

## Akutní angioedém ohrožující život a bradykinin

Angioedém je akutní klinický syndrom s opakovaným, přechodným podkožním a slizničním edémem, postihujícím různé tělní oblasti – včetně dýchacích cest a stěny gastrointestinálního traktu. Může bezprostředně ohrozit život edémem laryngu, dýchacích cest a hypovolemickým šokem při masivní translokaci tekutin skrze vaskulaturu stěny střevní do volné dutiny břišní. Vyvolávající příčiny jsou různé, ale spojným mechanismem je zřejmě **masivně uvolněný bradykinin**, nikoli histamin a kaskáda alergické reakce. Akutní angioedém je sice vzácná akutní příhoda, ale její zvládnutí velmi záleží na okamžitém postupu; je snaha pro jeho diagnostiku i akutní léčbu vytvořit algoritmus asleď neodkladných opatření především u dospělých; pro děti nelze doporučit jednotné postupy, protože pro ně nemáme dostatek údajů.

### Klinický obraz

Syndrom je poměrně vzácný a opakuje se u predisponovaných osob nečekaně a s obtížně určitelnou prognózou při úvodních příznacích. Je charakteristický vznikem edému bez začervenání a bez svědění. Je měkký, deformuje např. prsty a předloktí, tvář, krk, může být bez propagace do dalších oblastí. Vyvíjí se postupně až 36 hodin, trvá 2 – 3 dny a spontánně pomalu ustupuje bez následků. Může postihnout akra, trup, obličej, genitál, dýchací cesty, sliznici GIT ( viz výše).

Přibližně v 75 % případů může být omezen na **krk a tvář, jazyk, farynx, velké dýchací cesty**; vede k dysfagii, ke změně hlasu, k pocitu „knedlíku při kořenu jazyka a v hltanu“. Během vývoje může do +8 hodin ohrozit **akutní sufokaci**.

Druhá životně významná forma je gastrointestinální s akutním **vznikem ascitu** a s rychlým rozvojem **hypovolemického šoku**. Až 93 % pacientů s postižením sliznice GIT zvrací, má průjem, bolesti v břiše intenzity VAS = 5, pseudobosteruktivní příznaky a ascites - pacienti byli a jsou až ve 14 – 37 % indikováni k chirurgické intervenci bez chirurgicky relevantního nálezu kromě ascitu a edematozního střeva.

Vyvolávající momenty jsou identifikovatelné jen v 50 % případů: trauma, - i nevelké, stomatologický výkon, např. i jednoduchá extrakce, stres – i předzkouškový, infekce, hormonální změny. Po extrakci zubu může u 21,5 % predisponovaných pacientů vzniknout edém laryngu. Nelze předem spolehlivě stanovit intenzitu ataky, vývoj může být rychlý – do 20 minut, ale může trvat i 8 hodin a nemusí časově následovat bezprostředně po vyvolávajícím stimulu. Břišní formy mohou vést k hypovolemickému šoku.

### Patofyziologie

Základním mediátorem je masivně uvolněný bradykinin po aktivaci kaskády proteáz v řetězci kallikrein-kinin vlivem hemokoagulačního faktoru XII. Bradykinin se váže na B2 receptory ve stěnách cév a excesivně zvyšuje jejich permeabilitu. Bradykinin je za fyziologických poměrů odbouráván enzymaticky.

Patofyziologicky existují **dvě základní formy** akutního angioedému.

- **Hereditární** forma – s výskytem dokonce i familiárně ( 1 : 10 000 – 1 : 50 000) Význam mají zejména anamnestické dotazy na opakované ataky v osobním i rodinném předchodcích i na jejich vyvolavatele;

- **Získaná** forma má zmapovat farmakologickou anamnézu pacienta a psychosomatické inzulty v nedávné osobní anamnéze.

Diagnosticky se určí diagnóza **laboratorně** průkazem **akutního nedostatku inhibitoru C1**; ten je podmínkou pro náhlé, strmé a excesivní zvýšení hladiny bradykininu.

Získané formy jsou nejčastěji spojeny s **lymfoproliferativními** nebo **autoimunitními chorobami**. Mohou je vyvolat i některé **léky** – ACE inhibitory a inhibitory receptoru pro ACE - ARBs, gliptiny, které blokují enzymy odbourávající bradykinin ( 0,5 – 1 %); angioedém se projeví nejčastěji ve faryngu a v obličeji.

**Diagnostika** je často při prvním projevu obtížná z pohledu kauzální diagnózy. Napomáhá vylučovací forma **klinické diferenciální diagnostiky**:

- Jedná se o angioedém ? Nesvědčí, je bledý, přechodný, lokalizovaný.
- Není histaminogenní – např. na pomůcky z latexu ?
- Kortikosteroidy a antihistaminika nejsou účinná.
- Je rodinná anamnéza v tomto směru zcela negativní?
- Nemá pacient souběžné břišní obtíže, neužívá ACE-I ? ARBs ?
- Nemá pacient při opakovaném výskytu již zdravotní kartu, která o atakách angioedému a o jeho léčbě vypovídá ? Nemá dokonce pro samoléčbu u sebe rezervní dávku účinného přípravku ? Aplikoval si jej ? Je stav zlepšen ?
- Je angioedém v oblasti, kde může ohrozit život ? Ve faryngu, v dýchacích cestách, ve sliznici GIT s translokací tekutin a hypovolemickým šokem ?

## Terapie

Kauzální léčba a prevence opakovaných atak nejsou dosud jednoznačné, terapie není sjednocena; současná situace a on-line informace jsou uloženy na mezinárodních webových stránkách: [www.haei.org](http://www.haei.org) . V současné době se doporučuje u hereditární, více prozkoumané formy u dospělých pacientů **koncentrát inhibitoru C1 nebo icatibant**.

**Inhibitor C1** (*Beriner, CSL Bering*) působí u 95 % pacientů s hereditární formou v dávce 20 U / kg t.hm. i.v. Alergické nežádoucí účinky jsou vzácné. Účinek je zřejmý do 30 minut a trvá až 40 hodin. Pokud není účinek dostatečný, lze opakovanou dávku 500 – 1 000 U podat po 2 hodinách. Pacienti mají mít rezervní dávku u sebe.

**Icatibant** (*Firazyr, Shire HGT*) je syntetický antagonist bradykininu. Jedna dávka je účinná u 90 % pacientů. Ti si ji mohou podat i samoobslužně s předplněné stříkačky s dávkou 30 mg s.c. Účinek je zřejmý do 30 minut; dávku lze v akutním stavu opakovat 3x denně.

**Rekombinantní inhibitor C1** (*Rhucin, Ruconest Pharming*) je vhodný pro opakované ataky hereditární formy. Dávka je 50 U/kg t.hm. i.v. Není vhodný pro samoobslužné podání; není vyloučena alergická reakce.

**Nanofiltrovaný koncentrát inhibitoru C1** (*Cinryze Virofarma; Ceter Sanquin*) v dávce 1 000 U se podává pomalu i.v. v profylaxi i při akutní atace u dětí i u dospělých.

**Ecallantid** (*Kalbitor Dyax*) je specifický rekombinantní inhibitor kallikreinu v dávce 30 mg s.c.; je nevhodný pro i.v. podání a pro sebeobslužnou aplikaci. Byl zaregistrován k užívání pouze v USA.

## Akutní postup a opatření

Život ohrožuje především **edém laryngu** a **hypovolemický šok** při postižení sliznice GIT.

**Specifická opatření je nutno provést co nejdříve.**

U hereditární formy lze podat koncentrát inhibitoru C , icatibant, rekombinantní inhibitor C1, nanofiltrovaný inhibitor C1, ecallantid. Podání kortikosteroidů a antihistaminik je neúčinné.

**Mírná forma**

Vhodný je samoobslužný přípravek, který má pacient u sebe pro uvedené akutní příhody. Účinek je popisován i po podání kyseliny tranexamové v tbl. nebo v inj. dávce 1 – 2 g po 6 hodinách s podáváním po dobu 48 hodin.

**Edém laryngu**

Podají se specifické přípravky.

Inhalace adrenalinu v aerosolu má jen mírný a přechodný účinek.

Tracheální intubace musí být časná, jinak je velmi obtížná; v tísni se doporučuje minitracheostomie nebo dokonce neodkladné provedení chirurgické tracheostomie v edematozním terénu.

**Hypovolemický šok**

Tekutinová resuscitace; nelze podat dextranové přípravky. Cituje se i možný příznivý účinek čerstvě zmražené plazmy, protože dárce tím předává i inhibitor C1.

**Analgetika** jsou indikována především u bolestivé břišní formy.

**Složky symptomatické léčby**

Akutní přechodná hospitalizace je indikována vždy. Připojují se komplexní laboratorní vyšetření pacienta, jeho instrukce, vybavení zdravotní kartou, popř. rezervním přípravkem pro překvapivou ataku.

FLOCCARD, B, HAUTIN, E, ALLAOUCHICHE, B: *Bradykinin-mediated angioedema*; 2012 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (Ed); Berlin, Springer, 2012: 504 – 515.

Klíčová slova: Angioedém; Bradykinin; Edém laryngu; Hypovolemický šok  
Key words: Angioedema; Bradykinin; Laryngeal edema; Hypovolemic shock

Drábková