

Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky

Jan Baroš, Roman Hakl, Sáva Pešák, Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Angioedém je přechodný a lokalizovaný otok hlubších vrstev kůže či sliznic. Mezi nejvýznamnější mediátory způsobující rozvoj angioedému patří bradykinin a histamin. Nejnovější klasifikace (tzv. DANCE) rozlišuje celkem pět různých typů angioedémů. Léky indukovaný angioedém tvoří samostatnou skupinu. Mezi nejvýznamnější lékové skupiny způsobující angioedém patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), dále inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI), nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA). Ačkoliv není přesný mechanismus způsobující rozvoj angioedému u těchto lékových skupin znám, alterace metabolismu bradykininu či kyseliny arachidonové hraje pravděpodobně významnou roli.

Klíčová slova: angioedém, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II, nesteroidní protizánětlivé léky, tkáňové aktivátory plazminogenu.

Angioedema as an adverse effect of treatment with various drugs

Angioedema is an intermittent and localized swelling of the deeper layers of the skin or mucous membranes. The most important mediators involved in its development are bradykinin and histamine. The latest classification (known as DANCE) distinguishes five types of angioedema. Drug-induced angioedema forms a separate group. The most significant drug classes causing angioedema include angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and tissue plasminogen activators (tPAs). Although the exact mechanism responsible for the development of angioedema in these drug classes is not fully understood, alterations in bradykinin or arachidonic acid metabolism are likely to play a key role.

Key words: angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tissue plasminogen activators.

Úvod

Angioedém (AE) je přechodný a lokalizovaný otok podkožní a/nebo podslizniční tkáně způsobený zvýšením cévní permeability (1). Následný přesun plazmy do okolních tkání způsobuje tranzitní otokovou reakci trvající v řádu hodin či dní. Typické lokality zahrnují oblast hlavy a krku, končetiny, genitál, případně sliznice dýchacího a zažívacího traktu (1, 2). Právě postižení horních cest dýchacích je klinicky nejzávažnější z důvodu rizika asfyxie. Mezi nejvýznamnější mediátory rozvoje angioedému patří histamin (a další produkty aktivovaných žírných buněk) a bradykinin. Můžeme tedy obecně rozlišit angioedémy na AE mediované masto-

cyty (z anglického mast-cell mediated AE, AE-MC) a AE mediované bradykininem (z anglického bradykinin mediated AE, AE-BK) (3). Tyto dvě základní kategorie angioedémů mají svoje typické charakteristiky, které shrnuje tabulka 1. Pro angioedém mediovaný bradykininem, který je výrazně méně častý než angioedém mediovaný mastocyty, je typická absence doprovodné kopřivky (1). Z klinického hlediska je nejvýznamnější odlišná odezva na zvolenou terapii. AE-MC reaguje příznivě na běžnou antialergickou terapii, jako jsou antihistaminika, kortikosteroidy a v případě anafylaktické reakce na podaný adrenalin. Angioedém mediovaný bradykininem na antialergickou terapii nereaguje a je nutno

Tab. 1. Základní dělení angioedémů, upraveno podle (3)

Typ angioedému	Angioedém mediovaný žírnými buňkami (AE-MC)	Angioedém mediovaný bradykininem (AE-BK)
Příčiny	Alergie, anafylaxe	Vrozený deficit C1-inhibitoru (HAE-C1INH)
	Nealergická reakce (např. histaminoliberace)	Získaný deficit C1-inhibitoru (AAE-C1INH)
Pravděpodobné vyvolávající léky	Antibiotika, NSAID, jodové kontrastní látky	ACEi, ARNI, tPA
Kopřivka	Častá	Ne
Vznik	Rychlý (minuty)	Pozvolnější (hodiny)
Trvání	Hodiny	Dny
Bronchospasmus	Může vzniknout	Ne
Hypotenze	Může vzniknout	Ne
Antialergická terapie (antihistaminika, kortikoidy, adrenalin)	Efektivní	Neefektivní

Vysvětlivky: HAE-C1INH – hereditární angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; AAE-C1INH – získaný angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI – inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II; tPA – tkáňové aktivátory plazminogenu

Tab. 2. DANCE klasifikace angioedémů, upraveno podle (1)

Podtyp angioedému	Mechanismus	Příklady
AE-MC (mediovaný mastocyty)	Degranulace žírných buněk	AE-URT, AE-ANA
AE-BK (mediovaný bradykininem)	Alterace metabolismu bradykininu	HAE-C1INH, AAE-C1INH, HAE-FXII, HAE-PLG
AE-VD (způsobený dysfunkcí vaskulárního endotelu)	Dysfunkce vaskulárního endotelu	HAE-ANGPT, HAE-MYOF
AE-DI (léky indukovaný)	Nežádoucí účinky léčiv (různé mechanismy)	AE-ACEi, AE-NSAID, AE-ARNI atd.
AE-UNK (neznámý)	Neznámý	AE-UNK, HAE-UNK

Vysvětlivky: AE-URT – angioedém spojený s kopřivkou; AE-ANA – angioedém spojený s anafylaxí; HAE-C1INH – hereditární angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; AAE-C1INH – získaný angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; HAE-FXII – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro faktor XII; HAE-PLG – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro plazminogen; HAE-ANGPT – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro angiopoetin; HAE-MYOF – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro myoferlin; AE-ACEi – angioedém způsobený inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AE-NSAID – angioedém způsobený nesteroidními protizánětlivými léky; AE-ARNI – angioedém způsobený inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II

jej léčit specifickou terapií, která je nejlépe popsána u hereditárního angioedému s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1INH). Toto onemocnění je způsobeno kvantitativní či kvalitativní poruchou C1-inhibitoru a jedná se o typický příklad choroby asociované s AE-BK. Mezi léčebné modalitty používané u HAE-C1INH patří blokátor receptoru 2 pro bradykinin ikatibant, plazma-derivovaný či rekombinantní C1-inhibitor a další moderní léčebné možnosti (např. lanadelumab – monoklonální protilátka proti plazmatickému kalikreinu, garadacimab – monoklonální protilátka proti aktivovanému faktoru XII) (2, 4).

Klasifikace angioedémů

V roce 2024 byla publikována nová klasifikace angioedémů, tzv. DANCE (z anglického Definition, Acronyms, Nomenclature, Classification of angioEdema), viz tabulka 2 (1). Akronymy uvedené v tomto článku vycházejí z této publikace. Podtypů angioedému je v této klasifikaci uvedeno celkem pět. První tři podtypy jsou v pravém slova smyslu endotypy, jelikož je u těchto skupin znám patogenetický mechanismus vedoucí k rozvoji angioedému (mediátory žírných buněk, bradykinin a dysfunkční endotel). Dělení na AE mediovaný mastocyty (AE-MC) a bradykininem (AE-BK) je zachováno, jedná se o první dva podtypy v této klasifikaci. Nově byl vytvořen třetí podtyp, což je angioedém způsobený dysfunkcí vaskulárního endotelu (AE-VE). Jedná se o raritní typy angioedémů spojené zejména s vzácnými formami hereditárního angioedému (např. způsobených mutací genů pro angiopoetin či myoferlin). Čtvrtým podtypem je léky indukovaný angioedém (AE-DI, angioedema drug-induced). V této kategorii jsou zařazeny všechny významné lékové skupiny, které jsou asociovány s rizikem rozvoje an-

gioedému. Ačkoliv je u některých z těchto léků pravděpodobné, že za rozvojem angioedému je porucha metabolismu bradykininu, a tudíž by mohly patřit do kategorie AE-BK, skupina expertů tvořící DANCE klasifikaci se rozhodla zejména z praktických důvodů vytvořit tuto zcela odlišnou kategorii. Posledním, pátým subtypem je angioedém s nejasnou etiologií a mechanismem (AE-UNK, angioedema-unknown).

Léky indukovaný angioedém (AE-DI)

Léky mohou obecně způsobit rozvoj angioedému alergickým či nealergickým mechanismem. V případě alergických reakcí je angioedém většinou asociován s dalšími typickými alergickými projevy, jako je kopřivka, bronchospasmus, hypotenze, zvracení, případně plně vyjádřené projevy anafylaktické reakce. Podkladem tohoto typu reakcí je aktivace imunitního systému s následnou degranulací žírných buněk a jedná se tedy o angioedém mediovaný mastocyty (AE-MC) (5). Tento typ reakcí však není v pravém slova smyslu podkladem kategorie AE-DI. V této kategorii jsou totiž zejména lékové skupiny, které vyvolávají angioedém na nealergickém podkladě bez dalších doprovodných alergických projevů. Angioedém je vyvolán jejich farmakologickým efektem a nikoliv alergickou reakcí s aktivací imunitního systému. Výjimku tvoří některé podtypy tzv. NSAID hypersenzitivity.

Patofyziologickým mechanismem rozvoje angioedému je u většiny léků z této kategorie pravděpodobně alterace metabolismu bradykininu nebo kyseliny arachidonové. Jak již bylo zmíněno výše, terapie bradykininem indukovaného angioedému vyžaduje specifické léčebné přístupy a běžně užívané antialergické léky nejsou účinné (5). Léky užívané u pacientů s HAE, jako je např. ikatibant, nejsou v současnosti

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, tváře, 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 mediováných 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 placebu (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-

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 mediovaneho 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 snížení 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).

INZERCE

Tab. 3. Klasifikace NSAID hypersenzitivních reakcí, upraveno podle (23)

Skupina	Klinická jednotka	Projevy	Související onemocnění	Diagnostické metody				Neužívat
				Kožní testy	BAT	LTT	OPT	
Zkřížená reaktivita (neimunologické mechanismy)	NERD	Bronchospasmus, rýma	Astma, nosní polypy, chronická rinosinusitida	Není indikováno			Provést s aspirinem, pravděpodobným spouštěčem či alternativním NSAID	Všechny NSAID (častá tolerance selektivních či preferenčních COX-2 inhibitorů a paracetamolu)
	NECD	Kopřivka, angioedém	CSU					
	Smíšené	Bronchospasmus, rýma, kopřivka, angioedém, GIT potíže	Astma, nosní polypy, chronická rinosinusitida					
	NIUA	Kopřivka, angioedém	Atopie					
Selektivní reaktivita (imunologické mechanismy)	SNIUAA	Kopřivka, angioedém, anafylaxe	Žádné	Validováno pouze pro metamizol		Není indikováno	Pouze skupinu NSAID na základě chemické struktury	
	SNIDHR	Makulopapulární exantém, kontaktní dermatitida, SCARs	Žádné	Nízká senzitivita	Není indikováno	Senzitivita a specifická variabilní		

Vysvětlivky: NERD – NSAID exacerbované respirační onemocnění; NECD – NSAID exacerbované kožní onemocnění; NIUA – NSAID indukovaná kopřivka/angioedém; SNIUAA – jedním NSAID indukovaná kopřivka, angioedém nebo anafylaxe; SNIDHR – jedním NSAID indukovaná pozdní hypersenzitivní reakce; CSU – chronická spontánní kopřivka; BAT – test aktivace bazofilů; LTT – lymfocytární transformační test; OPT – orální provokační test; SCARs/severe cutaneous adverse reactions – závažné kožní lékové reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom a další)

Tab. 4. Klasifikace NSAID podle chemické struktury a inhibice cyklooxygenázy, upraveno podle (25)

Chemická struktura	Zástupci	Inhibice COX-1
Salicyláty	Acetylsalicylová kyselina	Silná
Deriváty kyseliny propionové	Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen	Silná
Deriváty kyseliny octové	Diklofenak, indometacin, aceklofenak	Silná
Fenamáty	Etofenamát	Silná
Oxikamy	Piroxikam, meloxikam	Silná u piroxikamu, preferenční COX-2 inhibice u meloxikamu
Pyrazolony	Metamizol, propyfenazon	Slabá
Para-aminofenolové deriváty	Paracetamol	Slabá
Sulfonanilidové deriváty	Nimesulid	Preferenční COX-2 inhibice
Koxiby	Etorikoxib, celekoxib	Selektivní COX-2 inhibice

Angioedém se v případě NSAID hypersenzitivity může vyskytovat souběžně s kopřivkou nebo izolovaně. U nejčastějšího fenotypu NIUA je popsána jako typická lokalita angioedému oblast obličeje (26). Akutní léčba angioedému se neliší od obvyklého managementu jiných typů hypersenzitivních reakcí (antihistaminika, kortikosteroidy, při anafylaxi adrenalin). Diagnosticky se v případě NSAID hypersenzitivity kromě detailně odebrané anamnézy opíráme zejména o lékové provokační testy. Kožní a laboratorní testy mají velmi omezené využití, jelikož jde většinou o reakce neimunologické povahy. Lékový provokační test je zlatým standardem diagnostiky hypersenzitivních reakcí na NSAID (25). Musí však probíhat na kvalifikovaném pracovišti připraveném léčebně zasáhnout v případě reakce. Důležité je následně stanovit, které léky ze skupiny NSAID pacient může v budoucnu bezpečně užít. K tomuto je zásadní určit, do které kategorie pacient s NSAID hypersenzitivitou spadá. Pokud se jedná o některý ze zkříženě reagujících fenotypů, pak je většinou nutné zakázat podávání všech silných COX-1 inhibitorů (např. ASA, indometacin, diklofenak, ibuprofen, naproxen, piroxikam) a ověřit pomocí expozičního testu toleranci preferenčních či selektivních COX-2 inhibitorů (např. nimesulid či koxiby), případně paracetamolu (25). Tyto

léky jsou většinou pacientů tolerovány. V případě selektivních reakcí je nutné eliminovat vyvolávající NSAID a léky s obdobnou chemickou strukturou (Tab. 4).

Další lékové skupiny

Výskyt angioedému je popsán rovněž při souběžné medikaci inhibitorů mTOR (mammalian target of rapamycin) a ACEi u pacientů po transplantaci ledvin. Incidence angioedému byla popsána u 6,6 % takto léčených pacientů (6).

Závěr

Léky indukovaný angioedém (AE-DI) se může vyskytnout jako nežádoucí a neimunologický efekt u celé řady léčiv. Mezi nejvýznamnější lékové skupiny asociované s rizikem rozvoje angioedému patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI), tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA) a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Ačkoliv není přesný mechanismus rozvoje AE-DI exaktně znám, bradykinin a eikosanoidy pravděpodobně hrají zásadní roli. Typickou lokalitou pro angioedém

je u AE-DI oblast hlavy a krku, což v případě masivního postižení může vést k riziku asfyxie. Optimální léčebné postupy při rozvoji akutního angioedému nejsou většinou známy a nutná je především kontrola

průchodnosti dýchacích cest. Z hlediska dlouhodobého managementu je zásadní u těchto pacientů vysadit příčinnou medikaci a určit bezpečnou alternativu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno z programového projektu Masarykovy univerzity s registračním číslem MUNI/A/1716/2024. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Aug;154(2):398-411.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-90.
3. Hébert J, Boursiquot JN, Chapdelaine H, et al. Bradykinin-induced angioedema in the emergency department. *Int J Emerg Med*. 2022 Mar 26;15:15.
4. Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, et al. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*. 2025 Feb;80(2):545-56.
5. Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med*. 2025 Aug 12;14(16):5712.
6. Smolinska S, Antolín-Américo D, Popescu FD. Bradykinin Metabolism and Drug-Induced Angioedema. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 19;24(14):11649.
7. Shen J kang, Zhang H tao. Function and structure of bradykinin receptor 2 for drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2023 Mar;44(3):489-98.
8. Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Immunohistochemical Localization of the Bradykinin B1 and B2 Receptors in Human Nasal Mucosa. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:102406.
9. Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the Arachidonic Acid Cascade: Interfering with Multiple Pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):83-91.
10. Gilbert JD, Byard RW. Lethal manifestations of angioedema. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019 Sep 1;15(3):494-7.
11. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1377-82.
12. Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Oct;44(5):685-92.
13. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med*. 2019;285(5):553-61.
14. Raheja H, Kumar V, Kamholz S, et al. Life Threatening Angioedema Due to Valsartan/Sacubitril With Previously Well-Tolerated ACE Inhibitor. *Am J Ther*. 2018;25(4):508-9.
15. 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 Feb;17(2):103-11.
16. Shi V, Senni M, Streefkerk H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *Int J Cardiol*. 2018 Aug 1;264:118-23.
17. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012 Nov 12;172(20):1582-9.
18. Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med*. 2025 Aug 12;14(16):5712.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
20. Cassano N, Nettis E, Di Leo E, et al. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clin Mol Allergy CMA*. 2021 Dec 6;19:24.
21. Hutten EM, van de Ven AAJM, Mencke R, et al. Angioedema After Use of Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activators in Stroke. *Stroke*. 2024 Aug;55(8):2193-7.
22. Theodorou A, Dimitriadou EM, Tzanetakos D, et al. Icatibant averting mechanical ventilation in acute ischemic stroke patient with alteplase-induced orolingual angioedema. *Eur J Neurol*. 2024 Apr;31(4):16173.
23. Doña I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, et al. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drugs hypersensitivity. *Allergy*. 2020;75(4):1003-5.
24. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):561-75.
25. Romano A, Valluzzi RL, Alvarez-Cuesta E, et al. Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: A WAO Statement. *World Allergy Organ J*. 2025 Aug 12;18(8):101086.
26. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema. *Am J Clin Dermatol*. 2002 Dec 1;3(9):599-607.