

Kaszel podczas stosowania perindoprilu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Perindopril-induced cough – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Jan Kaczmarek², Aleksandra Loda²,
Anna Nowakowska², Joanna Sobek², Zuzanna Bakun², Konrad Januchta²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Zakładu Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) to jedna z podstawowych grup leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Suchy, męczący kaszel to jedno z najczęstszych działań niepożądanych tej grupy leków. **Materiał i metody.** Przypadek 60 letniego pacjenta przyjmującego perindopril w dawce 5 mg, u którego po włączeniu leku po kilku dniach wystąpił kaszel. **Wyniki.** Pacjentowi zalecono odstawienie leku, do terapii hipotensyjnej włączono telmisartan w dawce 40 mg, po którym nie wystąpił kaszel. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Geriatrics 2024;18:38-42. doi: 10.53139/G.20241810*

Słowa kluczowe: inhibitory konwertazy angiotensyny, kaszel

Summary

Introduction. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (IKA) are one of the fundamental groups of drugs used in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. A dry, tiring cough is one of the most common adverse effects of this group of drugs. **Material and methods.** The case of a 60-year-old patient taking perindopril at a dose of 5 mg who developed a cough a few days after taking the drug. **Results.** The patient was advised to discontinue the drug, and telmisartan 40 mg was added to the antihypertensive therapy, after which no cough was reported. **Conclusions.** The described case confirms the risk of this adverse effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Geriatrics 2024;18:38-42. doi: 10.53139/G.20241810*

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitors, cough

Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) to jedna z podstawowych grup leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Liczne badania kliniczne wskazują na korzyści związane ze stosowaniem tych leków w nadciśnieniu tętniczym, zastoinowej niewydolności krążenia, nefropatii cukrzycowej oraz chorobie wieńcowej. Leki z grupy IKA stanowią niezbędną składową terapii hipotensyjnej I rzutu w podstawowym algorytmie leczenia, posiadają również najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Inhibitory IKA

powinny być preferowane jako leki I rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym ze współistniejącymi uszkodzeniami narządowymi (przerostem lewej komory, albuminurią, białkomoczem lub przewlekłą chorobą nerek) oraz z jawnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, niewydolnością serca), jak również u osób z towarzyszącym zespołem metabolicznym czy cukrzycą [1-4].

Układ renina-angiotensyna-aldosteron to jeden z najważniejszych enzymatyczno-hormonalnych systemów homeostatycznych organizmu ludzkiego. Poprzez swoją plejotropową aktywność kontroluje on między innymi czynność układu sercowo-naczyniowego, nerek oraz nadnerczy. Za pośrednictwem regulacji ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej wpływa na efektywną objętość krwi krążącej oraz równowagę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową. Jego nadmierna aktywacja to jeden z czynników patofizjologicznych prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek. Główny mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny polega na hamowaniu enzymu przekształcającego angiotensynę I w II, co powoduje spadek stężenia angiotensyny II i ograniczenie wielu niekorzystnych efektów jej działania. Dodatkowo jednak IKA hamują degradację bradykininy, która, łącząc się ze swoistymi receptorami B1 i B2, powoduje wzrost syntezy prostacykliny i tlenku azotu w śródbłonku naczyniowym, co odpowiada za unikalne plejotropowe działanie tej grupy leków, obejmujące poprawę wazodylatacyjnej funkcji śródbłonka, działanie przeciwzapalne, hamujące rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek. W nielicznych przypadkach bradykinina odpowiedzialna jest jednak także za występowanie takich działań niepożądanych, jak kaszel i obrzęk naczynioruchowy [5-6].

Opis przypadku

60-letni pacjent zgłosił się do lekarza z powodu uporczywego, suchego kaszlu, który utrzymywał się od około 2 tygodni. Chory do tej pory leczony był skutecznie perindoprilem w dawce 5 mg/dobę i indapamidem 1,5 mg/dobę (mierzone wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg), lekami stosowanymi od 2 miesięcy z powodu nadciśnienia tętniczego. Ponieważ kaszel kojarzył się pacjentowi z potencjalnym objawem przeziębienia, przez kilka dni chory bez konsultacji z lekarzem próbował różnych preparatów przeciwkaszlowych (butamirat, dekstrometorfan i kodeina), ale żaden z nich nie okazał się skuteczny. Ponieważ u pacjenta wykluczone inną przyczyną kaszlu (infekcja, ciało obce, alergia) jego występowanie skojarzono ze stosowaniem perindopirilu. Zalecono odstawienie leku, do terapii hipotensyjnej włączono telmisartan w dawce 40 mg, po którym nie odnotowano występowania kaszlu.

Omówienie

Perindopril to jeden z IKA stosowany w terapii hipotensyjnej. Skuteczność hipotensyjna leku wynika między innymi z jego długotrwałego działania zapewniającego całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego (wskaźnik T/P [trough to peak] wynoszący 87–100%) [4,7].

W wielu badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w prewencji przedwczesnego zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych [8-9]. Kardio- i wazoprotekcyjne właściwości perindoprilu, wykraczające poza jego działanie hipotensyjne, wynikają nie tylko z zahamowania układu angiotensyna-aldosteron, ale także ze zwiększenia stężenia bradykininy. Efekt bradykininowy leku udowodniono między innymi w badaniu EUROPA (*European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery*). Dowiedziano także korzystny wpływ leku na poprawę funkcji śródbłonka, zmniejszenie powierzchni nieuwapnionej blaszki miażdżycowej i zwiększenie produkcji tlenku azotu (efekt wazodylatacyjny) [10].

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem leków z grupy IKA jest przewlekły, męczący, suchy kaszel, którego natężenie zwiększa się w pozycji poziomej. Dodatkowo może mu towarzyszyć uczucie podrażnienia w gardle oraz zmiana barwy głosu. To działanie niepożądane IKA może wystąpić w ciągu kilku godzin od podania pierwszej dawki, a także po kilku tygodniach lub miesiącach stosowania leków [11-12].

W badaniach z udziałem pacjentów przyjmujących IKA stwierdzono znaczne różnice w częstości występowania tego działania niepożądanego od 0% do 37%. Różnice te mogą wynikać między innymi z niejednorodności badanej populacji i czasu trwania obserwacji [5,11]. W badaniu japońskich pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym uczestniczyli chorzy stosujący IKA przez średnio 18 miesięcy. W grupie 176 pacjentów (średni wiek 67 ± 11 lat), 90 mężczyzn i 86 kobiet, niepożądane działanie w postaci kaszlu obserwowano u 20% leczonych, częściej u kobiet niż u mężczyzn. U 26 pacjentów z kaszlem objaw ten ustąpił w trakcie kontynuowania leczenia. Stosowanie IKA zostało ostatecznie przerwane z powodu kaszlu u 5,1% pacjentów. Kaszel występował rzadziej w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów wapnia lub leków moczopędnych niż w przypadku monoterapii inhibitorem IKA. Autorzy zaobserwowali, że kaszel jako działanie niepożądane występował z małą częstotliwo-

ścią, gdy IKA przyjmowano przed snem. Częstotliwość występowania kaszlu podczas stosowania IKA była wyższa u kobiet [13]. Hu i wsp. przeprowadzili metaanalizę, której celem była ocena ryzyka wystąpienia kaszlu wywołanego różnymi IKA, sartanami i blokerami kanału wapniowego. Do analizy włączono łącznie 135 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 45 420 pacjentów leczonych jedenastoma IKA. Leki z tej grupy powodowały częstsze występowanie kaszlu niż sartany. Wśród IKA moeksipril najczęściej powodował to działanie niepożądane. Kolejno powikłanie to kojarzono z terapią ramipilem, fozynopilem, lizynopilem, benazeprilem, chinapilem, perindopilem, enalapilem, trandolapilem i kaptopilem. Najrzadziej powikłanie to odnotowano podczas stosowania spiraprilu [14]. W badaniach klinicznych PAINT, PIANIST, PROOF, PETRA, częstość występowania kaszlu wśród pacjentów leczonych perindopilem była bardzo niska (w zakresie od <0,001 do 0,8%) nawet przy stosowaniu maksymalnej dawki leku [15-18]. W kolejnej analizie obejmującej 27 492 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopril częstość występowania kaszlu wywołanego tym IKA wyniosła 3,9%, a tylko 3,1% pacjentów przerwało leczenie z powodu tego działania niepożądanego [19]. Podobnie wyniki uzyskano z badań indyjskich (STRONG, MONOCOMB, PROTECT) – częstość występowania kaszlu podczas stosowania perindoprilu wynosiła od 1,5 do 4% [20-22].

Aktualnie rozważa się kilka mechanizmów rozwoju kaszlu po IKA. Początkowo sugerowano, że to działanie niepożądane jest związane z mechanizmem działania tych leków – hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny, enzymu biorącego udział w degradacji bradykininy oraz substancji P. Nagromadzenie w drzewie oskrzelowym bradykininy, substancji P oraz prostanoidów po podaniu IKA może być odpowiedzialne za występowanie kaszlu. Bradykinina zwiększa sekrecję śluzu i stymuluje włókna C odpowiedzialne za odruch kaszlowy, pobudza mastocyty do produkcji histaminy oraz substancji chemotaktycznych dla neutrofilów i eozynofiliów, co może prowadzić do stanów zapalnych w obrębie drzewa oskrzelowego. Z kolei substancja P jako neurotransmitter we włóknach C może wywołać skurcz oskrzeli. Inne proponowane mechanizmy obejmują nadreaktywność oskrzeli, astmę w wywiadzie, przewlekłą niewydolność serca, zwiększoną wrażliwość zależnych od bradykininy włókien czuciowych dróg oddechowych, polimorfizm genu dla receptora bradykininy, zwiększoną wrażliwość odruchu kaszlo-

wego, niedobór enzymu aminopeptydazy w rozpadzie bradykininy oraz mechanizmy obejmujące polimorfizm insercji/delecji IKA [12, 23-24]. W niewielu badaniach wykazano związek kaszlu wywołanego przez IKA z astmą i nadreaktywnością oskrzeli, podczas gdy w innych badaniach podano sprzeczną sugestię, że ich występowanie w wywiadzie nie stwarza ryzyka rozwoju kaszlu wywołanego przez IKA [25-29]. Badania wykazały związek kaszlu po IKA i polimorfizmu receptora bradykininy $\beta 2$ w populacji pochodzenia wschodnioazjatyckiego [30-31]. Związek między niewydolnością serca a kaszlem wywołanym przez IKA pozostaje przedmiotem dalszych badań ze względu na sprzeczne doniesienia. W swoim badaniu Ravid i wsp. zaobserwowali, że częstość występowania kaszlu indukowanego IKA była większa u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem [32]. U pacjentów, u których obserwuje się występowanie kaszlu po IKA zaleca się stosowanie sartanów [1]. Ponieważ IKA to bardzo często wykorzystywana grupa leków trwają badania nad nowymi lekami w tej grupie, których stosowanie ma ograniczyć gromadzenie się bradykininy, czynnika powodującego powstawanie działań niepożądanych [33].

Podsumowanie

Kaszel jest jedną z najczęstszych dolegliwości, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza i farmaceuty. Najczęstszą przyczyną kaszlu są ostre zakażenia górnych dróg oddechowych, które zwykle wymagają jedynie leczenia objawowego. Suchy, męczący kaszel to także jedno z najczęstszych działań niepożądanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA), jednej z podstawowych grup leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Wystąpienie tego powikłania u większości chorych wymaga odstawienia IKA i włączenia sartanu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2021-02/64385-182698-1-SM.pdf>
2. Cutrell S, Alhomoud IS, Mehta A, et al. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(9):243-50.
3. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG i wsp. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.
4. Wożakowska-Kapłon B. Terapia sztywna na miarę, czyli jak poprawić skuteczność leczenia i rokowanie chorego Intensyfikacja leczenia hipotensyjnego krok po kroku — od monoterapii do leków złożonych. *Folia Cardiologica* 2018;13,2:150–6.
5. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72(5):345-50.
6. van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt A):3-14.
7. Brugts JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(4):345–60.
8. Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens.* 2023;41(3):508-15.
9. Mostafa S, Shabana H, Khalil F, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Dual Therapy Perindopril/Amlodipine in the Management of Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(6):565-76.
10. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators, PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007; 73(1):237-46.
11. Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-Induced Cough. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl 1):S81-S92.
12. Yilmaz I. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorax J.* 2019;20:36–42.
13. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(7):563-8.
14. Hu Y, Liang L, Liu S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023;25(8):661-88.
15. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701-8.
16. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45
17. Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologija.* 2018;58(9):21-30.
18. Abraham G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther.* 2017 ;34(7):1753-63.
19. Brugts JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):718-23.
20. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(3):135-42.
21. Padma MV, Kaul S. Incidence of recurrent stroke in primary care during preventive treatment based on perindopril with or without indapamide. *Neurol India.* 2007;55(2):141-4.
22. Bansal S, Chauhan DK, Ramesh D, et al. Blood pressure control and acceptability of perindopril and its fixed dose combinations with amlodipine or indapamide, in younger patients with hypertension. *Indian Heart J.* 2014;66(6):635-9.
23. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72(5):345-50. doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.007.
24. Borghi C, Veronesi M. Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):550-2.
25. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter DP. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest.* 1989;95(3):544-8.
26. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, et al. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6615):86-8.
27. Kaufman J, Schmitt S, Barnard J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest.* 1992;101:922–5.
28. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:265–70.
29. Sala H., Abad J., Juanmiquel L. Captopril and bronchial reactivity. *Postgrad Med.* 1986;62:76–7.

30. Grilo A, Sáez-Rosas MP, Santos-Morano J. Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough. *Pharmacogenetics Genom.* 2011;21:10–7.
31. Mas S, Gassò P, Álvarez S. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes. *Pharmacogenetics Genom.* 2011;21:531–8.
32. Ravid D, Lishner M, Lang R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:1116–20.
33. Manoharan S. Is It Still Relevant to Discover New ACE Inhibitors from Natural Products? YES, but Only with Comprehensive Approaches to Address the Patients' Real Problems: Chronic Dry Cough and Angioedema. *Molecules.* 2023;28(11):4532.