

The background of the slide is an underwater scene. On the left, a blue and white striped fish swims upwards. In the center, there is a large, branching piece of coral. On the right, a yellow and white striped fish swims downwards. The water is a light blue color with some bubbles and faint outlines of other marine life.

Hereditárny angioedém

informácie pre pacientov
a ich príbuzných

*prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI
MUDr. Katarína Hrubíšková*

Angioedém – stručný úvod

Angioedém je označenie pre opuch cievneho pôvodu. Môže mať rôzne príčiny – vrodené aj získané. Vrodenou formou je ochorenie označené ako hereditárny angioedém (označovaný skratkou HAE – **Hereditary AngioEdema**).

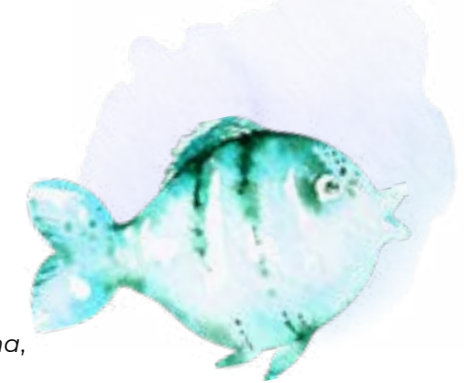
Medzi získané formy (označované ako AAE – **Acquired AngioEdema**) patrí angioedém alergického a nealergického pôvodu. Nealergickou príčinou angioedému môže byť napr. užívanie niektorých liekov na vysoký krvný tlak (zo skupiny tzv. ACE-inhibítorov) alebo liekov na liečbu cukrovky (tzv. gliptíny).

Základným rozdielom medzi hereditárnym a získaným angioedémom je, že pri odstránení príčiny získaného angioedému prejavy vymiznú. **Pri HAE sú prejavy ochorenia celoživotné**, s premenlivou frekvenciou a závažnosťou. Ochorenie zásadným spôsobom **negatívne vplýva na všetky aspekty života** nielen samotného pacienta, ale aj jeho príbuzných, pričom v rodine nezriedka trpí na toto ochorenie viacerí členovia vo viacerých generáciách.



Čo je hereditárny angioedém?

Hereditárny angioedém (HAE) je vrodené ochorenie, ktoré sa prejavuje opuchmi kože, podkožia a slizníc. Hereditárny (*hereditas*, lat. dedičstvo) znamená **dedičný**, a angioedém značí **opuch súvisiaci s cievami** (*oedema*, lat. opuch, *angeio*, gr. cieva). Podstatou vzniku príznakov je **prechodné zvýšenie priepustnosti cievnej steny**, čo vedie k presunu tekutiny z vnútra cievy do podkožia či do podslizničného tkaniva vnútorných orgánov. Na základe toho vzniká buď **opuch kože alebo vnútorných orgánov**.



Čo je príčinou hereditárneho angioedému?

Príčinou ochorenia je **mutácia v géne SERPING1** pre bielkovinu označovanú ako **C1-inhibitor** (C1-INH). Ochorenie máva rodinný výskyt a postihuje viacerých členov v jednotlivých generáciách. Vzhľadom na typ dedičnosti postihuje ochorenie mužov aj ženy, riziko pre potomstvo pacienta s HAE je 50%. Asi ¼ pacientov môže byť prvými v rodine, keďže mutácia vznikne u daného človeka v skorom štádiu štádia vnútramaternicového vývoja. **C1-INH je dôležitá regulačná bielkovina**. Pri jej chýbaní dochádza k nadmernej tvorbe **bradykinínu**, ktorý priamo zvyšuje priepustnosť cievnej steny cez svoj receptor označovaný ako BR2. Na základe nadmernej tvorby bradykinínu dochádza k prechodne zvýšenej priepustnosti cievnej steny pre tekutinu, čo vedie k rozvoju opuchu.



Existujú aj iné typy hereditárneho angioedému?

Najčastejšou formou **HAE je 1. a 2. typ ochorenia**, ktoré **súvisia s chýbaním C1-INH**. V ostatnom čase sa však objavujú aj ďalšie typy HAE, ktoré nesúvisia s C1-inhibítorom. Označujú sa ako **hereditárny angioedém bez deficitu C1-inhibítora (pôvodne označovaný ako 3. typ)**. Príčinou tohto zriedkavého typu HAE je mutácia v géne pre angiotenzín, kininogén, plazminogén či zrážací faktor XII. Tieto nové typy je možné odhaliť na základe nových možností genetických vyšetrení a sú ešte zriedkavejšie ako klasické typy HAE.

Aké sú príčiny získaných (t.j. nie vrodených) angioedémov?

Okrem hereditárneho (teda vrodeného) angioedému existuje aj **tzv. akvirovaný, teda získaný angioedém (AAE)**. Toto ochorenie je veľmi zriedkavé a sprevádza vždy iné základné ochorenie. Keďže nie je vrodené, chýba údaj o výskyte ochorenia v rodine. Taktiež prvé príznaky získaného angioedému sa objavujú neskôr ako je tomu u vrodeného typu, obvykle po 50. roku života. Príčinou získaného angioedému môže byť nádorové ochorenie krvi (tzv. lymfoproliferatívne ochorenie), kde môžu byť opuchy jeho prvým príznakom. Inou príčinou získaného angioedému sú autoimunitné (napr. reumatické) ochorenia.

Najčastejšou formou angioedému je tzv. **alergický angioedém**. Od HAE sa odlišuje viacerými dôležitými črtami. Vyvolávateľom je vonkajší činiteľ, napr. bodnutie hmyzom (osa, včela), konzumácia niektorých potravín, užívanie liekov, vplyv chladu. Zvýšená cievna priepustnosť, ktorá vedie k opuchu, je spôsobená uvoľnením histamínu, preto aj liečba tohto typu angioedému je odlišná. Používajú sa klasické antialergické lieky - antihistaminiká, kortikoidy a adrenalín v závislosti od závažnosti reakcie. Ďalšou typickou črtou alergického angioedému je, že sa väčšinou spája s výskytom žihľavky (odborne urtikária – od slova Urtica čo je latinské označenie prhlavy).

Niektorí ľudia po užití lieku zo skupiny tzv. ACE inhibítorov (ACEi, lieky na znižovanie krvného tlaku – napr. kaptopril, enalapril, ramipril, trandolapril, perindopril, lisinopril, quinalapril a i.) tiež reagujú vznikom angioedému. Reakcia sa môže objaviť včasne po začatí užívania lieku alebo aj po niekoľkých rokoch. Nezvykne sa spájať so žihľavkou. Tento druh angioedému za označuje ako **ACEi-indukovaný angioedém**. U časti pacientov existujú aj typy angioedému, ktorých príčinu nevieme zistiť. Označujú sa ako **idiopatické angioedémy**, pričom napriek širokej paleta klinických či laboratórnych vyšetrení sa nepodarilo odhaliť ich príčinu.

Angioedém môže **sprevádzať aj niektoré infekcie**, či už vírusové, bakteriálne alebo parazitárne.



Ako často sa hereditárny angioedém vyskytuje?

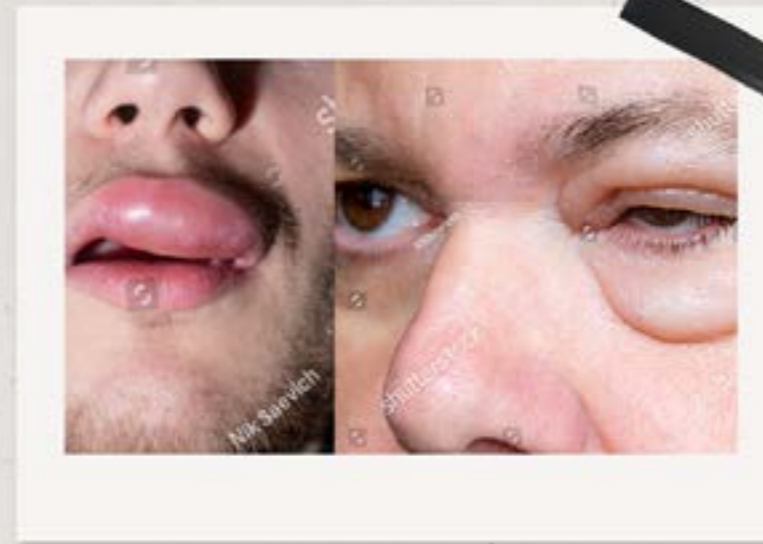
V prípade HAE ide o **zriedkavé ochorenie zo skupiny vrodených porúch imunity**. Podľa odhadov sa vyskytuje s priemernou frekvenciou **1:50 000 jedincov**, preto **na Slovensku by počet pacientov mal byť okolo 100**. Výskyt sa môže v jednotlivých krajinách líšiť – od 1:10 000 na 1:100 000 jedincov v populácii. Ochorenie teda patrí **do kategórie zriedkavých (raritných) chorôb**, ktoré vyžadujú **vysokošpecializovanú starostlivosť** v Centrách pre hereditárny angioedém. V súčasnosti, so zlepšením diagnostiky, ako aj zvýšením povedomia o danom ochorení medzi lekármi, je výskyt HAE vyšší, ako bol udávaný v minulosti. **Cielené vyhľadávanie pacientov v rodinách s výskytom HAE** umožňuje odhaliť včas aj pacientov bez príznakov či s nízkym výskytom príznakov. To zabezpečí, že každý pacient má zabezpečenú liečbu pre zvládnutie záchvatov ochorenia. Daná liečba je život-zachraňujúca a nevyhnutná.

Ako sa HAE klinicky prejavuje?

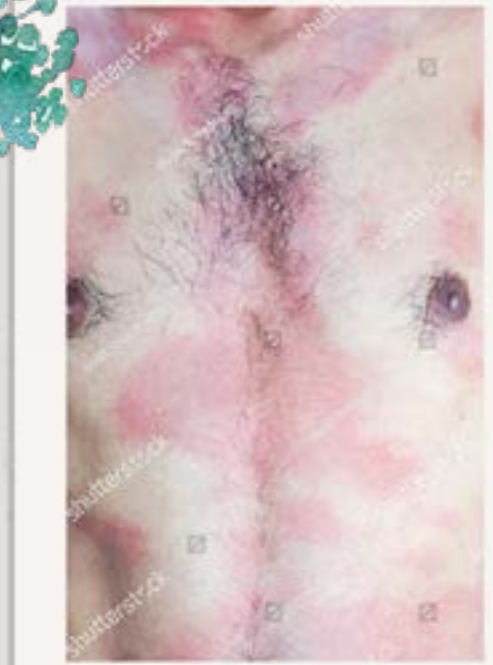
Hlavným prejavom HAE je **opuch**. Opuch je častým príznakom rôznych ochorení (napr. ochorenie srdca, obličiek, pečene, zápal, alergia) a odlišit jednotlivé typy nemusí byť jednoduché. Pre opuch pri HAE je typické, že **nie je spojený so svrbením kože, nie je spojený so žihľavkou** (urtikáriou), býva bledý, ohraničený a vyvoláva pocit napätia alebo bolesti, často výrazne mení vzhľad napr. tváre alebo končatiny (**Obr. 1 a 2**). Opuchy sú spojené, obvykle **asymetrické** a bez liečby trvajú približne **3 – 5 dní**, následne príznaky postupne miznú. Nezriedka sa opuch môže vyskytovať aj na viacerých miestach naraz (napr. noha a tvár).



Obrázok 1: Tvárové prejavy angioedému.



Obrázok 2: Asymetrický opuch rúk pri záchvate HAE.

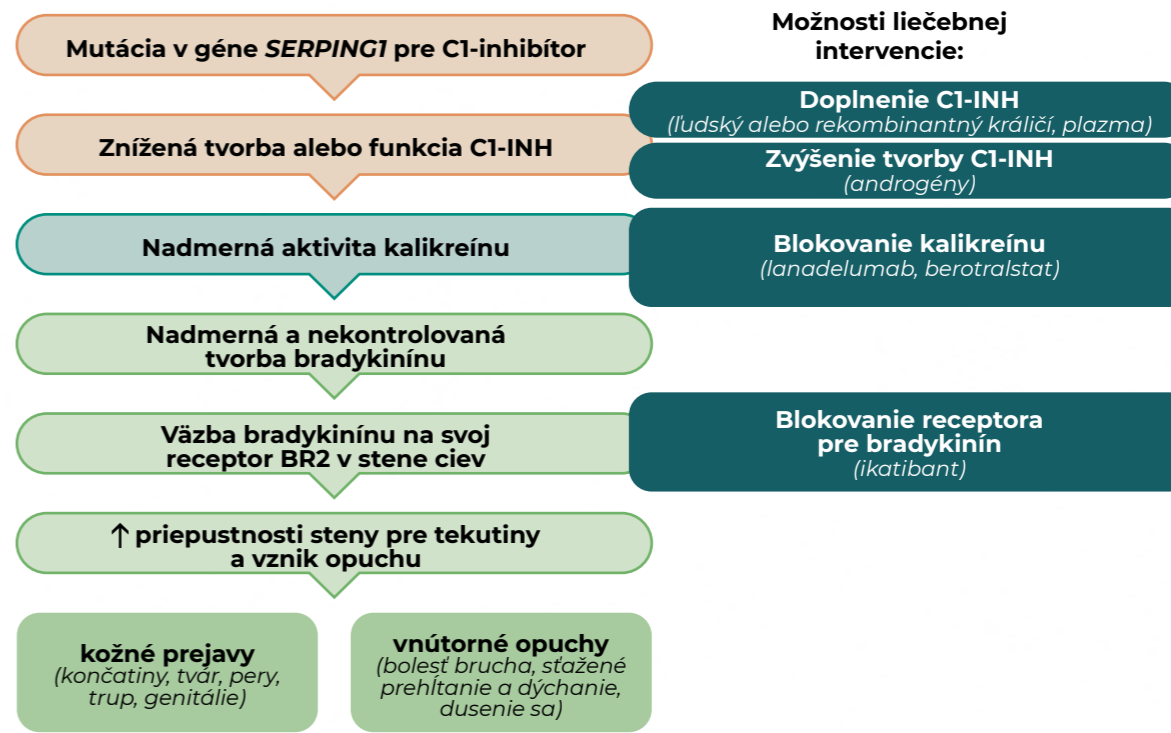


Obrázok 3: Erythema marginatum ako úvodný príznak záchvatu HAE.

Príčinou vzniku opuchu je prechodné zvýšenie priepustnosti cievej steny pre tekutinu, ktorej nahromadenie vnímame ako opuch. Opuchy sa môžu vyskytnúť kdekoľvek na tele, najčastejšie sú však **na tvári, končatinách a v oblasti pohlavných orgánov**. Pri opuchu sliznice čreva môžu vzniknúť **bolesti brucha**, napínanie na zvracanie alebo zvracanie, zastavenie odchodu plynov a stolice, nechutenstvo. Opuch v dýchacích cestách sa spája s **pocitom cudzieho telesa v hrdle, dusením, sipotom alebo chripotom, sťaženým prehĺtaním**. U časti pacientov sa tesne pred, alebo počas samotného záchvatu, objavujú na koži trupu a končatín červené nesvrbivé fláky, ktoré sa nazývajú **erythema marginatum (Obr. 3)**. U časti pacientov môže tento kožný príznak upozorňovať na následný vznik opuchu a môže pomôcť pacientovi podať si záchrannú liečbu včas ešte pred rozvinutím sa opuchu.

Menej častými prejavmi HAE sú napr. inak **nevysvetliteľná neschopnosť vymočiť sa** (opuch v močovom mechúri), prítomnosť **tekutiny v dutine brušnej** (náhodne zistená napr. pri ultrazvuku), prechodné neurologické poruchy (poruchy hybnosti končatín, porucha reči, porucha zraku). Pri veľkom úniku tekutiny z ciev sa môže objaviť **pokles krvného tlaku spojený so závratou**, slabosťou a pocitom na odpadnutie prípadne kolapsom.

Mechanizmus vzniku opuchov pri 1. a 2. type HAE



Čo spúšťa prejavy HAE?

Pre HAE je typické, že ochorenie prebieha v tzv. atakoch (záchvatoch), ktoré zvyknú mať typické spúšťacie faktory. **Podstatná časť opuchov vzniká spontánne.** Medzi najznámejšie spúšťacie faktory patria:

1

Mierny úraz – rozsah opuchu obvykle nezodpovedá „banalite“ úrazu

2

Vplyv mechanického tlaku (pevná obuv, opasok, nesenie bremena na ramene)

3

Chirurgický zákrok, endoskopické vyšetrenie, stomatologické ošetrovanie

4

Infekcie sprevádzané horúčkou

5

Bodnutie hmyzom

6

Stresové situácie (napr. skúškové obdobie, náročné obdobie v práci), úzkosť, strach, hnev, radosť

7

Hormóny – napr. počas menštruácie, tehotenstvo, užívanie hormonálnej antikoncepcie

8

Iné lieky – napr. **inhibitory ACE** (ale aj iné lieky na vysoký krvný tlak).

Ako sa často vyskytujú záchvaty HAE?

Ochorenie je **vysoko variabilné a správa sa nepredvídateľne.** Záchvaty môžu prísť po známom spúšťači (viď vyššie), alebo spontánne. **Nikdy nie je známy čas ďalšieho záchvatu,** a preto by mal mať pacient doma dostatok dávok liekov (injekcií) na zvládnutie minimálne 2 záchvatov. Niektorí pacienti majú záchvaty raz alebo dva krát týždenne, niektorí len pár krát za život. Rozdiely možno pozorovať aj medzi členmi jednej rodiny, a to aj napriek tomu, že majú rovnakú genetickú mutáciu vedúcu k vzniku HAE.

Špecifiká HAE v detskom veku

Prejavy HAE v detskom veku bývajú **obvykle miernejšie,** ale do dovŕšenia 18. roku života má 80 % pacientov s HAE prítomné klinické príznaky ochorenia. Počas puberty môže dôjsť v dôsledku hormonálnych zmien k zvýšeniu frekvencie záchvatov angioedémov. Polovica detí do dovŕšenia dospelosti má za sebou aspoň jeden opuch dýchacích ciest. V detskom veku sme limitovaní aj dostupnosťou niektorých liečebných možností, hoci v ostatných rokoch sa znížil vek na používanie väčšiny liekov na 2 roky života.

Vplyv HAE na kvalitu života

Hereditárny angioedém **zásadným spôsobom negatívne vplýva na kvalitu života pacienta** a jeho blízkych osôb vo všetkých oblastiach – sociálnej, pracovnej, oblasti vzdelania či voľnočasovej. Vplyvom HAE na kvalitu života sa zaoberali mnohé práce. Tie ukázali aj tieto zaujímavé fakty:

- HAE záchvaty môžu viesť **ku 20-100 dňom práceneschopnosti** či zásadných limitácií v živote v priebehu jedného roka.
- Mnoho pacientov žije **v neustálom strachu z budúceho záchvatu HAE.**
- Takmer **85 % pacient trpí strachom zo zadusenia** v dôsledku opuchu dýchacích ciest počas záchvatu.
- V skupine HAE pacientov sa v porovnaní so zdravou časťou populácie **častejšie vyskytujú rôzne psychické ťažkosti – depresie** (2x častejšie ako je priemerný výskyt v populácii), **úzkosť či iné negatívne pocity**. Až u 40 % pacientov s HAE možno zaznamenať aspoň minimálne príznaky depresie.
- Viac než polovica HAE pacientov udáva negatívny vplyv ochorenia na postup vo vzdelávaní či kariére.


Ako sa diagnostikuje HAE?

Prvé podozrenie na HAE vzniká na základe **opisu Vašich ťažkostí** – lekár sa Vás bude pýtať na podrobný priebeh Vášho ochorenia. Premyslite si odpovede na otázky:

- Ako často mávate opuchy a kde bývajú lokalizované?
- Býva postihnuté väčšinou rovnaké miesto?
- Ako opuch vyzerá a s akými inými príznakmi je spojený?
- Čím je opuch vyvolaný? Dá sa identifikovať spúšťací faktor?
- Ako dlho opuch trvá?
- Mávate nevysvetliteľné bolesti brucha?
- Mali ste niekedy opuch hrdla?
- Má niekto v rodine podobné príznaky?
- Vyskytlo sa vo Vašej rodine nevysvetliteľné alebo náhle úmrtie?
- Mávate počas opuchov prejavy žihľavky alebo iné zmeny na koži?

Lekár sa Vás bude pýtať aj na **iné Vaše ochorenia a ochorenia vyskytujúce sa v rodine**. Dôležité je vedieť, **aké lieky pravidelne užívate** – napr. lieky na vysoký tlak, hormonálne lieky v prechode alebo hormonálnu antikoncepciu.

Po podrobnom rozhovore nasleduje vyšetrenie Vášho telesného stavu. Mimo záchvatu lekár často nezistí žiadne prejavy na Vašom tele. Ak to Váš stav dovoľí, dohodnite si s lekárom vyšetrenie v období, kedy budete mať prejavy ochorenia. **Urobte si fotodokumentáciu** (napr. do mobilného telefónu) Vašich opuchov, aby ste ich mohli ukázať Vášmu lekárovi.



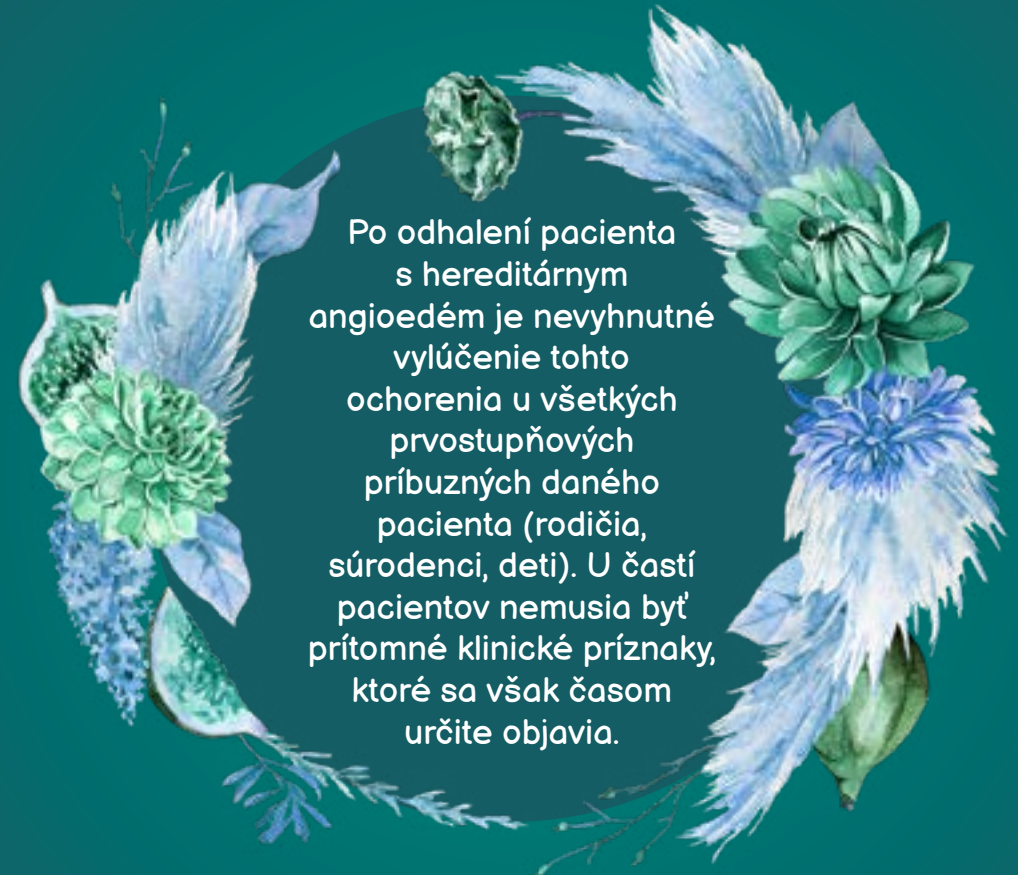
Nevyhnutnou súčasťou stanovenia diagnózy je **vyšetrenie vzorky krvi**. V krvi vyšetrujeme nasledovné parametre – C4 zložka komplementu, koncentrácia a funkcia C1-inhibítora, prípadne iné špeciálne parametre (napr. C1q zložka komplementu, funkcia zrážacieho faktora XII a i.). Ak je laboratórne vyšetrenie typické pre angioedém, pre potvrdenie diagnózy Vás lekár požiada **o druhý kontrolný odber**.

Po laboratórnom potvrdení diagnózy je potrebné vyšetrenie u klinického genetika, ktorý po odbere krvi dokáže **identifikovať príčinnú genetickú mutáciu**, ktorá sa u Vás vyskytuje a je zodpovedná za Vaše ochorenie.

Kedže ide o dedičné ochorenie, vyšetrit by sa mali nechať všetci Vaši prvostupňoví príbuzní – to znamená rodičia, súrodenci a deti. Vyšetrujú sa **všetci prvostupňoví príbuzní**, čiže aj tí, ktorí nemajú prejavy ochorenia. V prípade, že sa narodí dieťa rodičovi s hereditárnym angioedémom, je následne potrebné vylúčenie tohto ochorenia aj u dieťaťa. To sa realizuje obvykle vo veku 6 mesiacov, prípadne okolo 1. roku života.



Hereditárny angioedém – Informácie pre pacientov a ich príbuzných



Po odhalení pacienta s hereditárnym angioedémom je nevyhnutné vylúčenie tohto ochorenia u všetkých prvostupňových príbuzných daného pacienta (rodičia, súrodenci, deti). U častí pacientov nemusia byť prítomné klinické príznaky, ktoré sa však časom určite objavia.

Hereditárny angioedém – Informácie pre pacientov a ich príbuzných

Ako sa lieči HAE?

V súčasnosti je **liečba HAE vedená na základe medzinárodných odporúčaní**, ktoré sa priebežne upravujú. Podľa týchto protokolov postupujeme aj na Slovensku, pričom našim pacientom **poskytujeme starostlivosť na adekvátnej úrovni v porovnaní so zahraničím**. Rozdiely môžu byť v prípade dostupnosti niektorých liekov. Účinná a bezpečná liečba vyžaduje **pravidelné kontroly pacienta v Centre pre HAE** a jeho dobrú spoluprácu s ošetrovateľom v Centre. Ten zároveň v správach dáva aj odporúčania pre všeobecného lekára či iných špecialistov, ako postupovať v niektorých situáciách (napr. chirurgický zákrok, stomatologické ošetrovanie, pôrod a pod.).

V súčasnosti rozlišujeme 3 základné princípy liečby HAE:

1

1. Liečba akútnych záchvatov (tzv. *rescue* = záchranná liečba): slúži na liečbu akútnych záchvatov, pričom používame viaceré druhy liekov, ktoré sa majú podať čo najskôr od začiatku záchvatu. Liek si môže aplikovať buď sám pacient (podkožne), alebo mu liek vnútrožilovo podá zdravotník (všeobecný lekár, pohotovosť, záchranná lekárska služba prípadne lekár v centre pred HAE). Každý pacient musí mať množstvo záchranného lieku na zvládnutie dvoch záchvatov. Dávka niektorých liekov je rovnaká pre všetkých, iné lieky sa naopak dávajú v závislosti od hmotnosti. Ako záchrannú liečbu na Slovensku používame buď **koncentrát ľudského C1-inhibítora a rekombinantného C1-inhibítora** pre vnútrožilové podanie alebo **inhibitor bradykinínového receptora – ikatibant** – pre podkožné podanie. Pri pravidelných kontrolách v Centre pre HAE sa priebežne analyzuje frekvencia záchvatov a spotreba liečby. Tieto lieky podliehajú schváleniu revízneho lekára v zdravotných poisťovniach.

2

2. Krátkodobá prevencia pred rizikovými udalosťami či zákrokmi – slúži na zníženie rizika vzniku záchvatu pri niektorých udalostiach – napr. stomatologické vyšetrenie, endoskopické vyšetrenie tráviaceho či dýchacieho systému, chirurgické zákroky či pôrod. Na túto formu liečby sa používa prednostne **koncentrát ľudského C1-inhibítora pre vnútrožilové podanie**. Podáva sa pred zákrokom, obvykle 30 – 60 minút. Menej účinnou možnosťou je zvýšenie dávky **androgénov** alebo ich prídanie do liečby (tabletková forma liečby) 5 dní pred zákrokom s následným znížením ev. vysadením v priebehu 2 - 3 dní po zákroku. Akokoľvek, tento druh krátkodobej prevencie sa dnes neodporúča.

3

3. Dlhodobá prevencia – je určená najmä pre pacientov s vysokou frekvenciou záchvatov, výskytom opuchov hrtana či výrazným negatívnym vplyvom HAE na kvalitu života. Ide o pacientov s nedostatočnou kontrolou nad ochorením. Pri každej vizite sa u pacienta prehodnocuje, či potrebuje dlhodobú prevenciu, ktorá je obvykle celoživotná. Na dlhodobú prevenciu dnes v prvej línii používame **koncentrát ľudského C1-inhibítora pre podkožné podávanie** (aplikuje sa každé 3 – 4 dni) alebo **monoklonálnou protilátkou proti kalikreínu** (enzým, ktorý tvorí nadmerné množstvo bradykinínu) – **lanadelumab**, ktorá sa podáva raz za 2 týždne podkožne. Ako druhú líniu možno použiť **androgény**. V súčasnosti sa liečba **antifibrinolytikami** používa len veľmi zriedkavo, ale u malej časti pacientov môže byť účinná.

Aké lieky pre HAE poznáme?

Koncentrát ľudského plazmatického C1-inhibítora (skratka pdC1-INH): je liek, ktorý nemá vekové obmedzenia a používa sa na *liečbu akútnych záchvatov* ako aj *krátkodobú prevenciu* pred rizikovými zákrokmi. V zahraničí je dostupná aj forma pre dlhodobú preventívnu liečbu. Pripravuje sa **z krvnej plazmy zdravých darcov**, pričom technológia výroby zabraňuje prenosu infekčných ochorení týmito prípravkami. Všetci darcovia krvi sú pravidelne vyšetrovaní, aby sa vylúčila možnosť prenosu ochorení ako je hepatitída B alebo C, či HIV infekcia. Napriek tomu, je vhodné, aby ste pri zistení diagnózy absolvovali očkovanie proti hepatitíde B. U nás sa lieky podávajú **vnútrožilovo**. V niektorých krajinách existuje aj možnosť edukácie na podanie lieku v domácich podmienkach samotným pacientom - podobne sú u nás edukovaní pacienti s hemofíliou. Obvykle sa však aplikuje zdravotníkom (všeobecný lekár, pohotovostná služba, rýchla lekárska pomoc, špecialista, lekár v Centre). **Podkožná forma** lieku je odporúčaná ako liek v prvej línii *na dlhodobú prevenciu*, pričom liečbu si aplikuje sám pacient.

Koncentrát rekombinantného ľudského C1-inhibítora (skratka rhC1-INH): sa pripravuje špeciálnou technológiou z transgénnych králikov, pričom samičky vylučujú molekulu rekombinantného C1-INH do materského mlieka, odkiaľ sa následne liek izoluje. Používa sa **vnútrožilovo na liečbu akútnych záchvatov**, pričom dávka sa počíta na základe telesnej hmotnosti. Liek je bezpečný, rizikom môže byť alergia na králičie alergény (vylučuje sa pred začatím liečby). Táto liečba je možná od 2 rokov života.



Inhibítor bradykinínového receptora – ikatibant: ide o syntetický inhibítor bradykinínového receptora, ktorý je kľúčový pri rozvoji opuchových stavov. Liek je určený *pre liečbu akútnych záchvatov*. Firazyr pri včasnom podaní zablokuje tento receptor a zastaví rozvoj záchvatu, a preto je potrebná jeho skorá aplikácia – najlepšie v prvej hodine od začiatku záchvatu. Liek sa podáva **podkožne**, môže si ho podať pacient sám alebo jeho príbuzný. Liečba je pre pacientov od dvoch rokov života, dávka je rovnaká pre všetkých. Ak sa záchvat nezastaví, je možné podať druhú dávku v priebehu 24 hodín.

Monoklonálna protilátka proti kalikreínu – lanadelumab: ide o najmodernejšiu liečbu HAE, pričom liek je určený *pre dlhodobú prevenciu* u pacientov s ťažkou formou HAE. Podáva sa **podkožne** raz za 2 týždne. Blokádou kalikreínu efektívne znižuje tvorbu bradykinínu. Ide o liek prvej línie pre dlhodobú prevenciu. Táto moderná liečba preukázala v štúdiách výbornú účinnosť na zníženie frekvencie záchvatov, pričom až 7 z 10 pacientov ostalo bez záchvatov opuchov počas liečby. Ide o dlhodobú, ev. až celoživotnú liečbu. Proti molekule kalikreínu sa v súčasnosti vyvíjajú a skúmajú aj viaceré ďalšie molekuly, niektoré aj v tabletkovej forme (napr. berotralstat).



Atenuované (oslabené) androgény: androgény sú mužské pohlavné hormóny. Ide o synteticky pripravené látky, ktoré majú oslabený (atenuovaný) účinok na pohlavné žľazy. Sú vo forme tabletiiek. Ich hlavným účinkom zostáva zvyšovanie tvorby bielkovín v pečeni, a tým pádom aj zvýšenie tvorby vlastného C1 inhibítora. Používajú sa na dlhodobú prevenciu záchvatov ako druhá línia. Cieľom liečby je nájsť čo najnižšiu dávku s dobrým klinickým efektom a s minimom nežiaducich účinkov, ktoré sú však relatívne časté. Tento druh liečby nesmú užívať pacienti v detskom veku, ženy počas tehotenstva a dojčenia (podľa niektorých odporúčaní vo všeobecnosti ženy v plodnom období života), pacienti s rakovinou a ochorením pečene. Z najčastejších nežiaducich účinkov je potrebné spomenúť prírastok na hmotnosti, akné, zvýšenie ochlpenia, zmeny libida, poruchy menštruačného cyklu, zvýšenie pečeňových testov a poruchy tukov. Ak budete pravidelne užívať atenuované androgény, každých 6 mesiacov bude Váš lekár kontrolovať Vaše pečeňové testy, krvný obraz, tuky v krvi a pošle Vás na ultrazvuk pečene.

Antifibrinolytiká (napr. kyselina tranexámová) sú lieky, ktoré sa v prvom rade používajú na zvládnutie nadmerného alebo nežiadúceho krvácania. Sú vo forme tabletiiek. V porovnaní s inými liekmi sú v liečbe HAE relatívne málo účinné, hoci existuje malá skupina pacientov, u ktorých môžu mať celkom uspokojujúv klinický efekt. Pred ich pravidelným užívaním je vhodné vylúčenie vrodenej náchylnosti na zvýšenú krvnú zrážanlivosť. Počas ich užívania sa raz ročne kontrolujú pečeňové a obličkové funkcie, hladina tzv. svalových enzýmov a je potrebné sledovať vnútroočný tlak. Z nežiadúcich účinkov sa najčastejšie vyskytujú bolesti brucha alebo ťažoba v bruchu, bolesti svalov. V súčasnosti tieto lieky nie sú na Slovensku registrované a *podľa medzinárodných odporúčaní sa od ich použitia postupne ustupuje.*

Čerstvá mrazená plazma – je krajným riešením pre zvládnutie akútnych záchvatov pri nedostupnosti iných foriem liečby. Obsahuje C1-inhibítora, ktorý môže zmierniť prejavy opuchu. Obsah C1-INH je však nízky v tejto forme prípravku.



Liečba HAE musí byť nielen účinná ale aj bezpečná, najmä ak ide o dlhodobú preventívnu liečbu. Tieto vlastnosti spĺňajú predovšetkým moderné liečebné metódy.

Kedy myslieť na HAE?

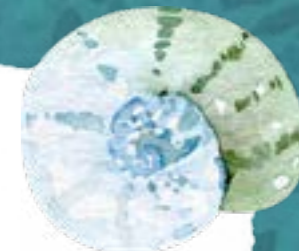
Navštívte lekára ak máte niektorý z nasledovných príznakov:

- mávate opakované opuchy na koži, ktoré nesvrbia, sú bledé, nespájajú sa so žihľavkou a bývajú vyprovokované napr. úderom, tlakom predmetov alebo oblečenia a obvykle trvajú niekoľko dní.
- mávate zjavné opuchy na tvári, ktoré výrazne menia Váš vzhľad
- mávate opuchy v oblasti pohlavných orgánov alebo na končatinách, najmä nesymetrické
- mávate opakovane inak nevysvetliteľné bolesti brucha spojené s vracaním, napínaním na vracanie, nechutenstvom, zastavením odchodu vetrov a stolice trvajúce niekoľko dní.
- náhodne Vám zistili tekutinu v dutine brušnej alebo v pohrudničnej dutine, pre ktorú neexistuje iné vysvetlenie
- prekonalí ste opuch hrdla
- mávate pocit cudzieho telesa v hrdle, niekedy sa vám ťažko prehĺta a príčina sa nezistila,
- mali ste opuchovú reakciu po stomatologickom ošetrovaní alebo po endoskopickom vyšetrení a bola vylúčená lieková alergia napr. na podané anestetikum.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, je potrebné sa objednať u **spádového imunoalergológa**, ktorý zrealizuje základné klinické a laboratórne vyšetrenia. Ak na základe týchto vyšetrení potvrdí podozrenie na hereditárny angioedém, pacienta následne odošle do jedného z Centier pre hereditárny angioedém.



HAE v špeciálnych situáciách



Cieľom liečby pacienta s hereditárnym angioedémom je, aby mohol **viest plnohodnotný a aktívny život, bez výraznejších obmedzení**. Keďže však ide o ochorenie, ktoré v určitých situáciách môže mať závažný priebeh a dôsledky, je nutné túto skutočnosť vziať na zreteľ a byť na tieto situácie pripravený.

O svojom ochorení musíte byť dôkladne informovaný a vždy upozorniť každého lekára, že trpíte hereditárnym angioedémom. Pre prípad, že by ste sa stali účastníkom nehody, je potrebné nosiť pri svojich dokladoch (napr. spolu s kartičkou zdravotného poistenia) identifikačnú kartičku pacienta s HAE s Vašou diagnózou a kontaktnými údajmi. O Vašom ochorení by mal byť informovaný (a schopný poskytnúť základné údaje) aj rodinný príslušník alebo blízka osoba, ktorých máte uvedených v svojom mobilnom telefóne pod skratkou ICE (*in case of emergency*). Vždy dbajte na to, aby ste mali k dispozícii liečbu na zvládnutie dvoch atakov, t.j. aj pri cestovaní, v práci, v škole a pod.



Existujú situácie, ktorým budete vystavení pravidelne – napr. stomatologické ošetrovanie, alebo ktoré musíte absolvovať z iného dôvodu (napr. endoskopické vyšetrenie, operácia). Vždy informujte svojho ošetrojúceho lekára v Centre pre HAE o plánovanom zákroku, aby mohol zabezpečiť liečebný režim, ktorý zabráni vzniku ataku. Ide predovšetkým o:

- *stomatologické ošetrenia*
- *tonzilektómia (odstránenie krčných mandlí)*
- *operačné výkony na hlave a krku*
- *endoskopické vyšetrenie tráviaceho traktu (gastroskopia, enteroskopia, kolonoskopia) alebo priedušiek (bronchoskopia)*
- *operačné výkony, pri ktorých budete v celkovej anestéze*

V závislosti od toho, o aký výkon pôjde, Váš lekár zvolí krátkodobú liečbu atenuovaným androgénom alebo Vám pred výkonom aplikuje liek s obsahom C1 inhibítora. Napriek tomu musíte mať pripravené lieky na zvládnutie akútneho ataku. Ak sa lekár rozhodne pre profylaxiu atenuovaným androgénom, myslíte na to, že táto liečba sa musí začať 5 dní pred plánovaným výkonom.

Nezabúdajte, že aj Vy môžete prekonať akútny zápal „slepeho čreva“, zápal žlčníka, gynekologickú komplikáciu – napr. prasknutie cysty vaječníka. Preto, ak Váš brušný atak neustupuje po liečbe, ktorá Vám väčšinou pomáha, nikdy neváhajte vyhľadať lekára, aby Vás vyšetřil a stanovil správnu diagnózu.

Špecifickou situáciou je **tehotenstvo**. Vplyv tehotenstva na hereditárny angioedém je veľmi individuálny. Niektoré ženy nezaznamenajú žiadnu zmenu, niektoré majú záchvaty častejšie, niektoré majú záchvatov menej. Ak trpíte tretím typom HAE, tehotenstvo môže priebeh Vášho ochorenia zhoršiť. Ak užívate atenuované androgény a plánujete otehotnieť, informujte o tom svojho lekára a lieky vysadte aspoň mesiac pred plánovaným počatím. V užívaní kyseliny tranexámovej môžete v tehotenstve pokračovať. Ikatibant a rekombinantný C1-INH sa v tehotenstve nepodávajú. Liekom prvej voľby na zvládnutie atakov, avšak i na krátkodobú profylaxiu, je pdC1-INH.

Prírodný vaginálny pôrod, napriek tomu, že ide o druh mechanickej traumy, nebýva spúšťačom atakov angioedému a väčšinou nevyžaduje prípravu zo strany HAE. Ak však trpíte častými atakmi a Vaše ochorenie nie je pod kontrolou, možno pred pôrodom aplikovať pdC1-INH. V každom prípade musí byť priamo na pôrodnej sále k dispozícii aspoň jedna dávka pdC1-INH. V prípade, že je nutné vykonať cisársky rez, je potrebné preventívne podanie koncentráту ľudského C1 inhibítora.



Aké lieky nesmú pacienti s HAE užívať?

Pacienti s hereditárnym angioedémom by nemali byť liečení **ACE inhibítormi, hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou estrogény a hormonálnou substitučnou liečbou**. Podanie aktivátorov plazminogénu predstavuje riziko, avšak prínos z ich podania je vyšší (sú to lieky, ktoré sa používajú pri akútnom infarkte myokardu alebo náhlej cievnej mozgovej príhode).

Pár poznámok na záver:

- Hereditárny angioedém je vrodené celoživotné ochorenie.
- Dnes existujú efektívne nástroje liečby, ktoré dokážu dostať pod kontrolu ochorenie u absolútnej väčšiny pacientov.
- Pre správnu liečbu je potrebné pravidelné sledovanie u špecialistu – klinického imunoalergológa, pričom každý pacient by mal byť pravidelne vyšetrený v Centre pre hereditárny angioedém.
- Každý pacient si má viesť denník záchvatov a podávania záchranej liečby.
- Pri pravidelných kontrolách sa hodnotí predchádzajúce obdobie, stupeň dosiahnutej kontroly nad ochorením a prehodnocuje sa potreba dlhodobej preventívnej liečby. V prípade niektorých liekov je potrebné realizovať pravidelnú kontrolu laboratórnych parametrov či niektoré klinické vyšetrenie (očné, sono pečene a pod.).
- Na Slovensku sú dostupné moderné nástroje liečby HAE, pričom všetky podliehajú schváleniu revízneho lekára danej zdravotnej poisťovne.

Centrá pre hereditárny angioedém na Slovensku

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI
*Centrum pre hereditárny angioedém
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Klinika pneumológie a ftiziológie JLF UK a UNM*
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin

Tel: 043-4203 305 (Po-Pi)
043-4203 684 (Ut, Št)
Email: imunoalergocentrum@gmail.com

MUDr. Katarína Hrubíšková
*Centrum pre hereditárny angioedém
V. interná klinika LF UK a UNB
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov*
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Tel: 02-48234 180
Email: katarina.hrubiskova@ru.unb.sk



Hereditárny angioedém

informácie pre pacientov
a ich príbuzných



*prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI
MUDr. Katarína Hrubíšková*

