
Anjiotensin-Konverting Enzim İnhibitörleri ve Öksürük

Ünal ŞAHİN*, Ahmet ALTINBAŞ**, Ercan TUNÇ***, Mehmet ÜNLÜ*, Ahmet AKKAYA*

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Tedaviye dirençli kuru öksürük anjiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörü tedavisi sırasında oluşan en önemli ve sık komplikasyonlardan birisidir. Çeşitli çalışmalarda öksürük komplikasyonuna %0.2-34.1 gibi değişen oranlarda rastlanılmıştır. Bu çalışmanın amacı merkezimiz dahiliye polikliniğinde takip edilen hipertansif hastalarda ACE inhibitörüne bağlı öksürük insidansını ve bunun cinsiyet, yaş, tedavi süresi ve dozla ilişkisini belirlemektir. Çalışmaya toplam 356 kişi katılmıştır (214 kadın, 142 erkek). Hastalar 6-18 ay süresince takip altında tutulmuşlardır. Doksanbir hasta enalapril, 77 hasta lisinopril, 72 hasta benazepril, 60 hasta cilazapril, 56 hasta perindopril tedavisi almıştır. Tedavi esnasında 27 hastada (%7.58) ilaca bağlı öksürük yakınması oluşmuştur. Olguların kişisel anamnezlerinden öksürük insidansı enalapril, lisinopril, benazepril, cilazapril, perindopril için sırasıyla, %17.58, %6.49, %4.16, %2.85, %1.78 olarak saptanmıştır. Hastaların tümünde ilaç bırakıldıktan 2 gün-1 hafta içerisinde öksürük kesilmiştir. İlaç dozu ve yaşla öksürük arasında korelasyon yokken, kadın hastalarda öksürük yakınması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Öksürük, anjiotensin-konverting enzim inhibitörü.

SUMMARY

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Cough

Persistent dry cough is one of the most common side-effects during therapy with ACE inhibitors. In patients treated with ACE inhibitors, cough occurs in variable percentage between 0.2% to 34.1%. The aim of the present study was to evaluate the true frequency of cough induced by treatment with ACE inhibitors in hypertensive patients and to determine various possibly correlated parameters, including sex, duration of therapy and type and dose of ACE inhibitors. A total of 356 patients, 142 males and 214 females, 34-75 years of age, were treated with ACE inhibitors for a period of 6-18 months. Patients were treated with one of the following ACE inhibitors: enalapril 10-20 mg/day (n= 91), lisinopril 5-20 mg/day (n= 77), benazepril 5-10 mg/day (n= 72), cilazapril 1-5 mg/day (n= 70) and perindopril 2-4 mg/day (n= 56). During treatment with ACE inhibitors persistent dry cough occurred in 27 patients, 22 women and 5 men, giving a frequency of 7.58%. Spontaneously declared cough incidence in enalapril, lisinopril, benazepril, cilazapril and perindopril groups were 17.58%, 6.49%, 4.16%, 2.85%, 1.78%, respectively. Cough was not dose related and resolved within 2 days to 1 week after discontinuing the medication. There was no significant difference between the groups regarding mean age, but the sex difference between the groups was statistically significant.

Key Words: Cough, angiotensin- converting enzyme inhibitor.

Anjiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır (1). Lipid ve glukoz metabolizması üzerinde zararlı etki oluşturmaksızın etki gösterirler (2). ACE inhibitörleri kan basıncını düşürerek sol ventrikülde küçülmeye ve diabetik nefropatisi olan hastalarda progresif glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğünde yavaşlamaya neden olurlar (3-6). ACE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda vazodilatasyon ve "afterload"da azalmaya neden olarak semptomlarda ve hemodinamik bozukluklarda düzelmeye neden olurlar (7).

Bununla birlikte, ACE inhibitörlerinin diğer anti-hipertansif ilaçlardan daha az yan etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (8). Farklı etnik gruplarda %5-44 oranında görülen persistan kuru öksürük ACE inhibitörü tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkidir (9-11).

Bu çalışmada, farklı ACE inhibitörü kullanan hipertansif hastalarda öksürük insidansını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde hipertansiyon tanısı alan ve bu nedenle anjiotensin-konverting enzim inhibitörü verilen 356 olguda öksürük insidansı prospektif olarak araştırıldı. Bütün hastalar aylık periyodlarla takipte tutuldu ve özellikle öksürük yakınması olanlar solunum yolu infeksiyonları, tüberküloz, astma, kronik bronşit, amfizem, konjestif kalp yetmezliği ve akciğer kanserleri yönünden titizlikle incelendi. Bu tür rahatsızlığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Ace inhibitör	N	Erkek (%)	Kadın (%)	Ortalama yaş
Enalapril	91	36	55	55.9 ± 8.2
Lisinopril	77	33	44	56.0 ± 8.9
Benazepril	72	29	43	54.7 ± 7.5
Cilazapril	70	20	40	57.6 ± 8.3
Perindopril	56	24	32	57.2 ± 7.3
Toplam	356	142	214	56.2 ± 8.1

Hastalar 6-18 ay boyunca aşağıdaki ACE inhibitörlerinin birisiyle tedavi altına alındı: enalapril 10-20 mg/gün (n= 91), lisinopril 5-20 mg/gün (n= 77), benazepril 5-10 mg/gün (n= 72), cilazapril 1-5 mg/gün (n= 70) ve perindopril 2-4 mg/gün (n= 56). Ortalama takip süresi enalapril, lisinopril, benazepril, cilazapril ve perindopril için sırasıyla; 15 ay, 14 ay, 13 ay, 11 ay ve 9 aydı. Hastaların ayda bir muayeneleri yapılarak ilaca bağlı öksürük yakınmaları olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi.

Kesin olarak ACE inhibitörü kullanımına bağlı oluşan öksürük diyebilmek için,

1. Tedavi öncesi öksürük anamnezi olmayan,
2. Öksürüğü tedaviye başladıktan sonra 6 hafta içerisinde ortaya çıkan,
3. İlaç bırakıldıktan 2 gün ile 1 hafta içerisinde öksürüğü kesilen hastalar çalışmaya alınmıştır (12).

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, SPSS bilgisayar programında student's t testi ve X² testi ile yapıldı.

BÜLGÜLER

Hastaların genel yaş ortalaması 56.2 ± 8.1 (56.3 ± 7.9 K, 56.1 ± 8.5 E) olarak saptandı. Genel özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hastalarda öksürük insidansını enalapril, lisinopril, benazepril, cilazapril ve perindopril için sırasıyla, %17.58, %6.49, %4.16, %2.85, %1.78 şeklinde bulduk (Tablo 2).

Tablo 2. ACE inhibitörlerine bağlı oluşan öksürük yakınmasının cinsiyete göre dağılımı.

	Öksürük var		Öksürük yok	
	E	K	E	K
Enalapril	3	13	33	42
Lisinopril	1	4	32	40
Benazepril		3	28	41
Cilazapril	1	1	20	38
Perindopril	-	1	24	31
Toplam	5	22	137	192

Onüç olguda (%48) ilk 30 gün, 14 (%52) olguda da 31-100 gün içerisinde öksürük yakınması ortaya çıkmıştır. Olguların tümünde 2 gün-1 hafta arasında ilaç bırakıldıktan sonra öksürük kesilmiştir (Tablo 3).

Öksürenlerin yaş ortalaması 57.5 ± 8.3 , öksürmeyenlerin yaş ortalaması 56.1 ± 8.9 olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t = 0.894$, $p = 0.371$).

Kadınlarda ACE inhibitörlerine bağlı öksürük insidansı erkeklerden anlamlı olarak yüksek saptandı ($X^2 = 5.56$, $p = 0.018$).

Diğer gruplarda istatistiksel olarak karşılaştırma yapacak kadar sayı yeterli olmadığı için sadece enalapril grubunda ilaç dozu ve öksürük ilişkisi araştırıldı. Öksürük yakınması olan ve öksürük yakınması olmayan olgularda günlük enalapril doz ortalaması sırasıyla, 15.38 ± 5.12 ve 15.60 ± 4.99 olarak bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.377$).

TARTIŞMA

ACE inhibitörü kullanımı öksürük refleksinde artışa neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan olmasına rağmen, ilacın kesilmesine neden olan öksürüğün oluş mekanizması ve sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Araştırmacılar bronşiyal hiperreaktivite, öksürük refleksinde artış veya prostaglandin, bradikinin veya substans P (1,13-16) substratlarındaki artışa bağlanmaktadır. ACE inhibitörü kullanımının, kininaz II aktivitesinde süpresyona ve bunun sonucu olarak da bronşlarda kinin, substans P ve prostaglandinlerin toplanmasına yol açtığı ileri sürülmüştür.

Özellikle prostaglandin E₁ bronş epitel altındaki miyelinsiz C fibrillerini uyararak öksürük oluşmasına yol açabilmektedir (17).

Klinisyenler kendilerine öksürük yakınmasıyla müracaat eden hastaların ACE inhibitörü kullanıp kullanmadıklarını iyi sorgulamalıdır. Çalışmalarda hastaların sorgulanması iyi yapılmadığı için, bronkoprovakasyon ve bronkoskopik tetkik yapılan olgulara rastlanmıştır. Yine birçok klinisyen öksürüğü kesmek için empirik tedavi (anti-tussif, bronkodilatör, antibiyotik) uygulamaktadırlar. Oysa ACE inhibitörüne bağlı öksürüklerin tek tedavisi kullanılan ilacı kesmektir (12).

Anjiotensin-konverting enzim inhibitörlerine bağlı öksürük insidansı farklı serilerde değişik oranlarda bildirilmiştir. Literatüre bakıldığında ACE inhibitörlerine bağlı öksürük görülme sıklığı %0.2-34.1 gibi geniş bir dağılım göstermektedir (18-27). Bunun başlıca nedeni öksürük gibi subjektif bir semptomun şiddetinin kişilere göre değişmesi ve sorgulama sırasında semptomları iyi ifade edememe ya da tam tersi abartarak anlatmaları olabilir. Çalışmamızda toplam 27 olguda (%7.58) ilaca bağlı öksürük saptanmıştır. En fazla öksürük yakınması %17.58 oranıyla enalaprilde görülürken, en az %1.78'le perindopril grubunda tespit edilmiştir.

ACE inhibitörü tedavisine bağlı öksürük, iki ayrı çalışmada sırasıyla 4 ve 9 hafta içerisinde ortaya çıkmıştır (28). Yeşil ve arkadaşları çalışmalarında %59 olguda öksürük yakınmasının ilk 1 aydan sonra ortaya çıktığını saptamışlardır (25). Bizim olgularımızın %48'inde ilk 30 gün, %52'sinde de 31-100 gün içerisinde öksürük yakınması ortaya çıkmıştır.

Tablo 3. İlaça bağlı öksürük yakınmasının başlangıç ve kesilme süreleri.

ACE inhibitörleri	Öksürük başlangıcı (gün)				Öksürük kesilmesi	
	0-10	11-30	31-60	61-100	İlk 2 gün	3-7 gün
Enalapril	4	3	6	3	3	13
Lisinopril	1	2	1	1	2	3
Benazepril	1	-	1	1	1	2
Cilazapril	-	1	1	-	1	1
Perindopril	1	-	-	-	-	1
Toplam	7	6	9	5	7	20

Çeşitli çalışmalarda, öksürük oluşma insidansı kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak fazla saptanmıştır (7-12, 18-25). Bizim çalışmamızda da kadınlarda ACE inhibitörlerine bağlı öksürük insidansı erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p= 0.018$).

Literatürde öksürük-yaş ve öksürük-ilaç dozu arasında pozitif bir korelasyon gösterilememiştir (22-26). Çalışmamızda da öksürenlerin yaş ortalamasıyla öksürmeyenlerin yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık ($p= 0.371$). Diğer gruplarda sayı yeterli olmadığı için sadece enalapril grubunda ilaç dozu ve öksürük ilişkisi araştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.377$).

Sonuç olarak, kronik öksürük yakınması olan olguların sorgulaması yapılırken ACE inhibitörü kullanıp kullanmadıklarının dikkate alınması, gereksiz birtakım incelemelerin yapılmasını önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Schlueter D. Bronchial hyperactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989; 95: 544-8.
2. Gavras H. The place of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of cardiovascular diseases. *N Eng J Med* 1988; 319: 1541-3.
3. Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, et al. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 105-8.
4. Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1044-9.
5. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Eng J Med* 1985; 313: 1617-20.
6. Bjork S, Nyberg G, Mulec H, et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 471-4.
7. Gavras H, Faxon DP, Berkoben J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 770-6.
8. Wool J, Woo KS, Kin T, Vallance-Owen J. A single-blind, randomized, cross-over study of angiotensin-converting enzyme inhibitor and triamterene and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1386-9.
9. Strocchi E, Valtancoli G, Ambrosioni E. The incidence of cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl* 1989; (suppl 6): 308-9.
10. Yeo WW, Foster G, Ramsay LE. Prevalance of persistent cough during enalapril treatment: controlled study versus nifedipine. *Q J Med* 1991; 293: 763-70.
11. Woo KS, Nicholls GM. High prevalance of persistent cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 141-4.
12. Simon SR, Black HR, Moser M, et al. Cough and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1698-700.
13. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, et al. Bronchial hyperactivity in patients with who cough after receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1988; 296: 86-8.
14. Fuller RW, Choudry NB. Increased cough reflex associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Br Med J* 1987; 295: 1025-6.
15. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm, incidence, mechanism and management. *Drug Saf* 1996; 15(1): 72-8.
16. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, et al. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Lancet* 1997; 350: 15-8.
17. Semple PF. Putative mechanism of cough after treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl* 1995; 13 (3): 17-21.
18. Önder R, Nalbantgil İ, Kılıçcioğlu B, Göker E. Angiotensin-konverting enzim inhibitörlerine bağlı öksürük. *Ege Tıp Fakültesi Dergisi* 1989; 29(6): 2603-6.
19. Goldzer RC, Lily LS, Solomon HS. Prevalance of cough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Med* 1988; 85: 887-90.
20. Warner NJ, Rush JE, Keegan ME. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 33-7.
21. Lernhardt EB, Ziegler MG. Cough caused by cilazapril. *Am J Med Sci* 1988; 296: 119-20.
22. Stoller JK, Elghazawi A, Mehta AC, Vidt DG. Captopril-induced cough. *Chest* 1988; 93: 659-61.
23. Hood S, Nicholls MG, Gilchrist NL. Cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Z Med J* 1987; 100: 6-7.
24. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99: 36-9.
25. Yeşil S, Yeşil M, Bayata S, postacı N. Ace inhibitors and cough. *Angiology* 1994; 45: 805-8.

26. Roth A. Chronic cough caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Allergy* 1990; 64(1): 47-8.
27. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme- induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3): 253-7.
28. Coulter DM, Edwards IR. Cough associated with captopril and enalapril. *Br J Med* 1987; 294: 1521-3.

Yazışma Adresi:

Dr. Ünal ŞAHİN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
32040, ISPARTA