

Polekowe zaburzenia i utrata smaku *Drug-induced disorders and loss of taste*

Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski, Artur Cieślewicz, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy. Analiza działań niepożądanych leków sercowo-naczyniowych dotyczących zmysłu smaku zarejestrowanych przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu. **Wyniki.** Zniekształcone postrzeganie smaku (dysgeuzja) odnotowano u 7 pacjentów (4 kobiet, 3 mężczyzn) w wieku 56-74 lat leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (4 przypadki), blokerami kanału wapnia (2 przypadki) oraz atorwastatyną (1 przypadek). Brak percepcji smaku tj. polekowa ageuzja wystąpił tylko u jednej pacjentki leczonej enalaprylem. **Wnioski.** Polekowe zaburzenia i utrata smaku to rzadko zgłaszane niepożądane działania leków stosowanych w chorobach układu krążenia. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło terapii z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny. (*Farm Współ* 2016; 9: 105-109)

Słowa kluczowe: smak, ageuzja, dysgeuzja, leki sercowo-naczyniowe

Summary

Aim of the study. Analysis of cardiovascular drugs adverse effects associated with taste, registered by Regional Center for Monitoring Adverse Drug Reactions in Poznań. **Results.** Distorted perception of taste (dysgeusia) was observed in 7 patients (4 women, 4 men) aged 56-74 treated with ACEI (4 cases), calcium antagonists (2 cases) and atorvastatin (1 case). Lack of taste perception (drug-induced ageusia) was observed in one patient treated with enalapril. **Conclusions.** Drug-induced disorders and loss of taste are rarely reported adverse effects of drugs, including those used in cardiovascular diseases. Most reports concerned the therapy with ACEI. (*Farm Współ* 2016; 9: 105-109)

Keywords: taste, ageusia, dysgeusia, cardiovascular drugs

Wstęp

Smak, zmysł służący człowiekowi do chemicznej analizy składu pokarmu pełni istotną rolę w jego życiu, a jego postrzeganie, akceptowanie lub nietolerowanie jest cechą indywidualną.

Smak ostrzega nas przed spożyciem produktów zepsutych i substancji toksycznych oraz wpływa na tworzenie preferencji smakowych [1]. Nauka zainteresowała się tym zmysłem dopiero w XIX wieku, w dobie rewolucji przemysłowej, kiedy to potrzeby przemysłu spożywczego wymusiły zachowanie smaku potraw i przedłużenie jego trwałości. Człowiek różni cztery smaki podstawowe: słony, kwaśny, słodki i gorzki. W 1909 roku, japoński psychofizyk Kikunae

Ikeda odkrył piąty smak umami, (*savory*) - smaczny lub wyśmienity, który w 2000 roku oficjalnie dołączono do pozostałej czwórki. Smak umami wykrywa kwas glutaminowy obecny w wielu produktach spożywczych, np. w mięsie (szczególnie w wołowinie) oraz w potrawach sfermentowanych [2].

Zmiany smakowe odnoszą się do braku percepcji smaku (ageuzja), zmniejszonej lub zwiększonej wrażliwości smakowej (hipogeuzja lub hipergeuzja), zniekształconego postrzeganie smaku (dysgeuzja), lub percepcji smaku bez zewnętrznego bodźca (phantogeuzja). Dysgeuzja może przebiegać pod postacią: parageuzji, (błędne, opaczne odczuwanie wrażeń smakowych), kakogeuzji (odczuwanie nieprzyjem-

nych smaków wywołane przez prawidłowe substancje smakowe), phantogeuzji (występowanie halucynacji smakowych przy braku jakichkolwiek bodźców smakowych) oraz aliageuzji (odczuwanie nieprzyjemnych wrażeń przy bodźcach smakowych uważanych zwykle za przyjemne) [3-5].

Nasze preferencje smakowe zmieniają się podczas życia, szczególnie w okresie ciąży [6-7] oraz w wieku podeszłym [8-10].

Odczuwanie smaku może ulec zmianie w wielu chorobach układu nerwowego (np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, depresja, schizofrenia, udar, anoreksja), infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych), chorobach metabolicznych (np. cukrzyca, niedoczynność tarczycy), chorobach genetycznych (zespół Downa, zespół Turnera) i innych schorzeniach [11-13]. Również zabiegi stomatologiczne mogą wpłynąć na zmysł smaku [14].

Przyczyną zmian wrażliwości smakowej mogą być również zaburzenia w metabolizmie jonów metali takich jak: miedź, nikiel, kobalt, cynk, a nawet niewłaściwe proporcje stężenia miedzi do ilości chemicznych grup tiolowych – SH [15-17].

Także różne leki, w tym sercowo-naczyniowe, mogą niekorzystnie wpływać na zmysł smaku (tabela I).

Cel pracy

Celem pracy była analiza działań niepożądanych leków sercowo-naczyniowych w zakresie zmysłu smaku zarejestrowanych przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu (ROMDNL).

Materiał i metody

Analizę przeprowadzono na podstawie 8 raportów o podejrzeniu wystąpienia niepożądanego działania produktu leczniczego w zakresie zmysłu smaku, zgłoszonych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu w latach 2010-2016.

Wyniki

Działania niepożądane dotyczące zmysłu smaku odnotowano u 8 pacjentów (5 kobiet, 3 mężczyzn) w wieku 56-74 lat leczonych różnymi grupami leków sercowo-naczyniowych (tabela II).

Tabela I. Zmiany smaku po lekach sercowo-naczyniowych [11,18-22]

Table I. Taste changes after cardiovascular drugs

B-blokery	Ca-blokery	Diuretyki	IKA	Sartany	Inne:
Ageuzja/hipogeuzja					
propranolol	diltiazem nifedypina	amiloryd furosemid hydrochlorotiazyd kwas etakrynowy spironolakton	enalapryl kaptopryl	eprosartan kandesartan losartan walsartan	atorwastatyna diazoksyd klopidogrel kwas acetylosalicylowy lewodopa lowastatyna nitrogliceryna
Dysgeuzja					
betaksolol metoprolol propranolol tymolol	amlodypina diltiazem nifedypina nizoldypina	acetazolamid amiloryd chlorotiazyd furosemid hydrochlorotiazyd	enalapryl kaptopryl perindopryl	eprosartan kandesartan losartan walsartan	atorwastatyna diazoksyd digoksyna dipirydamol flekainid fluwastatyna gemfibrozyl klofibrat kwas acetylosalicylowy diazotan izosorbidu labetolol lowastatyna lewodopa metyldopa minoksydyl nitrogliceryna prawastatyna simwastatyna

Tabela II. Zarejestrowane działania niepożądane leków sercowo-naczyniowych
Table II. Registered adverse effects of cardiovascular drugs

Liczba przypadków	Lek podejrzany o wywołanie zaburzenia smaku	Charakterystyka pacjenta	Wskazanie kliniczne do stosowania leku	Uwagi dodatkowe
Ageuzja				
1	enalapryl	K, 56 lat	Nadciśnienie tętnicze	Lek odstawiono
Dysgeuzja				
1	amlodypina	M, 62 lata		
1	atorwastatyna	K, 64 lata	Pierwotna hipercholesterolemia	
1	diltiazem	M, 73 lata	Dławica Prinzmetala	
1	kaptopryl	K, 67 lat	Nadciśnienie tętnicze	
1	enalapryl	K, 74 lata	Nadciśnienie tętnicze	
2	peryndopryl	K, 62 lata M, 58 lat	Nadciśnienie tętnicze	

Polekowa ageuzja wystąpiła tylko u jednej pacjentki leczonej enalaprylem. Chora po utracie smaku została skonsultowana (m.in. laryngologicznie, neurologicznie) w celu wykluczenia innych przyczyn tego zaburzenia. Niestety, pomimo odstawienia leku, brak smaku utrzymuje się u pacjentki nadal.

Dysgeuzja polekowa wystąpiła u 4 pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (IKA), u 2 leczonych blokerami kanału wapniowego oraz u 1 pacjenta leczonego atorwastatyną.

Omówienie

Polekowe zaburzenia smaku pozostają nadal działaniem niepożądanym o nieznanym częstości. Najczęściej jest ono rejestrowane wśród pacjentów onkologicznych [4,23].

Informacje dotyczące występowania zaburzeń smaku po lekach sercowo-naczyniowych są nieliczne pomimo, że leki te należą do jednych z najczęściej stosowanych zarówno w Polsce jak i na świecie [24-25]. Dane zebrane z klinik kardiologicznych w Arabii Saudyjskiej sugerują, że problemy ze smakiem mogą dotyczyć nawet 2 % pacjentów [26]. Polekowy brak percepcji smaku najczęściej wiązany jest z podawaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (zwłaszcza kaptoprylu i enalaprylu). McNeili wsp. już w 1979 roku donosili o trzech przypadkach ageuzji po kaptoprylu [27]. W raportach ROMDNL powikłanie to wystąpiło podczas podawania innego IKA – enalaprylu.

W dostępnym piśmiennictwie zgłaszano także utratę smaku u pacjentów leczonych klopidogrelem oraz sartanami (losartanem i kandesartanem). U chorych stosujących klopidogrel ageuzja pojawiała się od dwóch do ośmiu tygodni po jego wdrożeniu do terapii. Regresja tego powikłania obserwowana kilka tygodni lub miesięcy po odstawieniu klopidogrelu sugeruje mechanizm zależny od dawki. Niestety zbyt mała liczba zgłoszeń tego działania niepożądanego uniemożliwia dokładne poznanie jego mechanizmu [28-30]. W przypadku sartanów utrata smaku pojawiła się nawet po 6 miesiącach terapii, w celu jego odzyskania trzeba było oczekiwać średnio od 2 do 3 tygodni po odstawieniu leku [31-33]. Leki sercowo-naczyniowe mogą także poprzez różne mechanizmy zniekształcać odczuwanie smaku: leki z grupą sulfhydrylową (np. IKA czy β -blokery) zmniejszają stężenie cynku i miedzi; IKA zwiększają stężenie bradykininy; werapamil, nifedypina i diltiazem hamują uwalnianie przekaźników smaku przez blokowanie napływu jonów wapnia. Z kolei przyjmowanie leków takich jak acetazolamid czy amilorid może doprowadzić do ciągłego odczuwania metalicznego smaku. Jest to spowodowane dysfunkcją kubków smakowych odpowiedzialnych za czucie kwaśnego i słonego smaku [11]. Zaburzenia smaku to często ignorowane niekorzystne działanie IKA (4 przypadki) oraz blokerów kanałów wapniowych (2 przypadki). Kaptopryl, który posiada grupę sulfhydrylową może powodować różnorodne zmiany odczuwanego smaku opisywane przez pacjentów jako smak słodki ale także słony, metaliczny oraz gorzki [11,34].

Badania własne i dostępne piśmiennictwo wskazują, że zaburzenia smaku mogą pojawić się jako powikłanie po różnych preparatach z grupy antagonistów kanału wapniowego, o odmiennej budowie chemicznej, profilu działania oraz farmakokinetyce [35-37].

Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (IKA, sartany), blokery kanału wapniowego oraz beta-blokery są aktualnie rekomendowane w terapii wielu chorób sercowo-naczyniowych takich jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca oraz zastoinowa niewydolność serca. Utrata lub zaburzenia smaku, które mogą pojawić się podczas terapii tymi lekami mogą niestety również zmienić nawyki żywieniowe pacjentów np. zmienić ilość spożywanej soli. Ponadto pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z mniejszą percepcją słonego smaku mogą gorzej tolerować dietę niskosodową, co ma znaczenie kliniczne [38].

Wnioski

1. Działania niepożądane dotyczące zmysłu smaku są rzadko rejestrowane.
2. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło terapii z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Katarzyna Korzeniowska

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

ul. Długa 11/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ zakladfarmakologiiklinicznej@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Breslin PAS. an evolutionary perspective on food and human taste. *Curr Biol*. 2013;23(9):409-18.
2. Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *JCB*. 2010;190(3):285-96.
3. Su N, Ching V, Grushka M. Taste disorders: a review. *J Can Dent Assoc* 2013;79:d86.
4. Ijma I, Renken RJ, Ter Horst GJ, et al. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):179-86.
5. Suchecka W. Rola cynku w zaburzeniach smaku. *Farm Przegl Nauk*. 2009;8:39-42.
6. Deborah J. Bowen. Taste and food preference changes across the course of pregnancy. *Appetite*. 1992;19(3):233-42.
7. Tepper BJ, Seldner AC. Sweet taste and intake of sweet foods in normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(2):277-84.
8. Boyce JM, Shone RG. Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J*. 2006;82:239-41.
9. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997;278(16):1357-62.
10. Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, et al. Causative factors of taste disorders in the elderly, and therapeutic effects of zinc. *J Laryngol Otol*. 2008;122(2):155-60.
11. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):240-3.
12. Arrondo G, Murray GK, Hill E, et al. Hedonic and disgust taste perception in borderline personality disorder and depression. *Br J Psychiatry*. 2015;207(1):79-80.
13. Szalay C, Abrahám I, Papp S, et al. Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(4):403-7.
14. Klasser GD, Utsman R, Epstein JB. Taste change associated with a dental procedure: case report and review of the literature. *J Can Dent Assoc*. 2008;74(5):455-61.
15. Bałczewska E, Nowak A. Zaburzenia smakowe – dysgeusia. *Borgis - Nowa Stomatologia* 2000;1-2:3-8.
16. Pisano M, Hilaris O. Zinc and taste disturbances in older adults: a review of the literature. *Consult Pharm*. 2016;31(5):267-70.
17. Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, et al. Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;36:80-3.
18. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract*. 2003;(4)1:010-031.
19. Giudice M. Taste disturbances linked to drug use. *CPJ/RPC*. 2006;139(2):70-2
20. Tuccori M, Lapi F, Testi A, et al. Drug-Induced Taste and Smell Alterations. *Drug Safety*. 2011;34(10):849-59.

21. Briggs ER. Taste disturbances related to medication use. *Consult Pharm.* 2007;24(7):538-43.
22. www.urpl.gov.pl
23. Wasserman AE. Management of Chemotherapy-Induced Dysgeusia. <https://www.oncolink.org>.
24. <http://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowa-rada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej/>
25. Pytlakowska A, Sękiewicz A, Borakowska-Siennicka M. Badanie zaburzeń smaku u pacjentów leczonych z powodu schorzeń kardiologicznych. *Nowa Stomatol.* 2012;2:88-92.
26. Habbab KM, Moles DR, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis* 2010;16(8):769-73.
27. McNeil JJ, Anderson A, Christophidis N, et al. Taste loss associated with oral captopril treatment. *Br Med J.* 1979;2:1555-6.
28. Rajandram RK. Clopidogrel-induced ageusia: A possible overlooked etiology by dentists? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 May;113(5):706-7.
29. Ksouda K, Affes H, Hammami B, et al. Ageusia as a side effect of clopidogrel treatment. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:350-1.
30. Miranda MC. Reversible ageusia associated with clopidogrel use. *Rev Méd Chil.* 2012;140:1230-1.
31. Chen C, Chevrot D, Contamin C, et al. Stomatitis and ageusia induced by candesartan. *Néphrologie.* 2004;25:97-9.
32. Ohkoshi N, Shoji S. Reversible ageusia induced by losartan: a case report. *Eur J Neurol.* 2002;9(3):315.
33. Schlienger RG, Saxer M, Haefeli WE. Reversible ageusia associated with losartan. *Lancet.* 1996;347(8999):471-2.
34. Perronne C, Gerbaud L, Leport C, et al. Dysgeusia during treatment with enalapril. *Thérapie.* 1989;44(1):67.
35. Berman JL. Dysosmia, dysgeusia, and diltiazem. *Ann Intern Med.* 1985;102(5):717.
36. Pugazhenthan T, Singh H, Kumar P, et al. Is dysgeusia going to be a rare or a common side-effect of amlodipine? *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4 (1):43-4.
37. Levenson JL, Kennedy K. Dysosmia, dysgeusia, and nifedipine. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):135-6.
38. Gauvin DV, Abernathy MM, Tapp RL, et al. The failure to detect drug-induced sensory loss in standard preclinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2015;74:53-74.