Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin: epidemiologie, patogeneze a léčba

Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) se vyskytuje asi u 0,1–0,7 % jejich uživatelů. Vzhledem k tomu, že je velmi často lokalizován v oblasti hlavy a krku, jedná se tak o poměrně závažný nežádoucí účinek. Za hlavní mediátor angioedémů je u této diagnózy považován bradykinin. V současnosti není k dispozici žádná specifická léčba těchto otoků. Zkoušena jsou léčiva užívaná k léčbě hereditární formy angioedému, ale zatím nejsou k dispozici žádné studie, které by jejich účinnost v této indikaci jednoznačně ověřily. U pacientů užívajících ACEI je vždy nutné lék vysadit, ale musíme počítat s možností opakování otoků i po tomto opatření.

Klíčová slova: angioedém – bradykinin – inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin

Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: epidemiology, pathogenesis and management

Summary

Angiotensin-converting enzyme-induced angioedema occurs in 0.1–0.7 % of recipients. Swelling often affects head and neck and makes it an extremely dangerous adverse effect. Bradykinin is considered to be the main mediator of edema in these cases. There is currently no specific treatment for angioedema of this etiology. Drugs used for treatment of attacks in hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency are tried also in this indication, but there are currently no clinical studies available supporting their effectiveness. Patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors with angioedemas of unknown etiology must discontinue using this drug. Swelling episodes may appear even after this arrangement.

Key words: angioedema – angiotensin-converting enzyme inhibitors – bradykinin

Úvod

Peptidy příbuzné dnešním moderním inhibitorům enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) byly poprvé nalezeny v jedu jihoamerického zmijovitého hada s českým názvem křovinář žararaka (*Bothrops jararaca*). Tento objev vedl k vyvinutí prvního ACEI kaptoprilu, který byl v roce 1981 schválen FDA (Food and Drug Administration) k léčbě hypertenze [1]. V současné době se jedná o klíčové léky indikované nejen k léčbě arteriální hypertenze, ale používají se např. také u pacientů s chronickým srdečním selháním, po infarktu myokardu či s onemocněním ledvin [1,2]. Až 20 % pacientů však ACEI z různých důvodů netoleruje. Ačkoli jednoznačně nejčastějším projevem této intolerance bývá dráždivý kašel, angioedém představuje podstatně závažnější nežádoucí reakci, která může pacienta i ohrozit na životě [2,3].

Angioedém je definován jako přechodný, ohraničený a nesvědívý otok kůže a sliznic způsobený přestupem intravaskulární tekutiny přes cévní stěnu v hlubších vrstvách dermis, podkoží a submukóze [4,5]. V řadě případů bývá doprovázen kopřivkou. Nealergický angioedém bez kopřivky však představuje samostatnou heterogenní skupinu onemocnění, jejíž klasifikaci navrhla v roce 2014 Hereditary angioedema Working Group (HAWK). Angioedém indukovaný ACEI je v rámci této klasifikace řazen mezi angioedémy získané (schéma) [4,5].

Patogeneze angioedému vyvolaných ACEI

Za hlavní mediátor angioedémů způsobených užíváním ACEI v současnosti považujeme bradykinin [6]. Nonapeptid bradykinin vzniká z vysokomolekulárního kininogenu působením enzymu kalikreinu [7]. Vazbou na bradykininové receptory B2 na povrchu endotelií způsobuje zvý-

šenou mikrovaskulární permeabilitu a vazodilataci. Z hlediska patogeneze angioedému indukovaného ACEI (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated AngioEdema – ACEI-AAE) je důležitá degradace bradykininu, na níž se podílí skupina enzymů označovaných jako kininázy. Jejich nejvýznamnějším představitelem je právě enzym konvertující angiotenzin (angiotensin converting enzyme – ACE). Kromě toho mezi ně patří i aminopeptidáza P, karboxypeptidáza N, neutrální endopeptidáza (neprilysin) a dipeptidylpeptidáza IV [8,9]. Bylo prokázáno, že pacienti užívající ACEI, kteří trpí angioedémy, mají zpomalenou degradaci bradykininu. Příčinou je pravděpodobně snížená hladina nebo porušená funkce ostatních kinináz [6].

Epidemiologie

Angioedém indukovaný ACEI je relativně vzácný nežádoucí účinek popisovaný asi u 0,1–0,7 % jejich uživatelů [9,10]. Např. ve studii OCTAVE činilo vypočítané riziko angioedému u pacientů léčených enalapilem 0,68 %, ve studii HOPE u uživatelů ramiprilu 0,4 % a podobný byl i výsledek ve skupině pacientů léčených ramipilem ve studii ONTARGET (0,3 %) [9,11–13]. Afroamerická populace má asi 4,5krát vyšší riziko vzniku ACEI-AAE oproti populaci bílé [14]. Mezi další možné rizikové faktory patří předchozí výskyt angioedémů a anamnéza kašle vyvolaného ACEI, věk vyšší než 65 let, ženské pohlaví, užívání nesteroidních antiflogistik (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs – NSAID), kouření a polinóza [9,10,15]. ACEI jsou kontraindikovány u pacientů s deficitem C1 inhibitoru. Ti jsou totiž v důsledku nadprodukce bradykininu již primárně ohroženi vznikem

angioedémů a porucha jeho odbourávání navozená ACEI riziko otoků významně zvyšuje [9]. U pacientů po transplantaci ledvin a srdce léčených imunosupresivně inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) bylo také popsáno vyšší riziko vzniku ACEI-AAE [9]. Pravděpodobně vlivem imunosupresiv totiž dochází u transplantovaných pacientů ke snížení koncentrace a aktivity dipeptidylpeptidázy IV, která se také podílí na odbourávání bradykininu [14]. Z tohoto hlediska je zajímavé riziko vzniku angioedémů u diabetiků léčených inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (gliptiny, např. sitagliptin). Přesný výskyt angioedémů v této skupině pacientů zatím není znám, ale jejich současné podávání s ACEI významně riziko vzniku ACEI-AAE zvyšuje [6,9]. Oproti tomu obecně u diabetiků užívajících ACEI je riziko vzniku angioedému snižené [6].

Klinický obraz

Angioedém způsobený ACEI bývá bledý, nesvědivý a není doprovázen kopřivkou. Nejčastěji postihuje oblast hlavy a krku, konkrétně obličej, rty, jazyk a horní cesty dýchací. Popisovány jsou však i případy edémů střevní sliznice, které se zpravidla manifestují bolestí břicha a zvracením. Příznaky střevního postižení jsou velmi nespecifické, a proto se ve většině případů na tuto diagnózu nepomýšlí [9]. Zatímco alergické otoky zpravidla vznikají i odeznívají velmi rychle, rozvoj angioedémů indukovaných ACEI bývá pozvolnější a vrcholu dosahují obvykle v průběhu několika hodin. Také jejich ústup je pomalejší a trvá zpravidla 24–72 hod, někdy i déle (graf) [9,16]. Ačkoli samotný otok vymizí i bez vysazení ACEI, jejich frekvence a závažnost má při dalším užívání tendenci se zvyšovat [9]. Otoky

Schéma. Klasifikace nealergických angioedémů bez kopřivky dle HAWK. Upraveno podle [5]

RA – rodinná anamnéza

* Pozn. autora: V roce 2017 byly u některých pacientů s hereditárním angioedémem, původně klasifikovaným jako U-HAE, popsány mutace v genu pro angiopoetin 1 a plazminogen [30,31].

se zpravidla začínají objevovat v prvních týdnech po zahájení léčby ACEI, ale byly popsány případy, v nichž k první manifestaci došlo až po 23 letech jejich užívání nebo poté, co byl ACEI po krátkodobém přerušení opět nasazen [6].

Diagnostika

Neexistuje žádný specifický test určený k diagnostice ACEI-AAE. Diagnóza vychází z anamnézy užívání ACEI a vyloučení ostatních možných příčin angioedému [5]. Definitivním potvrzením diagnózy je ústup potíží po vysazení ACEI [9].

Z důvodu diferenciální diagnostiky by měla být u pacientů s angioedémy vyšetřena hladina C4 složky komplementu a sérové tryptázy. U ACEI-AAE jsou oba tyto parametry v mezích normy. Oproti tomu nízká koncentrace C4 složky komplementu zpravidla doprovází deficit C1 inhibitoru, který jednou z vzácnějších příčin angioedémů a může být vrozený (C1-INH-HAE) nebo získaný (C1-INH-AAE). Jednoznačným důvodem k vyšetření tohoto parametru je tedy anamnéza rodinného výskytu angioedémů a přítomnost onemocnění, které predisponuje k získanému deficitu C1 inhibitoru, jako je lymfoproliferativní onemocnění (monoklonální gamapatie nebo lymfom) nebo jiná malignita [9,18]. V České republice je běžně dostupné i vyšetření koncentrace a funkce C1 inhibitoru, které lze provést současně s odběrem C4 složky komplementu. Funkce C1 inhibitoru < 50 % společně se sníženou, normální nebo v někte-

rých případech i zvýšenou koncentrací C1 inhibitoru pak diagnózu deficitu C1 inhibitoru potvrzuje.

Tryptáza je naopak mediátorem alergické reakce a je uvolňována ze žírných buněk po expozici alergenu. Oproti jiným mediátorům, jako je např. histamin, má delší biologický poločas a maxima jsou zjišťována 15 min až 3 hod od začátku alergické reakce. Odběr k jejímu vyšetření by tedy měl být proveden co nejčasněji od začátku příznaků. Kromě hladiny sérové tryptázy měřené v atace by následně s odstupem alespoň 24 hod po odeznění příznaků měla být vyšetřena tryptáza bazální, jejíž zvýšené hodnoty jsou typické pro systémovou mastocytózu [19]. Výše uvedená vyšetření však v České republice zpravidla nejsou prováděna statim, a tak jejich výsledky slouží k přesnějšímu určení diagnózy až po залечení vlastního otoku.

Samostatnou kapitolou v diagnostice ACEI-AAE je vyšetření při podezření na otok v abdominální lokalizaci. Zde je doporučováno zejména provedení vyšetření sonografického nebo CT, které může prokázat edém střevních klíček nebo ascites [9].

Terapie otoků vyvolaných ACEI

Akutní ošetření pacienta s angioedémem v případě jeho lokalizace v oblasti dutiny ústní a krku zahrnuje bez ohledu na jeho etiologii především zajištění dýchacích cest [9]. K vizualizaci případného laryngálního edému je vhodné využít laryngoskopii, ale je třeba vzít v potaz, že otoky mediované bradykininem (hereditární a získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru, ACE-AAE) se mohou při manipulacích, jako jsou intubace či laryngoskopie, zhoršit. Kromě zajištění dýchacích cest je dále třeba zjistit příčinu otoku, aby mohl být pacient adekvátně léčen. V těchto případech je třeba se zaměřit zejména na anamnézu alergie či užívání ACEI a rodinnou anamnézu otoků. Vzhledem k tomu, že diagnóza ACEI je potvrzena až vymizením symptomů po vysazení ACEI, bývá pacient v průběhu vlastního otoku zpravidla léčen kortikosteroidy a antihistaminiky, případně i H2-blokátory a adrenalinem, jako by se jednalo o otok mediovaný histaminem. Oproti alergickým otokům však otoky indukované ACEI na tuto léčbu špatně reagují a i tato malá klinická odezva na konvenční léčbu angioedémů je diagnosticky cenná [6,17].

Graf. Trvání a průběh angioedémů různé etiologie.
Upraveno podle [17]

Tab. 1. Přehled léčiv určených k terapii hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru a mechanismus jejich účinku. Upraveno podle [7,20]

generický název	obchodní název	mechanismus účinku
ikatibant acetát	Firazyr	blokáda B2 receptorů
koncentrát plazmatického C1 inhibitoru	Berinert Cinryze	substituce C1 inhibitoru
koncentrát rekombinantního C1 inhibitoru	Ruconest	substituce C1 inhibitoru
ecallantide	Kalbitor*	inhibitor kalikreinu
krevní plazma		substituce C1 inhibitoru

*není v ČR registrován

Specifická léčba pro otoky indukované ACEI v současnosti neexistuje. Nejlépe prostudovaným angioedémem mediovaným bradykininem je hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, a proto jsou i u ACEI-AAE zkoušena léčiva určená k léčbě této diagnózy. Mezi ně patří ikatibant, koncentráty C1 inhibitoru, ecallantid a krevní plazma (tab. 1) [7,9,20].

Ikatibant je antagonistou B2 receptorů pro bradykinin, který je považován za hlavní mediátor otoků u ACEI-AAE. Jeho účinnost u otoků indukovaných ACEI zdokumentovala řada kazuistik. Proto byly provedeny klinické studie, které měly jeho účinnost ověřit. První publikovaná randomizovaná studie, která srovnávala efekt ikatibantu oproti kortikosteroidům a antihistaminikům na 27 pacientech, prokázala jeho účinnost. Medián kompletní rezoluce otoků byl 8 hod ve skupině s ikatibantem oproti 27,1 hod ve skupině léčené konvenčně. Druhá randomizovaná studie na 31 pacientech (převážně černé pleti), která také srovnávala efekt ikatibantu oproti placebu, však neprokázala statisticky významný rozdíl v rychlosti ústupu příznaků. Největší studie zahrnovala 121 pacientů s otokem hlavy nebo krku také srovnávala efekt ikatibantu proti placebu. Ani tato studie neprokázala rychlejší ústup příznaků ve skupině s ikatibantem. Navzdory těmto nepřilíh nadějným výsledkům klinických studií však jistě není chybou ikatibant ve zvláště závažných, život ohrožujících případech použít [6,9,21–23].

Použití koncentrátů C1 inhibitoru k léčbě angioedémů indukovaných ACEI je zdokumentováno řadou kazuistik. Takto byl např. porovnáván efekt u 10 pacientů léčených koncentrátem C1 inhibitoru oproti skupině léčené antihistaminiky a kortikosteroidy. Ve skupině s koncentrátem C1 inhibitoru došlo k rychlejšímu odeznění potíží (10,1 hod) oproti kontrolní skupině (33,1 hod). Ačkoli tedy neproběhly větší klinické studie, které by použití koncentrátů C1 inhibitoru u pacientů ACEI-AAE podpořily, podle publikovaných kazuistik se zdá být opodstatněné [6,9,24].

Krevní plazma obsahuje mimo jiné i kininázy odbourávající bradykinin, čímž lze odůvodnit její použití u ACEI-AAE. Bylo publikováno několik kazuistik, které prokazují dobrý efekt podání 2 nebo 3 jednotek čerstvé mražené plazmy u pacientů s ACEI-AAE refrakterním na léčbu kortikosteroidy, antihistaminiky a adrenalinem. Na druhou stranu jsou při podání plazmy doplňovány i substráty pro syntézu bradykininu, jako je vysokomolekulární kininogen a kalikrein, takže existují i ojedinělé kazuistiky popisující zhoršení příznaků po jejím podání [6,9].

Ecallantid je inhibitor enzymu kalikreinu a mechanismus jeho účinku tak spočívá v inhibici syntézy bradykininu. Proběhla multicentrická randomizovaná studie na 79 pacientech, která zkoumala, zda jedna dávka ecallantidu společně s konvenční terapií urychlí ústup otoků. Tato studie však neprokázala statisticky významně lepší efekt ecallantidu oproti placebu. Druhá randomizovaná studie na 50 pacientech zkoumala, zda podání ecallantidu u pacientů, kteří nereagovali na léčbu kortikosteroidy a antihistaminiky, umožní rychlejší dimisi oproti

skupině s placebem. Ve skupině s ecallantidem byla 4 hod po aplikaci dimise možná u 31 % pacientů oproti 21 % ve skupině s placebem. Na základě první studie tedy nelze použití ecallantidu u ACEI-AAE doporučit, ale druhá již jeho efekt prokázala. K ověření účinnosti ecallantidu v této indikaci by tedy měly být provedeny studie další [6,9,25,26].

V České republice naráží použití výše zmiňované medikace v praxi na četné obtíže. V první řadě je to její omezená dostupnost. Kromě krevní plazmy jsou totiž preparáty určené k léčbě akutních otoků u C1-INH-HAE dostupné jen ve 4 specializovaných centrech (tab. 2), čímž jsou pro běžná zdravotnická zařízení v terénu prakticky nedosažitelné. Druhým zásadním problémem je jejich úhrada. Aktuálně jsou totiž registrovány pouze k léčbě závažných angioedémů s deficitem C1 inhibitoru, takže v případech jejich použití mimo tuto indikaci je nutné dodatečně žádat o schválení úhrady u příslušné zdravotní pojišťovny a hlásit použití přípravku v jiné indikaci na SÚKL.

Další opatření u pacientů s ACEI-AAE

U pacientů s podezřením na ACEI-AAE musíme na prvním místě ukončit podávání ACEI. Toto opatření překvapivě nemá stoprocentní účinnost [6]. Větší retrospektivní studie, která sledovala rekurenci otoků u 111 pacientů po vysazení ACEI alespoň po dobu 1–14 let, prokázala rekurenci otoků až u 46 % pacientů. Z toho se otoky nejčastěji vyskytly měsíc po vysazení (88 % pacientů s rekurencí otoků), ale byly pozorovány případy otoků za 6 a více měsíců po jejich vysazení. V takových případech je vždy třeba vzít v potaz i jinou možnou etiologii otoků [6,9,27].

U většiny pacientů nelze ACEI vysadit bez náhrady a je třeba ho zaměnit za jiné antihypertenzivum. V praxi vyvstává zcela relevantní otázka, zda je možné v takovém případě použít jiná antihypertenziva, která také zasahují do systému renin-angiotenzin-aldosteron, jako jsou blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB, AT₁-blokátory, sartany) nebo přímé inhibitory reninu (direct renin inhibitor – DRI). Odpověď není jednoduchá mimo jiné proto, že angioedémy patří mezi nežádoucí účinky jak ARB, tak re-

Tab. 2. Přehled center pro léčbu hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru v České republice [20]

FN v Motole, Praha	Ústav imunologie V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Tel. +420 224 435 983
FN u sv. Anny, Brno	Ústav klinické imunologie a alergologie Pekařská 53, 656 91 Brno Tel. +420 543 183 131
FN Hradec Králové	Ústav klinické imunologie a alergologie Sokolská 581, 500 01 Hradec Králové Tel. +420 495 832 104
FN Plzeň	Ústav imunologie a alergologie Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň Tel.: +420 377 103 387

ninových inhibitorů [6]. Výskyt angioedémů při užívání ARB je poměrně vzácný. Např. metaanalýza randomizovaných klinických studií publikovaná v roce 2012 neprokázala vyšší výskyt angioedémů u pacientů léčených ARB oproti placebo [28]. Systematické revize literárních zdrojů prokázaly rekurenci angioedémů u pacientů převedených z ACEI na ARB asi v 1–10 % případů [9]. Tento výsledek však může být ovlivněn i výše zmiňovaným fenoménem rekurence otoků i po vysazení ACEI. Z těchto skutečností vyplývá, že pokud užívání ARB představuje pro pacienta nějakou výhodu, není třeba se jich vzdávat. Pacienta převáděného na ARB z důvodů angioedémů po ACEI je vhodné o riziku rekurence otoků poučit a problém následně řešit až v případě recidivy. Druhou možností je vyčkat po vysazení ACEI 6 týdnů a teprve poté zahájit léčbu ARB, pokud je to z klinického hlediska možné [9]. S angioedémy při užívání reninových inhibitorů jsou zatím podstatně menší klinické zkušenosti. Výše zmiňovaná metaanalýza z roku 2012 prokázala u pacientů užívajících aliskiren incidenci angioedémů 0,13 % [28]. Z hlediska mechanismu jejich účinku by však nemělo docházet k zásahu do metabolismu bradykininu. Také některé publikované kazuistiky pacientů převedených na DRI poté, co prodělali život ohrožující angioedém indukovaný ACEI, naznačují, že by se mohlo jednat o bezpečnou alternativu [29].

U pacientů, u nichž angioedémy neodezní v prvních měsících po vysazení ACEI a u nichž byla zjištěna nízká hodnota C4 složky komplementu, je vždy vhodné pacienta odeslat k vyšetření na pracoviště alergologie a klinické imunologie [9].

Závěr

Angioedém je poměrně vzácným nežádoucím účinkem při užívání ACEI. Jedná se však o závažnou komplikaci, která může pacienta ohrozit na životě. Diagnóza vychází z anamnézy užívání ACEI, absence jiné příčiny otoků a vymizení příznaků po jejich vysazení. Specifická léčba angioedémů indukovaných ACEI v současnosti není k dispozici. Kromě léčby symptomatické jsou zkoušena léčiva, která se osvědčila v léčbě otoků u pacientů s hereditárním angioedémem s deficitem C1 inhibitoru. Zatím však jejich použití v této indikaci není podpořeno žádnou větší klinickou studií, která by jejich účinnost ověřila. Na druhou stranu pacienti se závažným život ohrožujícím otokem mohou z jejich podání profitovat. Koncentráty C1 inhibitoru i katabinant však nejsou v České republice dostupné ve všech zdravotnických zařízeních a ecallantid není v Evropě registrován. Pro použití v běžné klinické praxi proto připadá v úvahu nejspíše podání krevní plazmy. Pacientovi s angioedémy nejasné etiologie, který užívá ACEI, je vždy nutné tyto léky vysadit. Je třeba počítat s tím, že se otoky mohou objevovat ještě i několik měsíců po jejich vysazení. Výměna za ARB není kontraindikována, pokud je pro pacienta tato skupina antihypertenziv z nějakého důvodu výhodná. Opatrnosti je třeba při výměně za reninový inhibitor, protože se jedná o poměrně novou skupinu antihypertenziv, u které zatím stran rizika angioedémů nejsou

k dispozici dostatečné údaje. V případě, že po vysazení ACEI angioedémy do několika měsíců neodezní nebo byla zjištěna nízká hladina C4 složky komplementu (zejména v případě výskytu angioedémů u rodinných příslušníků), je třeba pátrat po jiné příčině otoků a pacientovi je vhodné doporučit vyšetření na pracovišti alergologie a klinické imunologie.

Literatura

1. Izzo JL Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011; 13(9): 667–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x>>.
2. Bas M, Greve J, Strassen U et al. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy* 2015; 70(10): 1196–1200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.12680>>.
3. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. [Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators]. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644): 1174–1183. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)>. Erratum in *Lancet*. 2008; 372(9647): 1384.
4. Cicardi M, Suffritti C, Perego F et al. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 212–221; quiz two pages after page 221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0087>>.
5. Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69(5): 602–616. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.12380>>.
6. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2017; 19(12): 1377–1382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jch.13097>>.
7. Hakl R. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. *Vnitř Lék* 2016; 62(9): 736–739.
8. Zuraw BL. The Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2010; 3(9 Suppl): S25–S28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f3f21c>>.
9. Guyer ACH, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Dostupné z WWW: <<https://www.uptodate.com/contents/ace-inhibitor-induced-angioedema>>.
10. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH et al. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3): 744–749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.018>>.
11. Hahn J, Trainotti S, Hoffmann TK et al. Drug-Induced Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase 4 Results in Nearly Therapy Resistant Bradykinin Induced Angioedema: A Case Report. *Am J Case Rep* 2017; 18: 576–579.
12. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 103–111.
13. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004; 10(4): 499–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x>>.
14. Brown NJ, Ray WA, Snowden M et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(1): 8–13. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90161-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90161-7)>.
15. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1637–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.14.1637>>.

16. Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy* 2010; 65(11): 1381–1387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02398.x>>.
17. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK et al. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med* 2017; 10(1): 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12245-017-0141-z>>.
18. Kalambay J, Ghazanfar H, Martes Pena KA et al. Pathogenesis of Drug Induced Non-Allergic Angioedema: A Review of Unusual Etiologies. *Cureus* 2017; 9(8): e1598. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.1598>>.
19. Liška M. Vyšetřovací metody v alergologii. *Postgraduální medicína* 2012; 14(2): 122–128.
20. Sobotková M. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. *Farmakoterapeutická revue* 2017; 3: 155–160.
21. Baş M, Greve J, Stelter K et al. A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 418–425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312524>>.
22. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(1): 242–248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.051>>.
23. Sinert R, Levy P, Bernstein JA et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1402–1409.e3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.003>>.
24. Greve J, Bas M, Hoffmann TK et al. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope* 2015; 125(6): E198–E202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lary.25113>>.
25. Bernstein JA, Moellman JJ, Collins SP et al. Effectiveness of ecallantide in treating angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114(3): 245–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.12.007>>.
26. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2015; 65(2): 204–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.07.014>>.
27. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011; 29(11): 2273–2277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b>>.
28. Makani H, Messerli FH, Romero J et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 383–391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.034>>.
29. Anzaldúa DA, Schmitz PG. Aliskiren as an alternative in a patient with life-threatening ACE inhibitor-induced angioedema. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 532–533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.035>>.
30. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73(2): 442–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.13270>>.
31. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3): 1009–1017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.020>>.

MUDr. Marta Sobotková

✉ marta.sobotkova@fnmotol.cz

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<http://imunologie.lf2.cuni.cz/>

Doručeno do redakce 23. 2. 2018

Přijato po recenzi 28. 3. 2018