

ceptorů pro angiotenzin II (valsartan), což vede k podpoře natriurézy, vazodilataci a snížení srdeční hypertrofie u pacientů se srdečním selháním (5). Vedlejším důsledkem této léčby je však zvýšené riziko rozvoje angioedému pravděpodobně mediovaného bradykininem. Byly popsány i život ohrožující případy (14). Prvním zkoušeným lékem byl preparát omapatrilat kombinující inhibici neprilysinu a ACEi (15). Ve studii Octave byl zkoumán jeho efekt oproti enalaprilu. Ačkoliv omapatrilat prokázal výraznější antihypertenzní efekt, jeho užití bylo spojeno s trojnásobně vyšším rizikem rozvoje angioedému, proto nebyl schválen pro klinické použití. Ve studii PARADIGM-HF byl testován výše uvedený sakubitril/valsartan a rozvoj angioedému byl zdokumentován u 0,45 % pacientů léčených tímto zástupcem lékové skupiny ARNI (16). Riziko rozvoje AE je tak pravděpodobně obdobné jako u ACEi. Z důvodu možného duálního efektu na katabolismus bradykininu je doporučeno zahájení ARNI nejméně 36 hodin od ukončení terapie ACEi (5).

Přímé inhibitory reninu

Jediným zástupcem této lékové skupiny antihypertenziv je aliskiren. Ačkoliv působí na počátku osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a neměl by tak výrazněji ovlivňovat metabolismus bradykininu, klinická data ukazují, že podání aliskirenu může být asociováno s vyšším rizikem angioedému (17). V retrospektivní studii porovnávající riziko angioedému u různých lékových skupin ovlivňující RAAS a betablokátorů bylo riziko rozvoje angioedému při užívání aliskirenu třikrát vyšší než u betablokátorů či sartanů a bylo srovnatelné s rizikem angioedému u ACEi (17).

Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4 inhibitory, gliptiny)

Gliptiny jsou perorální antidiabetika užívaná k terapii diabetu typu 2. Jejich hlavním mechanismem účinku je inhibice enzymu DPP-4, což způsobuje zejména zvýšení endogenních hladin inkretinových hormonů (např. GLP-1, glukagonu-podobný peptid 1). Kromě potlačení degradace inkretinů vede inhibice DPP-4 rovněž ke sníženému odbourávání metabolitů, jako je substance P a bradykinin (18). Zvýšené riziko angioedému bylo pozorováno v multicentrické studii SAVOR-TIMI53. Pacienti užívající saxagliptin zaznamenali v osmi případech angioedém oproti jedinému případu angioedému ve skupině užívající placebo. Ani v jednom případě se nejednalo o fatální angioedém (19). Zastoupení pacientů užívajících souběžně ACEi bylo obdobné v obou skupinách. Jedná se o jedinou multicentrickou studii, která prokazuje zvýšené riziko angioedému při terapii inhibitory DPP-4 bez ohledu na terapii ACEi (20). Ostatní provedené studie nepoukazují na zvýšené riziko angioedému při monoterapii inhibitory DPP-4. Je však prokázáno zvýšené riziko angioedému při souběžné terapii gliptinů s ACEi (20).

Tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA)

Zástupcem této lékové skupiny je altepláza a nově rovněž tenektepláza, což je geneticky modifikovaná varianta alteplázy. Tyto léky jsou indikovány jako reperfuční terapie u akutní ischemické cévní mozkové příhody, masivní plicní embolie a akutního infarktu myokardu. Výskyt angioedému v návaznosti na podání tPA je popsán zejména u pacientů

s iktem v rozmezí od 0,2 do 7,9 % takto léčených pacientů (5). Souběžná medikace ACEi je výrazným rizikovým faktorem (21). Typickou lokalitou je jako u ostatních typů AE-DI oblast hlavy a krku. AE je obvykle asymetrický, kontralaterální k ischemické hemisféře a bez doprovodné kopřivky (21). Pravděpodobným mediátorem angioedému je opět bradykinin. Je popsáno, že plazmin může indukovat uvolňování bradykininu aktivací kalikrein-kininového nebo kontaktního systému (6). Specifická léčba angioedému způsobeného tPA není známa. Jako u jiných typů léky indukovaného angioedému je při masivním otoku stěžejní zajištění průchodnosti dýchacích cest. Ačkoliv existují kazuistická sdělení, která ukazují léčebný efekt ikatibantu, není momentálně ikatibant v této indikaci schválen (22).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

Pokud v případech předchozích skupin zvažujeme jako zásadní mediátor rozvoje angioedému bradykinin, u NSAID je mechanismus zcela odlišný a souvisí u většiny těchto reakcí s ovlivněním metabolismu kyseliny arachidonové, resp. eikosanoidů. Inhibice enzymu cyklooxygenázy může vést k nadměrné produkci leukotrienů, které mohou u citlivých jedinců vyvolat různé hypersenzitivní projevy, jako je např. bronchospasmus, vodnatá sekrece, kopřivka, angioedém či plně vyjádřené projevy anafylaxe (23). Rozvoj těchto projevů v návaznosti na podání NSAID označujeme jako tzv. NSAID hypersenzitivitu. NSAID patří mezi vůbec nejčastější příčiny lékových hypersenzitivních reakcí vyskytující se u 0,5–5,7 % v obecné populaci (24). U rizikových jedinců, jakou jsou např. pacienti s chronickou spontánní kopřivkou, se výskyt NSAID hypersenzitivity udává až u 30 % (24). V rámci NSAID hypersenzitivity rozlišujeme dvě velké kategorie. Do první a častější kategorie patří pacienti, u kterých jsou hypersenzitivní projevy způsobené velmi pravděpodobně výše uvedeným farmakologickým a tudíž nealergickým mechanismem spojeným s nadměrnou produkcí leukotrienů (zkřížená reaktivita). Tito pacienti obecně netolerují celou skupinu NSAID, obvykle s výjimkou selektivních či preferenčních COX-2 inhibitorů a paracetamolu. Do této kategorie patří NSAID exacerbované respirační onemocnění (NERD, NSAIDs-exacerbated respiratory disease), NSAID exacerbované kožní onemocnění (NECD, NSAIDs-exacerbated cutaneous disease), NSAID indukovaná kopřivka/angioedém (NIUA, NSAIDs-induced urticaria/angioedema) a smíšené (blended) reakce. Druhou kategorií jsou tzv. selektivní reakce. Jedná se o typické alergické reakce, a to buď s účastí IgE protilátek v případě jedním NSAID indukované kopřivky, angioedému nebo anafylaxe (SNIUAA, single-NSAID-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis), nebo T-lymfocytů v případě jedním NSAID indukované pozdní hypersenzitivní reakce (SNIDHR, single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reaction) (23). Tito pacienti obvykle netolerují pouze určitý typ NSAID v závislosti na chemické struktuře a nikoliv v závislosti na způsobu inhibice cyklooxygenázy. Angioedém může být součástí klinického obrazu NECD, NIUA, SNIUAA a reakcí smíšených (Tab. 3). Klasifikace NSAID hypersenzitivity je poměrně komplikovaná a pravděpodobně ne všechny pacienty je možno zařadit do některé z výše zmíněných kategorií. Podle některých autorů je proto nutné do klasifikace přiřadit další odlišné fenotypy, např. reakce kombinující užití NSAID a potravinové alergie (25).