

pro terapii AE-DI schváleny (5). U většiny lékem indukovaných angioedémů tak není známa efektivní terapie. Ačkoliv projevy AE-DI obvykle spontánně odezní, postižení horních dýchacích cest může být život ohrožující a v takovém případě je nutné zajistit jejich průchodnost. Jak je uvedeno v dalším přehledu, oblast hlavy a krku patří mezi nejčastěji postižené anatomické oblasti u většiny léků ze skupiny AE-DI. Z dlouhodobého hlediska je nutné vysazení kauzálního léku, aby se předešlo opakovaným epizodám angioedému (6).

Bradykinin a jeho metabolismus

Bradykinin je vazoaktivní nonapeptid vznikající odštěpením z vysokomolekulárního kininogenu působením aktivovaného plazmatického kalikreinu (6). Jeho biochemická aktivita je dána především vazbou na bradykininový receptor typu 2 (B2R), který je oproti receptoru typu 1 (B1R) exprimován plošně za fyziologických i patologických podmínek na široké populaci buněk (např. epitelální a endotelální buňky, fibroblasty, makrofágy atd.) (7, 8). Mezi hlavní funkce bradykininu patří vazodilatace a zvýšení cévní permeability. Bradykinin je v řádu desítek sekund metabolizován různými peptidázami. Mezi tyto peptidázy patří angiotenzin konvertující enzym (ACE), který je nejvýznamnějším enzymem působícím degradaci bradykininu, dále neutrální endopeptidáza (neprilysin), aminopeptidáza P, dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4) a karboxypeptidáza N (6). Léky ovlivňující tyto enzymy obecně cílí na systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Vedle svého zamýšleného terapeutického efektu však mohou ovlivnit degradaci bradykininu a vést tak k rozvoji angioedému u citlivých jedinců. Mezi tyto lékové skupiny patří inhibitory ACE (ACEi), reninové inhibitory, inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitors) a inhibitory DPP-IV (tzv. gliptiny).

Kyselina arachidonová a její metabolismus

Kyselina arachidonová (AA, arachidonic acid) je důležitou složkou fosfolipidů buněčných membrán. Je rovněž hlavním prekurzorem eikosanoidů, které jsou z AA syntetizovány de novo po jejím uvolnění z membránových fosfolipidů pomocí fosfolipáz (9). Kyselina arachidonová je následně metabolizována třemi různými dráhami, což vede k tvorbě různých typů eikosanoidů. Cyklooxygenáza (COX) řídí produkci prostaglandinů a tromboxanů, lipooxygenáza produkuje leukotrieny a lipoxiny, a enzymy cytochromu P450 produkují epoxyeikosatrienové kyseliny (9). Cyklooxygenáza se vyskytuje ve formě dvou izoenzymů, COX-1 a COX-2. Zatímco COX-1 je exprimována konstitutivně, COX-2 je exprimována především vlivem prozánětlivých faktorů. Zablokování cyklooxygenázové dráhy pomocí tzv. COX inhibitorů může vést k nadměrné produkci leukotrienů s následným rozvojem hypersenzitivní reakce u citlivých jedinců. Tento fenomén je čtenější při použití tzv. COX-1 inhibitorů.

Lékové skupiny asociované s rizikem rozvoje angioedému

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

Jedná se o nejvýznamnější lékovou skupinu způsobující angioedém. AE je dobře známým nežádoucím účinkem této široce užívané skupiny

antihypertenziv a vyskytuje se asi u 0,1–0,7 % všech léčených pacientů. Až u 40 % pacientů vyšetřených na pohotovosti z důvodu angioedému jsou příčinou ACEi (6). Mezi typické postižené anatomické lokality patří oblast hlavy a krku (rty, jazyk, tvář, horní cesty dýchací), vzácněji se rovněž můžeme setkat s angioedémem v oblasti viscerálních orgánů, např. střev, což může vyvolat kolikovitě bolesti břicha. Až 20 % angioedémů způsobených ACEi je z důvodu otoku horních cest dýchacích život ohrožujících a může vést k asfyxii (5, 10). Obdobně jako u bradykininem mediovaných angioedémů je typická absence doprovodné kopřivky. Ačkoliv se AE obvykle vyskytuje v návaznosti na zahájení terapie ACEi, jsou popsány i případy rozvoje AE po mnoha letech této léčby (11). Angioedém způsobený ACEi (AE-ACEi) se tedy může rozvinout kdykoliv během této terapie a lékař vyšetřující pacienta s angioedémem by se měl vždy na medikaci ACEi dotázat. V současné době nejsou k dispozici žádné laboratorní biomarkery, které by sloužily k diagnostice AE-ACEi. Stanovení diagnózy proto vychází z klinických příznaků při vyloučení jiných možných příčin angioedému. Odeznění projevů po vysazení ACEi tuto diagnózu podporují (6). Rovněž neexistují ověřené léčebné postupy v případě rozvoje angioedému způsobeného ACEi. Při akutním stavu musíme zejména kontrolovat průchodnost dýchacích cest. Efekt antialergické medikace (antihistaminika, kortikosteroidy či adrenalin) není prokázán. Z dlouhodobého hlediska je nutností vysazení ACEi. Předpoklad, že inhibitor receptoru typu 2 pro bradykinin (ikatabant), který se efektivně využívá při léčbě atak hereditárního angioedému, by v teoretické rovině mohl být účinným i u AE-ACEi, se nepotvrdil. Metaanalýza zahrnující tři randomizované studie neprokázala efektivitu ikatabantu oproti placebo (12). U pacientů s ACEi indukovaným angioedémem by rovněž měl být vyloučen hereditární angioedém, jelikož tato medikace může způsobit první klinickou manifestaci choroby, která byla dosud bezpříznaková (2).

Antagonisté receptoru pro angiotenzin II (sartany)

Riziko angioedému u pacientů užívajících sartany je pravděpodobně výrazně nižší než při užívání ACEi a udává se mezi 0,03–0,2 % léčených pacientů (5). Důležitou klinickou otázkou je, zda pacienti s AE-ACEi mohou následně užívat sartany a současná data naznačují, že jejich užívání bezpečné je. Rozsáhlá dánská retrospektivní studie analyzující data z národního registru zkoumala více než jeden milion pacientů užívajících ACEi. Výskyt angioedému byl potvrzen u 0,5 % takto léčených pacientů. Dále bylo analyzováno riziko rekurence angioedému u různých skupin antihypertenziv. Nebylo prokázáno, že by sartany v porovnání s jinými antihypertenzivy (betablokátory, blokátory kalciových kanálů a thiazidy) zvyšovaly riziko rekurence angioedému u pacientů s předchozím AE způsobeným ACEi (13).

Inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI)

Jediným zástupcem této relativně nové lékové skupiny určené pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je kombinovaný preparát sakubitril/valsartan. Neprilysin (neutrální endopeptidáza) degraduje různé mediátory, jako jsou natriuretické peptidy, angiotenzin I a II, bradykinin, substance P a další (5). Léčebným cílem je simultánní inhibice degradace natriuretických peptidů (sakubitril) a blokáce re-