11).

ACE-gátlók okozta angioneuroticus oedema

Patomechanizmus

Az angiotenzinkonvertáló enzimnek az angiotenzin átalakítása mellett kinázszerű aktivitása is van. A kinázok a kininek (például a bradikinin) lebontását végzik. A bradikinin proinflammatoricus mediátor, az afferens érzőidegeken fájdalomérzetet vált ki. Vasodilatator hatása miatt szerepet játszik az asthma bronchiale patogenezisében, ugyanakkor ischaemiával járó állapotokban (például myocardialis infarctus) felszabadulása kedvezően hat.

Bradikinin képződés és receptorok

A XII. faktor már igen kis traumára aktiválódik (úgynevezett kontaktrendszer-aktivációs kaszkád), ezzel elősegíti a prekallikrein–kallikrein átalakulást. Mindkét folyamatot a C1-észteráz-inhibitor (C1INH) gátolja. A kallikrein hatására a szérumban és a szövetekben is

2. TÁBLÁZAT

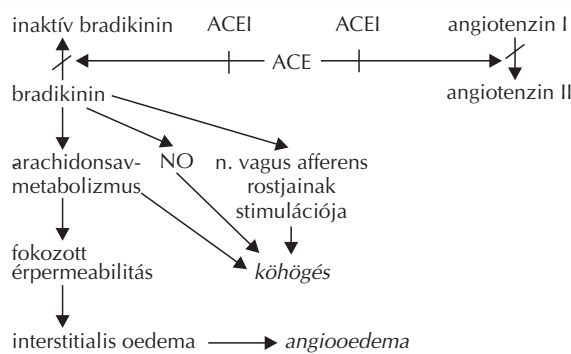
Az angiooedemák leggyakoribb okai

<p>Hisztaminerg angiooedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgE mediálta allergiás reakció: <ul style="list-style-type: none"> - rovarméreg-allergia, - élelmiszer-allergia, - gyógyszerallergia: antibiotikumok, ACE-gátlók, nem szteroid gyulladáscsökkentők, - légúti allergia, – akut és krónikus urticaria, – késői típusú nyomási urticaria. <p>Hereditaer angioneuroticus oedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> – I. típus, – II. típus. <p>Szerzett C1-INH-deficientia (antitesttel vagy antitest nélkül).</p> <p>Ösztrogéndependens angiooedema.</p> <p>Gyógyszerek által farmakológiai úton kiváltott angiooedema:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ACE-gátlók, – angiotenzin II-receptor-antagonisták, – nem szteroid gyulladáscsökkentők, – ösztrogén, – fibrinolitikus szerek, – pszichotrop szerek, – egyéb antihipertenzív szerek, – szalicilátok, – kontrasztanyagok. <p>Idiopathiás nem hisztaminerg angiooedema.</p>
--

jelen levő nagy molekulatömegű kininogén bradikinné és kallidinné (LysBK) alakul, amelyeket normális körülmények között az enzim és egyéb proteázok (karboxipeptidáz-N, aminopeptidáz-P) gyorsan lebontanak. A bradikinin arachidonsav-szintézisre gyakorolt hatása miatt az angiotenzinkonvertáz gátlása vasodilatációt és érpermeabilitás-fokozódást eredményez, amely angioneuroticus oedema kialakulásához vezethet (3. ábra).

3. ÁBRA

Az ACE-gátlók által kiváltott angiooedema és a köhögés patomechanizmusa



ACEI: angiotenzinkonvertáz-inhibitor; NO: nitrogén-monoxid

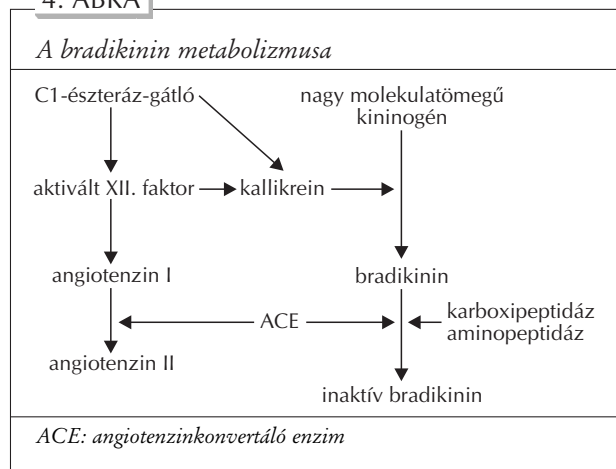
Molekuláris háttér

Az ACE-gátlók nem minden esetben váltanak ki angiooedemát, ennek oka a bradikininlebontás különbözőségében keresendő. A bradikinin és aktív metabolitját, a des-Arg-BK-t az angiotenzinkonvertáz, az aminopeptidáz-P és kisebb részben a karboxipeptidáz-N metabolizálja. Az ACE-gátlók az utóbbi két enzimet nem befolyásolják, így amíg ezek szintje és működése normális, az ACE-gátló alkalmazása ellenére a bradikininlebontás változatlanul zajlik. Ezzel szemben az aminopeptidáz-P (és a karboxipeptidáz-N) deficienciája következtében az ACE-gátló adására a bradikinin metabolizációjában zavar támad, ez a bradikinin szintjének emelkedését és angiooedema kialakulását eredményezi (12, 13). Ezekben a betegekben ACE-gátló nélkül a bradikinin lebontása az ACE működése révén zavartalan, tehát az aminopeptidáz-enzim-deficiencia hatása csak az ACE-gátló egyidejű adása során manifesztálódik, amikor sem az ACE, sem az aminopeptidáz-P nem áll rendelkezésre a kininek lebontásához (14). Hereditaer angioneuroticus oedemában a C1-észteráz-inhibitor veleszületett hiánya az, amely visszatérő, spontán angiooedemát okoz. E kórképben a komplementrendszer aktivációja során képződő mediátorok és a kontaktrendszer aktivációja során kép-

ződő kininek játszanak szerepet a vasodilatatio kialakulásában, illetve az érpermeabilitás fokozódásában. Mind állatkísérletek, mind hereditaer angioneuroticus oedemában szenvedő betegek megfigyelése során bizonyítást nyert, hogy a tüneteket az ACE-gátlók provokálhatják, amely a patogenezis közös pontjára hívja fel a figyelmet. HANO esetén feltételezik, hogy mind a C2-kininek, mind a bradikinin szerepet játszik az oedema kialakulásában, bár az utóbbi vizsgálatokban egyre inkább a bradikinin vezető szerepe igazolódik. Akut roham során emelkedik a bradikinin szintje mind hereditaer angioneuroticus oedemában, mind ACE-gátló által kiváltott angiooedemában, de HANO-s betegek esetében ez remisszióban is kismértékben magasabb, mint a normális érték (egészséges egyéneknél) (15).

A két kórkép (HANO és ACE-gátló okozta angiooedema) mind patogenezisében, mind klinikumában hasonlóságokat mutat (4. ábra, 3. táblázat). Mindkét kórképben enzimizavar okozza az oedemát, de míg HANO-ban a C1-észteráz-inhibitor hiánya vagy működészavara vezet a bradikinin felszabadulásához, az ACE-gátlók által kiváltott angiooedemában a bradikinin lebontásáért felelős karboxipeptidáz-N és az aminopeptidáz-P enzim defektusa okozza a tüneteket, amelyek csak abban az esetben manifesztálódnak, ha egyidejűleg a bradikinin lebontásáért felelős angiotenzinkonvertáló enzimet ACE-gátlóval blokkoljuk. Ez utóbbi enzimek defektusa a HANO-hoz viszonyítva lényegesen gyakoribb; a C1-észteráz-inhibitor defektusának gyakorisága 0,00002% (16). Magyarországon az ACE-gátlóval kezelt betegek számából következtethetünk arra, hogy 1200–13 000 beteg esetében fordulhat elő angioneuroticus oedema, míg a felismert HANO-s esetek száma 100 körüli (17). A magyar HANO-centrum kiemelkedő érdeme, hogy felhívja a figyelmet erre a ritka, de súlyos és differenciáldiagnosztikailag különösen fontos kórképre.

4. ÁBRA



3. TÁBLÁZAT

Az ACE-gátló indukálta angiooedema és a hereditaer angiooedema összehasonlítása

Jellemzők	HANO	ANO
Enzimdefektus	C1-észteráz-gátló	karboxipeptidáz aminopeptidáz
Mediátor	C2-kinin? bradikinin	bradikinin
Lokalizáció	perifériás/visceralis	perifériás/visceralis
Kialakulása	spontán	ACE-gátló hatására
Provokáló tényezők	infekció, fogászat, sebészet	infekció, fogászat, sebészet

HANO: hereditaer angioneuroticus oedema; ANO: angiooedema

Klinikum

A tünetek a bőrre vagy a nyálkahártyára lokalizált oedema formájában jelentkeznek, leggyakrabban a periférián (subcutan vagy submucosus forma: arc, ajak, szájüreg, nyelv, garat, végtagok, genitáliák, törzs), ritkábban visceralis formában, a vékonybél, esetleg a légutak submucosáját érintve. Leggyakrabban, körülbelül 80%-ban az arc, az ajak, a szájüreg, a nyelv, a garat érintett (5. ábra). Az oedemát bőrtünetek nem kísérik, nem viszket, legfeljebb bizsergő, feszülő érzést okoz. A nyelv és a száj alsó részének oedemája sürgős légútbiztosítást tehet szükségessé, ha az oedema a felső légutakra is ráterjed. A dysphagia, nyálcsorgás, dyspnoe rossz prognosztikai jel, felhívja a figyelmet a felső légúti obstrukcióra. A visceralis forma gyakran a vékonybélben jelentkezik, hasi görcsrel, hasmenéssel és hányással jár, akár akut hasi katasztrófát is utánozhat. Diagnosztikájában a hasi ultrahangvizsgálatnak van jelentősége, segítségével megtudhatjuk, hogy van-e

oedema és esetleg szabad hasúri folyadék. A tünetek súlyossága betegenként és epizódonként eltérő.

Az angiooedema és a gyógyszereszedés közti összefüggést az esetek többségében nem ismerik fel, vagy csak többszöri ismétlődést követően gondolnak a gyógyszer szerepére. Az oedema jelentkezhet néhány órával vagy néhány nappal a gyógyszereszedés kezdetét követően (korai forma), de felléphet akár hónapokkal-évekkel később is (késői típus). A késői formák felismerése nehezebb, különösen azért, mert a tünetek váratlanul, rövidebb-hosszabb tünetmentes időszakok után jelentkeznek.

Súlyos, életveszélyes állapot előfordulhat a korai és a késői formában egyaránt. Kialakulása a szedett gyógyszer minőségétől és a dózistól független, bár egyes betegek esetében a tünetek dóziszemelés kapcsán lépnek fel.

Hajlamosító tényezők

Az angiooedema kialakulása nem specifikus sem a hatóanyagra, sem a kémiai szerkezetre, ezért ha más ACE-gátlót kap a beteg, akkor is jelentkezhetnek a tünetek. Hajlamosító tényezőt jelent az oropharyngealis régió már meglévő szűkülete, valamint az intubálás, a fogászati manipuláció, bármely szájszűrészet beavatkozása. Ennek az az oka, hogy a beavatkozást követően fokozódik a bradikinin termelődése. Növeli a kockázatot az alvási apnoe is (18). Az ACE-gátló provokálja HANO-ban és szerzett angiooedemában a rohamok jelentkezését, ezért HANO-ban szenvedő betegek kezelésénél az ACE-gátlók szigorúan ellenjavalltak. Mind a perifériás, mind a visceralis megjelenési forma gyakoribb az ázsiai, az afrikai származásúak és nők esetében.

Differenciáldiagnózis

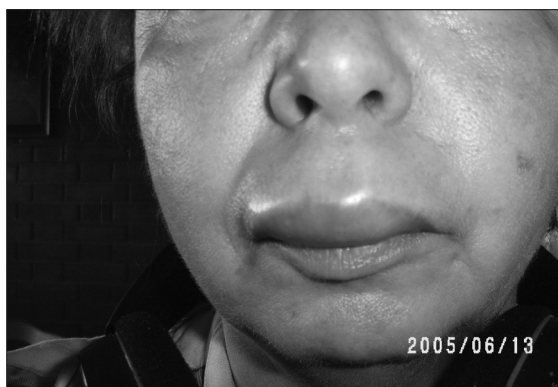
Differenciáldiagnosztikai szempontból, valamennyi, az 1. táblázatban felsorolt, oedemát kiváltó kórkép szóba jöhet. Legfontosabb a HANO kizárása, ennek szűrővizsgálatára a C4-szint meghatározása javasolt, amely kórjelző lehet, ha 30% alatt van.

Kezelés

A kezelés szempontjából legfontosabb az ACE-gátlók azonnali elhagyása és más gyógyszercsoportba tartozó antihipertenzív szerrel való helyettesítése (például kalciumantagonisták, béta-receptor-blokkolók, diuretikumok). A tünetek az egyéb okból kialakuló angiooedema terápiájára nem reagálnak jól, a szokásos antihisztamin, szteroid vagy adrenalin nem hatásos. Jellemző, hogy a tünetek a kialakulásukat követően nem progrediálnak tovább. A fibrinolízis aktiválódása miatt a fibrinolízist gátló szerek (epszilon-aminokapronsav) eredményesen alkalmazhatók az akut oedema kezelésé-

5. ÁBRA

ACE-gátló által kiváltott angiooedema



ben (19). Súlyos, életveszélyes forma jelentkezése esetén friss, fagyasztott plazma adása jöhet szóba, amellyel pótolhatjuk az angiotenzinkonvertáló és a bradikinin lebontásáért felelős egyéb enzimeket is. Fenyegető légúti obstrukció esetén intubálni kell, esetleg tracheostomiát kell végezni.

Áttérés AT₁-receptor-blokkolóra

Az angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés fő indikációját a közelmúltban az ACE-gátlóval történt kezelés mellékhatásai jelentették, de mára már az angiotenzinreceptor-blokkolók előnyös cardiovascularis hatása is bizonyítást nyert. Emiatt az ACE-gátlót nem toleráló betegekben kézenfekvőnek tűnik az angiotenzinreceptor-blokkolóra való áttérés. Elméletileg ez nem gátolja közvetlen módon sem az angiotenzinkonvertáló enzimet, sem a bradikinin metabolizmusát. Ennek ellenére, azoknak a betegeknek egy részében, akiknél az ACE-gátló szedése kapcsán angiooedema vagy köhögés jelentkezett, angiotenzinreceptor-blokkoló szedése során is felléphetnek hasonló tünetek, de ezek ritkábban fordulnak elő és kevésbé súlyosak (20, 21). Az újabb vizsgálatok szerint az AT₁-receptor blokkolása következtében a bradikininreceptor expressziója háromszorosára növekszik, amely a bradikinin iránti érzékenység fokozódását eredményezi és következményes angiooedema kialakulásával járhat (22). Azokat a betegeket, akiknél az angiotenzinreceptor-blokkoló is angiooedemát vált ki, más támaszponton ható antihipertenzív szerrel kell kezelni.

Összegzés

Az ACE-gátló által kiváltott angioneuroticus oedema valamennyi gyakorló orvos praxisában előfordulhat, ezért felismerése és az ok-okozati összefüggések gyanújának felvetése a beteg szempontjából életbe vágó lehet. Érdemes minden ACE-gátlót szedő betegünkönél időről időre rákérdezni az esetleges mellékhatásokra,

főképp a köhögésre. Másik ACE-gátlóra való áttérés értelmetlen, hiszen ha az egyik panaszokat okozott, akkor a másik is, megfelelő dózisban adva, ki fogja váltani a tüneteket (az angiotenzinkonvertáló enzimnek a korábbi ACE-inhibitorral ekvivalens dózisban történő

blokkolása esetén). Súlyos, életveszélyes angiooedema szerencsére ritkán fordul elő, de a recidívahajlam miatt még az enyhe lefolyású formában is célszerű az ACE-gátló kezelést felfüggeszteni, illetve más antihipertenzívumra átállni.

IRODALOM

- Opie L. Gyógyszeres kezelés a kardiológiában. 5th edition. Budapest: B+V Kiadó; 2003. p. 161.
- Opie L, Frishman WH, Thadani U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and conventional vasodilators. In: Opie L (editor). Drugs for the heart. (4th edition.) Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 105-43.
- Gradman AH, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, The OVERTURE Study Group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- Kostis JP, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment Versus Enalapril (OCTAVE) Trial. *A J Hypertens* 2004;17(2):103-11.
- Benczúr B. Hazai adatok a diagnosztizált és kezelt hypertóniások költségeiről. *Háziorv Továbbk Sz* 2004;9:B10-5.
- Komajda M, Follath F, et al. (The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology.) The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
- Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:267-70.
- Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):526-8.
- Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
- Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BK, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:834-40.
- Adam A, Cugno M, Molinaro G, et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-9.
- Sigter C, Annnis K, Cooper K, et al. Examination of baseline levels of carboxypeptidase N and complement components as potential predictors of angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Arch Dermatol* 1997;133:972-5.
- Blais C, Rouleau JL, Brown NJ, et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999;43:293-302.
- Nussberger J, Cugno M, Anstutz C, et al. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet* 1998;351:1693-7.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;106:546-50.
- Farkas H, Varga L. The Hungarian HAE experience. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:229-33.
- Erős N, Károlyi Zs, Kozma L. Angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok okozta Quincke-oedema. *Orvosi Hetilap* 2001;142:2731-5.
- Káplár M, Udvardy M, Ujj Gy. Az ACE-gátló kezelés okozta angioneuroticus oedema és a fibrinolízis kapcsolata: egy beteg kezelésekor szerzett tapasztalataink. *Magyar Belorvosi Arch* 1994;6:474-7.
- Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydroxychlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997;37:101-7.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, et al. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
- Tan Y, Hutchinson FN, Jaffa AA. Mechanisms of angiotensin II-induced expression of B2 kinin receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H926-32.



DOHÁNYZÁSRÓL LESZOKÁST SEGÍTŐ TELEFONOS SZOLGÁLTATÁS

Hívja a (40) 200-493-as Kék-Számot!

Az Egészség Évtizede Nemzeti Népegészségügyi Program kiemelt prioritása a dohányzás visszaszorítása.

Az Országos Egészségfejlesztési Intézet Dohányzás vagy Egészség Munkacsoportja az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézettel szoros együttműködésben 2004. január óta működteti a dohányzásról leszokást segítő módszertani központot, monitorozza és értékeli a kékszámot.

Az OEP az egészségügyi miniszter 26/2005. (VIII. 13.) EüM rendelete alapján 2005. szeptember 1-jétől finanszírozza a dohányzásról leszokást támogató tudógondozói szakrendeléseket.