



Od zaviralca angiotenzinove konvertaze do ascitesa: s perindoprilom sprožen intestinalni angioedem

From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Ascites: Perindopril-Induced Intestinal Angioedema

Anja Rihtaršič*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 86–89

Ključne besede: *intestinalni angioedem, zaviralci angiotenzinove konvertaze, edem sluznic, bradikinin*

Keywords: *intestinal angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitors, mucosal edema, bradykinin*

IZVLEČEK

Intestinalni angioedem je redek, a lahko zelo resen zaplet jemanja zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACEI). Vzrok za nastanek intestinalnega angioedema je kopičenje bradikina, saj je angiotenzinova konvertaza encim za njegovo razgradnjo. Bradikinin je zelo potenten vazodilatator, ki poveča tudi žilno permeabilnost. V prebavilih to povzroči edem črevesne stene, kar se kaže z bolečino v trebuhu, slabostjo, bruhanjem in v hujših primerih pojavom ascitesa. Zdravljenje je simptomatsko, nujna je trajna ukinitiv ACEI. Predstavljeni primer opisuje 42-letno bolnico z angioedemom črevesja, nastalem nekaj dni po začetku jemanja ACEI, ki je prezentirala z akutno bolečino v trebuhu in ascitesom. Po prekinitvi ACEI so simptomi in znaki bolezni minili v nekaj dneh.

ABSTRACT

Intestinal angioedema is a rare but potentially very serious complication of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors). The cause of intestinal angioedema is the accumulation of bradykinin, as angiotensin-converting enzyme degrades it. Bradykinin is one of the most potent vasodilators and also increases vascular permeability. In the gastrointestinal tract, this leads to oedema of the intestinal wall, resulting in characteristic symptoms and signs such as abdominal pain, nausea, vomiting, and, in more severe cases, ascites. Treatment is symptomatic; permanent discontinuation of ACE inhibitors is essential. The presented case describes a 42-year-old female patient with intestinal angioedema a few days after starting ACE inhibitor therapy, presenting with acute abdominal pain and ascites. After discontinuation of the ACE inhibitor, the symptoms and signs resolved within a few days.

* Anja Rihtaršič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: Anja.rihtarsic@kclj.si

UVOD

Zaviralci angiotenzinove konvertaze (ACEI) so najbolj pogosto predpisano in dobro učinkovito zdravilo za zdravljenje arterijske hipertenzije. Pri 0,1–0,7 % bolnikih (podatek za kavkazijsko raso) ACEI povzročijo angioedem, ki je prehodna in nevtisljiva oteklina kože, podkožja ali sluznice. V večini primerov se kaže kot otekanje obraza, ustnic, jezika, žrela, vratu in okolice oči (1, 2). Redkeje, pri približno 3 % bolnikov, edem zajame sluznico gastrointestinalnega trakta, kar imenujemo intestinalni angioedem, so pa epidemiološki podatki verjetno podcenjeni (1, 4). Angioedem se lahko pojavi v nekaj dneh ali pa šele po več tednih/mesecih od uvedbe ACEI, pojav pa ni povezan z odmerkom zdravila (1, 7). Značilno je, da angioedema po ACEI ne spremljata urtikarija ali srbež kože (2).

Intestinalni angioedem se kaže s hudo bolečino v trebuhu, slabostjo, bruhanjem in/ali ascitesom. Klinična slika posnema številna druga akutna abdominalna stanja, zato se diagnoza pogosto postavi pozno (3, 4). Opisujem primer intestinalnega angiedema po jemanju perindoprila z značilno klinično in radiološko sliko, brez pridruženega otekanja obraza in urtikarije.

PRIKAZ PRIMERA

42-letna bolnica je bila pregledana v urgentni ginekološki ambulanti zaradi hude slabosti in akutne bolečine v trebuhu. Bolečina je bila krčevita in jo je zbudila iz spanja. Ob pregledu so ultrazvočno so ugotavljali prisotnost proste tekočine v trebušni votlini. V področju rodil posebnosti niso ugotovili, zato so bolnico usmerili v urgentno internistično ambulanto. V laboratorijskih izvidih sta izstopala levkocitoza in visoka vrednost d-dimerja. Opravljen je bil urgentni CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom, ki je pokazal prosto tekočino v trebuhu, segmentno zadebeljeno in edematozno steno tankega ter debelega črevesa in normalno prehodno mezenterialno žilje. V prsnem košu je bil opisan 10 mm velik mehkotkivni lobuliran nodul v levem

zgornjem pljučnem režnju. Bolnica je bila za nadaljnjo obravnavo sprejeta na KO za gastroenterologijo. Ob sprejemu je bila hemodinamsko stabilna, navažala je bolečine v trebuhu. Zanikala je odvajanje tekočega ali krvavega blata, bruhanje in povišano telesno temperaturo. V redni terapiji je prejemala rimegepant ter kombinacijo perindoprila in indapamida, kar ji je zaradi novoodkrite arterijske hipertenzije predpisal izbrani osebni zdravnik 4 dni pred sprejemom v bolnišnico. Zaradi suma na edem črevesne stene, povzročenega z ACE zaviralci, smo perindopril/indapamid ukinili. V sklopu diagnostike smo opravili kolonoskopijo, s preiskavo nismo odkrili morebitnih makroskopskih sprememb sluznice debelega črevesa in pregledanega dela terminalnega ileuma. Histopatološki izvid naključno odvzetih bioptov ni pokazal znakov kronične vnetne črevesne bolezni ali vnetja druge etiologije. V sklopu izključevanja hereditarnega angioedema smo določili vrednosti C1-INH in C4 komponento komplementa, ki sta bili v mejah normale. Čez nekaj dni smo opravili UZ črevesja, ki je pokazal normalno debelino črevesne stene in odsotnost ascitesa, kar smo pripisali izboljšanju po ukinitvi perindoprila, tudi bolečina v trebuhu je izzvenela. Zaradi neopredeljenega nodula v pljučih smo opravili še PET-CT, ki je med drugim opisoval segmentno zvišano metabolno aktivnost v poteku debelega črevesa, lahko še fiziološko ali v povezavi z intestinalnim angioedemom ob terapiji z ACEI.

Ob odpustu je bila brez kliničnih težav. Za zdravljenje arterijske hipertenzije smo uvedli amlodipin, prejela je tudi navodilo, da ne sme jemati zdravil iz skupine ACEI. Težave se v naslednjih mesecih spremljanja niso več ponovile.

DISKUSIJA

Intestinalni angioedem spada med pridobljene bradikininske angioedeme in je lahko posledica jemanja ACEI. Angiotenzinova konvertaza je ključni encim za razgradnjo bradikinina, zato zaviranje njene aktivnosti poveča plazemsko koncentracijo bradikinina (1). Slednji preko bradikininskih

receptorjev B2 povzročča vazodilatacijo in povečano prepustnost žilja, kar vodi v edem submukoze črevesne stene ter nastanek ascitesa (2). Slikovne preiskave (najpogosteje UZ in/ali CT s KS) pokažejo lokalizirano ali generalizirano cirkumferentno zadebeljeno steno črevesa in prosto tekočino v trebušni votlini (Slika 1) (4).

Slika 1. CT slika, ki prikazuje edem črevesne stene in ascites.

Figure 1. CT image showing edema of the intestinal wall and ascites.



Ni še povsem jasno, zakaj so zgolj nekateri ljudje nagnjeni k nastanku angioedema ob jemanju ACEI. Domnevamo, da je nagnjenost deloma genetsko pogojena, raziskave pri nekaterih ljudeh ugotavljajo tudi manj aktivne alternativne poti razgradnje bradikininina (npr. pri pomanjkanju encima aminopeptidaze-P) (6, 8, 10). Angioedem zaradi ACEI se pogosteje pojavlja pri ženskah srednjih let, saj hormonska stanja (menstruacija, nosečnost, prejetje hormonske kontracepcije ...) povečujejo nastajanje bradikininina (2, 3, 6).

Za diagnozo intestinalnega angioedema po ACEI nimamo na voljo nobenega specifičnega testa in jo postavimo na podlagi anamneze, klinične slike ter z izključitvijo drugih vzrokov težav (2, 10). Posledično je postavitev diagnoze pogosto zapoznala ali celo napačna (7). Obseg diferencialnih diagnoz je širok in vključuje mezenterialno ishemijo, radiacijski kolitis, vaskulitis (npr. Henoch-Schönleinova purpura), infekcijski enteritis, kronično vneto

črevesno bolezen (Crohnova bolezen), nefrotski sindrom, bolezen presadka proti gostitelju (4, 5).

Angioedem običajno spontano izzveni 24–48 ur po ukinitvi ACEI (2, 5). Angioedem, povezan z ACEI, se razlikuje od tipične alergijske reakcije, pri kateri protitelesa IgE ob stiku z alergenom sprožijo sproščanje histamina iz mastocitov, zato je tudi zdravljenje različno (10). Ni dokazov, da bi antihistaminiki, glukokortikoidi ali adrenalin ublažili ali skrajšali epizodo otekanja, zato jih ne uporabljamo (3, 7). Nekatere študije oziroma klinični primeri kažejo na krajši potek otekanja ob uporabi ikatibanta, ki deluje kot zaviralec bradikinininskih receptorjev, vendar je zaenkrat registriran le za zdravljenje akutnih napadov hereditarnega (prirojenega) angioedema (1, 9, 10). Bolniki, ki razvijejo angioedem ob jemanju enega ACEI, bodo praviloma razvili angioedem tudi ob uporabi drugih zdravil iz iste skupine; zato je prehod na drug ACEI kontraindiciran. Prav tako svetujemo previdnost pri uvajanju zaviralcev receptorjev angiotenzina II (sartani), možen je pojav angioedema tudi ob jemanju teh zdravil, še zlasti pri bolnikih, ki so že razvili angioedem ob terapiji z ACEI (10).

ZAKLJUČEK

Potek intestinalnega angioedema, povzročen z zdravili iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze, je nepredvidljiv in ga pogosto spregledamo kot vzrok za bolečine v trebuhu in ascites. Takojšnje prepoznavanje boleznin in prenehanje jemanja zdravila je ključnega pomena. Bolniki so zaradi pomanjkanja specifičnega testa in redkosti boleznin pogosto izpostavljeni nepotrebni, lahko tudi invazivnim diagnostičnim postopkom.

Viri

1. Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs Drug Candidates* 2023; 2 (3): 708-27
2. Rupnik E, Kariž S, Igljč I, et al. Življenje ogrožajoči angioedem po zaviralcu angiotenzinove konvertaze – Prikaz dveh primerov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 866-70.
3. Bharathi Rajaduraivelpandian P, R Rao Rashmi, Kamath A. Drug-Induced Intestinal Angioedema: A Disproportionality Analysis Using the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database and Literature Review. *Med Sci (Basel)* 2025; 13 (4): 327.
4. Pal NL 3rd, Fernandes Y. Intestinal Angioedema: A Mimic of an Acute Abdomen. *Cureus* 2023; 15 (2): e34619.
5. Smet BS, De Kock I, De Backer AI, Verstraete K. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *JBR-BTR* 2013; 96:41
6. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor A. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Bowel. *Case Rep Med* 2010; 2010: 690695
7. Sravanthi MV, Kumaran SS, Sharma N, Milekic B. ACE inhibitor induced visceral angioedema: an elusive diagnosis. *BMJ Case Rep* 2020; 13 (11): e236391
8. Adam A, Cugno M, Molinaro G et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088-9
9. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372: 418-25
10. Butt MA, Kumar S, Sarwe SM, Manna D. Barely there but existent: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induces Angioedema. *Cureus* 2025; 17 (10): e94194