

Особености в протичането, диагностиката и лечението на медикаментозно индуцирания ангиоедем и на ангиоедема при жени

Светлан Дерменджиев¹, Атанаска Тодорова¹, Тихомир Дерменджиев¹,
Петя Делева¹, Радостина Симеонова²

¹ Медицински Университет – Пловдив
² Медицински Център „Раредис“ – Пловдив

Characteristics of diagnosis, treatment and course of medication induced angioedema and angioedema in women

Svetlan Dermendzhiev¹, Atanaska Todorova¹, Tihomir Dermendzhiev¹,
Petya Deleva¹, Radostina Simeonova²

¹ Medical University of Plovdiv
² Medical Center „Raredis“ – Plovdiv

Резюме:

През последните години значително нарасна броят на прилаганите лекарства и съответно на тези, които отключват директно или непряко са свързани с развитието на ангиоедем. От докладваните до момента случаи ще разгледаме тези, които са свързани с употребата на нестероидни противовъзпалителни средства, инхибиторите на ангиотензин конвертираща ензим, ангиотензин 2-рецепторни агонисти, антибиотици и естрогенови препарати.

При жените с наследствен ангиоедем заболяването се отличава с по-тежко протичане, което според някои автори се дължи на влошаване от периодите на хормонални промени в организма – пубертет, бременност, менструация. Според други, това влошаване се наблюдава и при добавяне на женски полови хормони в рамките на хормонозаместителна терапия или като метод за контрацепция.

Ключови думи: медикаментозно индуциран ангиоедем, наследствен ангиоедем при жени

Abstract:

The number of new medications applied in practice has been growing along with the number of those that can directly or indirectly cause angioedema. From all the reported cases we will review only those related to the use of non-steroidal antiinflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor agonists, antibiotics and estrogen medications.

Women with HAE have more severe course of the disease which according to some authors is due to periods of hormonal changes in organism – puberty, pregnancy, menstruation. Others reckon that this severity of symptoms is related to hormonal therapy as a method of substitution of female hormones or contraception.

Keywords: medication induced angioedema, hereditary angioedema in women

Кореспонденция :

Доц. г-р Светлан Дерменджиев, гм
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Correspondence :

Assoc. Prof. Svetlan Dermendzhiev, MD, PhD
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Въведение

През последните години значително нарасна броят на прилаганите лекарства и съответно на тези, отключващи ангиоедем. До момента, фармакологичните групи, за които ангиоедемът се явява нежелан ефект и след употреба на медикаменти от които в литературата са регистрирани случаи на оток, могат в обобщен вид да бъдат изброени както следва: нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин 2-рецепторни агонисти, антибиотици, йод-съдържащи контрастни вещества за образна диагностика, инхибитори на протонната помпа, статини, наркотични и ненаркотични аналгетици, анестетици, фибринолитични агенти, естрогени, диуретици, блокери на калциевите канали, бета блокери, антитромбоцитни лекарствени продукти, психотропни медикаменти (блокатори на обратното захващане на серотонина) [1-2].

Известни са няколко проучвания, които показват връзка с женския пол и тежестта на изява на заболяването. Според някои автори се касае за влошаване, свързано с периоди на хормонални промени в организма – пубертет, бременност, менструация, а според други това влошаване се наблюдава когато се добавят женски полови хормони в рамките на хормонозаместителна терапия или като метод за контрацепция. Work и сътр. установяват, че таква влошаване на заболяването е отбелязано при над 63% от жените взимащи контрацептиви [3-4].

Особености в протичането на наследствения ангиоедем при жени

Когато един лекар се грижи за жена с наследствен ангиоедем (НАЕ), трябва да се вземат предвид няколко важни въпроса – дали и какъв тип контрацепция да се избере, как да се води бременността и раждането, какво лечение и каква профилактика да се провежда, така че да не се развият нежелани ефекти. В този смисъл изборът на да-назол е неуместен предвид регистрираните отрицателни ефекти при женския пол.

Авторите на проучването, което ще цитираме са провели ретроспективно изследване на качеството на живот при 150 жени от 8 страни с диагноза НАЕ – Унгария (32%), Германия (19%), Дания (10%), Франция (10%), Испания (10%), Норвегия (8%), Англия (6%) и Швейцария (5%). Средната възраст на навлизане в пубертета е била 13.5 г. (9-17 г.), 44 жени са влезли в менопауза на възраст от 48.5 г. (37-56 г.), 107 жени са имали 227 бременности. Резултатите от проучването показват, че пубертетът влошава заболяването при 62%. Атаките са били предизвикани от мензиса при 35% и от овулацията при 14% от проучения контингент. По време на бременността атаките са били

повече при 38%, по-малко при 30% и без промяна при 32% от жените. За повечето от тях, при всяка следваща бременност са били установени същите симптоми, при 12% е предприето секцио. Комбинираната орална контрацепция влошава протичането на заболяването при 80% от жените, докато прогестероновите таблетки са го подобрили в 64% от случаите. Интраутеринните пещери са добре поносими в 83% от жените. При 55% от тях не се наблюдава влошаване на симптомите след менопаузата, а при 32% таква влошаване е настъпило. Само при 13% е регистрирано подобрене на симптомите. Нито фертилността, нито честотата на спонтанните аборти обаче са показали по-голяма честота от тази на останалото население [5-6].

Лечебни схеми при жени с НАЕ-С1-INH по време на бременност

Изборът на медикамент, както и дозирането му не се различават от тази преди бременността. Въпреки това употребата на някои препарати следва да бъде ограничена. При избора на препарат е показан индивидуалния подход:

- rdhC1INH – показва безопасност и ефективност при лечение по време на бременност и лактация, както за овладяване на остри атаки, така и за профилактика, въпреки че не са провеждани контролирани проучвания при бременни.
- Антифибринолитици – транексамовата киселина (ТА) преминава плацентарната бариера, но не са описани мутагенни и вредни ефекти върху плода [7]. Тератогенен ефект не е описван дори при опитни животни. Обикновено лечението се провежда през втория триместър на бременността, понася се добре от пациентките и няма отрицателни ефекти върху роговия процес [8-9].
- Андрогени – контраиндицирани са за употреба по време на бременност и особено по време на първия триместър. Те преминават плацентарната бариера и могат за засият мъжкия вид на вторичните полови белези у женски плод [10-11]. Експозицията на тестостерон по време на бременността може да предизвика плацентарна недостатъчност чрез намаляване експресията и функционирането на транспортната система А, което може да стане причина за фетална ретардация [12-13].
- Вирус инактивирана прясно замразена плазма (vIFFP) – показана е, когато са налице противопоказания за приложението на антифибринолитици или няма наличен получен от плазма С1-INH (rdhC1INH). По принцип, особено за краткосрочната профилактика като средство на избор се препоръчва rdhC1INH, но при липса може да се предпочете и венозната инфузия на прясно замразена плазма

ма. Този подход се препоръчва при хирургичен последващ аборт или такъв по медицински показания [14-15]. При бременни, които са с доказан наследствен ангиоедем, е препоръчително родоразрешение в болнични заведения. В болнични условия е възможно провеждането на спешни мероприятия при нужда и не се налага профилактика с rdhC1INH преди раждането, но трябва да има готовност за евентуалното му използване.

Краткосрочна профилактика се препоръчва при тези бременни, при които е имало много и тежки атаки през последния триместър или при налични данни от анамнезата за поява на генитален оток при механична травма. Пациентките се поставят под наблюдение за 72 ч. Ако са налице данни за значителен перинеален оток или други усложнения, след раждането се прави профилактика с rdhC1INH .

При необходимост от провеждане на оперативно родоразрешение, поради кумулативния риск натрупан от механичната травма от ендотрахеалната интубация и разрушаването на тъкани, анестезията и стреса, се препоръчва провеждане на краткосрочна профилактика с rdhC1INH . За предпочитане е епидуралната анестезия заради избягването на трахеалната травма [16-17]:

- Антагонисти на брадикининовия V2 -рецептор (icatibant) – не са изследвани като ефекти по време на бременност и лактация [18].
- Каликреиновите антагонисти (ecallantide) – също не са изследвани при бременни и кърмачки, поради което засега не се препоръчват [19].
- Рекомбинантен човешки C1-INH (rhC1INH) – също не е проучван при това физиологично състояние на жената.

Проследяването на жените в постпарталния период не е по-различно от това при небременни жени с HAE .

Планиране на бременността при жени с HAE

При лечение с антифибринолитични агенти на жената следва да се обясни, че терапията трябва да се спре преди концепцията. Това са препарати с бърза бъбречна елиминация (2-8 ч. полуживот). Що се отнася до транексамовата киселина, счита се, че спирането ѝ за няколко дни преди концепцията е достатъчно [20-21]. Приема се, че андрогените трябва да се спрат поне два месеца преди опитите за зачеване, като средният полуживот на даназола е 9.44 ± 2.74 ч. Ако се окаже, че бременната жена е приемала андрогени по време на зачеването, тя трябва да бъде информирана за риска от аномалии в сексуалната диференциация на плода. Ecallantide, icatibant acetate и rhC1INH не са изследвани по време на бременност и следователно е редно да се избягват и по време на концепцията, въпреки че техният полуживот е кратък. Счита се, че пациентите трябва да

спрат да ги приемат поне една седмица преди концепцията.

Проследяване на жени по време на лактация

Приема се, че по време на лактация може да се увеличи риска от получаване на отоци, особено при пациентки които имат по-често абдоминални такива, вероятно поради връзката между пролактиновите нива и коремните отоци [22]. rdhC1INH е средство на избор както за краткосрочна, така и за дългосрочна профилактика по време на лактация. Поради факта, че транексамовата киселина се екскретира чрез млякото, като нейната концентрация там е около 1% от тази в кръвта на майката, употребата ѝ не се препоръчва [23].

Контрацепция

При 60-80% от жените, които приемат орални контрацептиви, съдържащи естрогени, е регистрирано зачестяване и утежняване на атаките [3]. Установено е, че при прием на естрогени се увеличават нивата на Factor XII, prekallikrein, kallikrein и kinin, а нивата на C1-INH намаляват [24]. Няма данни по които да се съди, че е разумно да се предпочетат вагинални или трансдермални хормон-съдържащи контрацептиви пред оралните такива. Таблетки само с прогестини обаче в 64.3% от пациентките с HAE са довели даже до подобрение в състоянието им. Тези препарати съдържат деривати на $\text{normethyltestosterone}$, които се приемат за леки андрогени. По тази причина те могат да проявят известен антигонаготропен ефект при някои пациентки. При около 30% от жените се стига до образуване на функционални кисти, които могат да предизвикат лека хиперестрогенемия. С това се обяснява частичния ефект при тези пациентки.

Chlormadinone acetate е най-широко употребявания препарат с антигонаготропна активност, който е бил прилаган при жени с HAE със задоволителни резултати, също това важи и за $\text{nomegestrol acetate}$ [25]. Интраутеринните средства са добре понасяни при 83.3% от жените, дори не се налага профилактика преди поставянето им. Теоретично излъчващите прогестерон вътрематочни пещери (Mirena) следва да бъдат предпочитани пред тези освобождаващи естрогени, предвид вероятността от влошаване на атаките от тях [6].

Спешната посткоитална контрацепция е друг дискуссионен проблем. Изцяло прогестиновите таблетки са за предпочитане пред съдържащите естроген или комбинирани такива. Поставянето на соррег-Т до 5 дни след половия контакт се понася добре от жените [26]. Барьерните методи за контрацепция като кондоми, пiana и други не са показали досега някаква непоносимост.

Менструация

Пубертетът влошава честотата и тежестта на атаките при 56.7% от жените. Мензисът и овулацията по отделно са показали при съответно 35.3% и 14% от жените влошаване на оплакванията. Поставянето на диагнозата обикновено се прави чрез ехография, на която следва да се изключи асцит или оток на чревната стена. Ядреномагнитен резонанс се прави, ако е необходимо. В диференциалнодиагностичен план се обсъжда ендометриоза, особено ако е налице и диспареуния. В тези случаи терапията със специфични средства за заболяването обикновено довежда до подобрение на състоянието [6].

Менопауза

Проучването PREHAЕAT показва, че при 13% от изследваните в менопауза жени, заболяването се подобрява, а при 32% се влошава [6]. Не се препоръчва провеждането на естроген-заместваща терапия при тези жени, като има и един случай на първа атака след започване на такова лечение в менопаузата [27]. Вероятният патогенетичен механизъм за влошаване на състоянието при естроген-заместващата терапия е намаляването на ангиотензин конвертиращия ензим, който участва в катаболизма на брадикинина. От друга страна естрогенът води до увеличаване на нивата на Factor XII, prekallikrein и bradykinin [28].

Приложението на фитоестрогени за овладяване на „топли вълни“ не е оценявано при жени с наследствен ангиоедем, но имайки предвид това, че имат естроген-подобни ефекти, вероятно употребата им няма да е препоръчителна, за разлика от прогестерона и прогестините. Те са с доказан ефект при „топли вълни“ и противопоказаня за употребата им при тези пациентки няма. Нехормонални алтернативи като инхибитори на обратното захващане на серотонина или такива на серотонин-норепинефрин и клонидин могат да се използват за повлияване на резистентни вълни и тежко безсъние [29].

Рак на гърдата

Микрозомалният цитохром P450 ароматаза (CYP 19) може да превръща някои андрогени в естрогени. Няма данни обаче, че даназол и станозолол могат да бъдат ароматизирани. При терапия с даназол не се установява или се открива леко потискане на активността на ароматазата в ендометриална тъкан [30]. Поради противоречивите ефекти на андрогените, при пациентки, които едновременно имат и НАЕ, и рак на гърдата, се препоръчва тази терапия да не е на първа линия. Антиестрогените обаче притежават и някои агонистични ефекти върху естрогеновите рецептори особено в черния дроб, като в скорошната публикация са посочени като причина за влошаване на

атаките от отоци и намаляване на нивата на C1-INH при пациентки с НАЕ [31].

Рак на ендометриума

В повечето от случаите ендометриалният рак е естроген-зависим. Прегестогени и прогестини не са контраиндицирани, в това число и даназол.

Цервикален карцином

Този тип карцином не е естроген-зависим, поради което употребата на андрогени за профилактика на ангиоедма не е противопоказна, което важи и за аденокарцинома на канала.

Инфертилитет

Прилагането на атенюирани андрогени намалява фертилността при мъже с НАЕ. Установено е, че може да се стигне до сексуална дисфункция и временен инфертилитет (обратима ологоспермия и тестикуларна атрофия) след продължителната употреба на тези средства с цел лечение във високи дози. За съжаление обаче изследвания за фертилитета на жени, подложени на тази терапия, към момента липсват. Все пак едно от големите мултицентрови проучвания проведени до сега- PREHAЕAT не установява проблеми с фертилността на жените с наследствен ангиоедем отнесени към общата популация.

Антифибринолитичите не влияят на подвижността на сперматозоидите и следователно не би следвало да имат отрицателни ефекти върху фертилитета. Оплодителните манипулации обаче могат да се окажат затруднени при жените с НАЕ. При салпингографията е необходима профилактика с rdhC1INH (атенюирани андрогени, антифибринолитичи или vifFP, ако rdhC1INH не е наличен). При овариалната стимулация, поради аплицирането инжекционно на фоликулостимулиращ хормон и съответно повишаване на нивото на ендогенните естрогени, е възможно повишаването на честотата и тежестта на пристъпите. В такива случаи може да се наложи профилактика с rdhC1INH. При необходимост от прилагане на ин витро оплождане, поради факта, че може да се стигне до хиперстимулация, мероприятията трябва да се провеждат по време на спонтанните цикли и преди аспирацията на ооцита да се направи профилактика с rdhC1INH, както и да се избягват антифибрино-литичите [32-33].

Терапия при НАЕ, асоцииран с дефект на FXII или идиопатичен (U-NAE / FXII-NAE)

Тези пациенти обикновено не отговарят на терапията с кортикостероиди и антихистамини. Предвид патофизиологията на проблема, вероятните терапевтични

схеми би трябвало да включват С1-INH агенти, icatibant, ecallantide, progesterone, danazol и транексамова киселина. До момента обаче няма публикувани контролирани проучвания, които да показват резултати от приложението на тези препарати.

Лечебният алгоритъм може да бъде построен и на патогенетичен принцип, както предлага авторския колектив на испанската група по брадикинин-медиран ангиоедем (SGBA) на T. Caballero и сътр. Експертите представят схематично в табличен вид (Таблица 1) видовете ангиоедем, които може да се обяснят с този патогенетичен механизъм и съответно предлагат терапевтична схема за всеки един от подтипозите според вероятния лечебен фактор с най-добър ефект [34].

Таблица 1. Класификация на брадикинин медирания ангиоедем [34]

Индуциран от брадикинин ангиоедем	със С1 – инхибиторен дефицит	наследствен	Тип 1
			Тип 2
	Придобит ангиоедем		
	С нормални стойности на С1 инхибитора	Наследствен тип 3 ангиоедем	С мутация на фактор 12
Без мутация на фактор 12			
Ангиоедем асоцииран с ACE – инхибитори			

Схематично представяме схемите и препаратите за лечение на НАЕ при възрастни и деца с препоръчителните дози на Таблица 2 [34].

Таблица 2. Продължителна профилактика, дози и лекарства при деца и възрастни с брадикинин-медиран ангиоедем

Фармакологична група	медикамент	Дози при възрастни	Дози при деца
Атенолирни андрогени	даназол	Индукционно: 400 мг/24ч. Поддържащо: 100 мг/48-72 ч.	2,5 мг/kg/дн.
	станозолол	Индукционно: 6-12 мг/дн. Поддържащо: 2мг/72 ч.	
	оксандролон	0.1 мг/kg	
антифибринолитици	ЕАСА	1г/6-8 ч.	0,17-0,43 г/kg/дн
	Тренаксемова киселина	1000-1500 U 1-3 пъти седмично	20-40 U/kg/ 1-3 пъти седмично
С1 – инх. субституция	Pdh C1INH		

Медикаментозно-индуциран НАЕ. ACEI-асоцииран НАЕ

Първият случай на индуциран от инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) ангиоедем е описан през 1980 г. след прием на каптоприл [35]. В началото се е считало, че това е рядък страничен ефект [36], но напоследък се появиха изследвания, които сочат, че около

30% от случаите на ангиоедем се дължат на приема на ACEI [37]. За разлика от алергичния ангиоедем, за който се счита, че е медиран от дегрануацията на мастоцитите и освобождаване на хистамин, при предизвикания от ACEI, като основна причина се сочи освобождаването на брадикинин и субстанция P, понеже тези молекули нормално се метаболизират от ACEI. В следствие на свързването на брадикинина и субстанция P с техните вазоактивни рецептори се стига до вазодилатация, повишена съдова пропускливост и натрупване на интерстициална течност. Блокирането на ACE се случва при всички пациенти лекувани с ACEI, но само при една малка част от тях се развива ангиоедем. Този феномен се обяснява вероятно и с ролята на други медиатори. Брадикининът се разрушава основно от ACE, но когато той е потиснат се включват активно групи пептидази като neutral endopeptidase (NEP-24.11), aminopeptidase P (APP) и kininase 1 (carboxypeptidase N). В едно голямо проучване е установено, че и нивата на кининаза 1 са намалени при пациенти с ACEI-ангиоедем [38].

Активният метаболит от разграждането на брадикинина е des-Arg9-bradykinin, който се инактивира основно от аминопептидаза P (APP) и dipeptidyl peptidase IV, като почти половината от пациентите с ACEI-индуциран ангиоедем имат дефект в този серумен ензим [39]. Наскоро е открит и полиморфизъм в гена XPNPEP2, който кодира APP. Понеже този ген е X-свързан, с това се обяснява по-голямата честота на ангиоедема при жени, лекувани с ACEI [40-41]. Под действие на брадикинина от сетивните нерви се освобождава субстанция P за която е доказано, че при животните предизвиква ларингеален оток. Чрез свързването си с NK1 receptor води до увеличаване на съдовата пропускливост. Това става и при директното свързване на брадикинина с B2 рецептора [42].

Диагнозата на ACEI-ангиоедем се поставя обикновено по метода на изключването. Като причини за отока следва да се изключат алергични или неалергични реакции предизвикани от антигени – храни, токсини и други, няма доказан С1INH-дефицит или инфекция и разбира се – да се има предвид факта, че дори след години терапия с ACEI без поява на отоци, не е изключено такива да се появят при някои предразположени индивиди. Имайки предвид факта, че пациентите приемат ACEI с цел да лекуват хипертонията си и това е една от предпочитаните фармакологични групи, се налага да се препоръча замяната им с друга група антихипертензивни средства. Счита се, че при ангиотезин рецепторните блокери (ARB) механизма на действие е различен и те не водят до натрупване на брадикинин, но има проучвания, които и за тях посочват такава вероятност от около 0.1% [43]. Около 8% от пациентите, които са показали чувствителност към ACEI

и са проявили ангиоедем, могат да развият такъв и при терапия с ARB. Поради тази причина те не винаги се разглеждат като алтернатива на лечението с ACEI [44]. На фармацевтичния пазар от скоро се появи и директен ренинов инхибитор, за който се считаше, че не би трябвало да засяга метаболизма на брадикинина. Последвалите изследвания върху фармакокинетиката му обаче изтъкнаха вероятността и той да води до едем и нарушение на бъбречната функция [45].

Особености в клиничната картина и протичане на ACEI-индуцирания НАЕ

Обикновено се получават отоци по лицето и шията, като по правило няма уртикария. Отокът се формира за около 4-6 ч. и се резорбира за около 24-48 ч. В 105 от случаите може да се получи и обструкция на дихателните пътища [37,46], като разпределението на отоците в различни части на тялото е представено според два от авторските колективи на Таблица 3.

Таблица 3. Разпространение на отоците в различни анатомични области при ACEI-асоцирания ангиоедем [37,46]

	Venerji et al. 2008 (n=220)	Grant et al,2007 (n=228)
Устни	70%	54%
Език	52%	Предна част на език – 40% Основа на език-11%
Ларинкс	59%	Ларинкс – 4% Супраглотис – 12% Фаринкс – 9%
Бузи	20%	Няма данни
Периорбитално	10%	Няма данни
Ръце	0%	<1%
Гениталии	0%	<1%

Понякога ангиоедемът може да обхване корема. За него следва да се мисли при епизодична абдоминална болка у пациенти лекувани с ACEI. Най-много информация за възможността ACEI да играят роля като провокатори на ангиоедем са получени от OStAVE проучването, което в рамките на 6 месеца проследява резултатите от лечението с enalapril [47]. Установената честота на ангиоедема е 0.68%, но кумулативният риск вероятно е по-висок предвид на факта, че много пациенти приемат дълги години тази терапия. В повечето случаи все пак едемът се проявява още през първата седмица от приема на медикамента. Напоследък обаче се появиха повече съобщения, в които се твърди, че вероятността за поява на отоци е по-голяма след няколко месечна терапия или такава продължила с години [35,48]. Сега се обсъжда като средна експозицията между 12 и 14 месеца, за да се провокира изява на атака, поради което забавяне понякога е трудно да се направи връзка между двете събития. Не е възможно да се прогнозира при кой приемащ ACEI пациент може да се предизвика ангиоедем. Въпреки това като предиктори могат

да служат следните данни и рискови фактори – анамнеза за предишни отоци, африкански произход, пушене, напреднала възраст, женски пол. Има един описан засега фактор, който да намалява риска от оток – наличие на диабет. В някои проучвания са посочени и други медикаменти, които могат да повишат риска от поява на оток в комбинация с ACEI – нестероидни противовоспалителни средства, аспирин и имunosупресори [49].

Интересен диагностичен проблем представлява абдоминалната форма на оток, която е асоциирана с приема на ACEI. Такава локализация принципно се среща рядко. В проучването, което цитираме са проследени 27 случая, 82% са при жени. Средната възраст на пациентите 49.5 ± 12.2 г. (29-77 г.). Средна възраст е 46.7 ± 11.7 г. при жените и 57 ± 13 г. при мъжете. В 54% от случаите пациентът стига до спешното отделение в рамките на 72 ч. (41.1 ± 17.4) от началото на лечението с ACEI, а в 8 случая в рамките между 2 седмици и 18 месеца. В 10 от случаите пациентите са били на тази терапия от 2-9 години. При приема на пациентите всички са имали коремна болка, 24 (86%) повръщане, 14 (50%) диария и 20 (71%) асцит. Лабораторните резултати се оказват неспецифични – 44% са имали левкоцитоза, а C1-INH е измерен при 18 пациента и стойностите му са били нормални. В това проучване се оказва, че симптоми на оток могат да бъдат предизвикани и от пациенти, приемащи ангиотензин рецепторни блокери (ARB), въпреки че вероятността е 1/3 от тези които преминават от ACEI на ARB. При спиране на медикамента обикновено симптомите търпят бързо обратно развитие в рамките на 48 ч. Имайки предвид обстоятелството, че повече от 40 милиона пациенти се лекуват с тази група препарати, познаването на тази изява на заболяването е много важна както от терапевтична, така и от икономическа гледна точка [50].

Бета лактамните антибиотици често се асоциират с ангиоедем и кожни реакции почти в 50% от случаите, като отокът може да бъде и животозастрашаващ. Iwamoto и съавт. презентират едно проучване на национално ниво за НАЕ, проведено чрез използване на въпросници през 2009 [51]. Индуцирания от медикаменти ангиоедем може да бъде разделен на три категории в зависимост от предизвикващия механизъм:

- IgE медирувани – характеризира се с почти моментални алергични реакции, които се получават при прием на бета-лактамени антибиотици, йод-съдържащи контрастни вещества за образна диагностика, невромускулни блокери, пирозолони и квинолони.
- Инхибиране на циклооксигеназата и свръхпродукция на цистеинил левкотриени – този механизъм е характерен за нестероидните противовоспалителни средства и аспирин.

• На базата на инхибиране на деграцията на брадикинина – при провокирания от ACEI ангиоедем и понеже се разграничава трудно от IgE-медиацията, като диференциално диагностичен белег може да се използва критерият наличие или липса на уртикария.

В Таблица 4 са показани известните лекарства предизвикващи ангиоедем без уртикария, както и вероятният им механизъм на действие.

Таблица 4. Предизвикан от лекарства ангиоедем без уртикария [52]

Фармакологични ефекти	Медикамент	Механизъм на ангиоедема
ACE – инхибитори	Captopril, Enalapril, Lisinopril	Инхибиране на кининовата деградиация
Ангиотензин тип II рецепторни антагонисти НСПВС	Candesartan, Varsatan, Losartan, Olmesartan Aspirin, Diclofenac, Ibuprofen	Непознат Интерференция на метаболизма на арахидоновата к-на
Фибринолитичи	Streptokinase	Усилена продукция на брадикинини
естрогени	Комбинирани контрацептиви	Дефицит на C1 – инх?

Zingale и съавт. проследяват 776 пациента в рамките на 11 години с прояви на ангиоедем без уртикария, които са се обърнали към болнично заведение. Сред прегледаните се установява следната корелация – 16% са предизвикани от външен агент като медикамент, ухапване или храна, 11% се дължи на лечение с ACEI, 7% са асоциирани с аутоимунно заболяване или инфекция, в 25% от изследваните лица отокът е причинен от C1 inhibitor дефицит, а 41% от случаите остават с неуточнена етиология [53]. Няколко клинични проучвания посочват и други медикаменти като вероятни отключващи ангиоедема фактори – metoprolol, антагонисти на калциевите канали, amiodarone, risperidone и paroxetine [54-58].

Индуциран от нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID) ангиоедем

Stevenson и съавт. обособяват шест различни категории пациенти посочени в Таблица 5 [59]. Ангиоедемът, предизвикан от прием на NSAID, не е IgE-медиан и следователно е псевдоалергичен. Счита се, че NSAID могат да реагират като кофактори на хранителни алергени и да задълбочат алергичните реакции [60].

Честотата на чувствителните към приема на NSAID сред населението е средно 0.3-0.9%, но не са известни проучвания, които да разкриват честотата на ангиоедема при тези пациенти. За най-различни средства от тази група е съобщавано, че предизвикват оток, но за аспирин и ибупрофен тази честота е най-голяма [61]. Предполага се, че механизмът на възникване на отоците е неалергичен и в

него като основен активен фактор участва циклоосигеназата (COX). Неселективните NSAID се намесват в метаболизма на арахидоновата киселина като блокират COX 1 и отклоняват пътя през COX 2 чрез активация на липооксигеназата. В крайна сметка се стига до хиперпродукция на цистеинил левкотриени (LT) – LTC4, D4 и E4. Едновременно с това намалява продукцията на простагландини (PG) E2. По този начин се инхибира дегрануацията на мастоцитите и може да има директен потискащ ефект върху продукцията на левкотриени от цистеинил. В повечето случаи отключването на едема става след първия прием на медикамента и е трудно да се прогнозира. Напоследък се появиха съобщения, че HLA-DRB1*1302 и DQB1*0609, както ALOX5 (кодира 5-lipoxygenase) и FcRI-промотор на полиморфизма могат да допринесат за изясняване патогенезата на аспирин-свързаната уртикария/ангиоедем [62]. Единственият сигурен диагностичен тест за доказване на чувствителност към NSAID е оралният провокационен тест, тъй като нито изследването на кожата чувствителност, нито нивата на IgE са показателни, имайки предвид механизма на възникването на този едем [63]. В случая говорим за чувствителност към повече от едно лекарство, за разлика от IgE-медианата алергия, където причинителят е обикновено един [64-65]. На теория най-добър ефект за овладяване на този тип едем съобразно вече споменатия механизъм би трябвало да имат блокерите на левкотриеновите рецептори. Расог и съавт. в рамките на двойно слъпо, плацебо контролирано проучване демонстрират ефектите на даван през устата един път дневно препарат от тази група – montelukast, при пациенти с кожни симптоми на хронична уртикария, причинени от хранителни добавки или аспирин, като медикаментът е оценен като особено ефективен [66].

Таблица 5. Типове алергични реакции, предизвикани от нестероидни противовъзпалителни средства

Тип алергична/неалергична реакция	Предполагам механизъм	Подлежащи заболявания	Кръстосана реакция/реакция при първа среща
Астма и ринит екзацербирани след НСПВС	Неалергичен	Астма/синуит/полипоза	да
Уртикария/ангиоедема екзацербирани след НСПВС	Неалергичен/алергичен	Хронична уртикария	Да/не
Уртикария/ангиоедема след единична доза НСПВС	Неалергичен/алергичен	Няма	Да/не
Остра уртикария/ангиоедема от многократни дози НСПВС	Неалергичен/алергичен	Няма	Да/не
Анафилаксия от единична доза НСПВС	Неалергичен/алергичен	Няма	Да/не
Смесена респираторно/кожна реакция след една или повече дози НСПВС	Неалергичен/алергичен	Астма/ринит/полипоза/няма	Да/не

Пациенти с кръстосана непоносимост към NSAID често показват такава както към аспирина, така и към

други по-мекото действащи средства от тази група – мелоксикам или парацетамол, в последния случай вероятно заради факта, че той е много лек COX 1 инхибитор. По-долу представяме класификацията на най-важните NSAIDs в зависимост от инхибиращия им ефект върху COX изоензимите (Таблица 6) [67].

Таблица 6. Класификация на най-честите NSAIDs в зависимост от инхибиращия им ефект върху COX [67]

Селективност на инхибиторния ефект върху COX изоензимите	НСПВС	
	Клас	Пример
COX-1/COX-2 инхибитори	Salicylates Oxicams Propionic acid derivatives Arylacetic acid Fenamates Pyrropropyrole Pyrazolones	Aspirin, Diflunisal, Salsalate, Piroxicam, Ibuprofen, Naproxen, Loxoprofen+, Ketoprofen+, Flurbiprofen+, Indomethacin, Dicrofenac, Etdolac, Sulindac, Tolmetin, Mefenamic acid, Meclofenamate, Ketorolac, Phenylbutazone, Oxyphenbutazone, Feprazone, Noramidopyrine
слаби COX-1/COX-2 инхибитори	Paracetamol (acetaminophen)	
преференциални COX-2 инхибитори	Meloxica, Nimeslide	
селективни COX-2 инхибитори	Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, rofecoxib

Въведените наскоро селективни COX 2 инхибитори предлагат една по-голяма сигурност за пациентите чувствителни към NSAID. И за тяхната поносимост обаче съобщенията са противоречиви, имайки предвид, че в 0.2-3% от случаите и при тези средства са регистрирани кожни симптоми и/или кръстосана реакция. Така се стига до препоръката да се внимава при употребата и на тази група средства в случай на установена кръстосана реактивност към NSAID. Още повече се оказва, че при установена непоносимост към парацетамол се очаква да се получи такава с голяма вероятност и към COX-2 инхибитори [68-69].

Заклучение

Познаването на асоцирания с приема на някои лекарствени препарати ангионевротичен оток, както в патогенетично, така и в клинично отношение е важен момент в неговата диагностика и терапия. Още по-отговорно следва да бъде поведението на лекаря, ако се отнася за бременни или кърмещи жени, при които както изявата, така и протичането на ангиоедема се оказва доста труден за решаване проблем. Затова обобщаването на наличната информация предлага както на общопрактикуващия, така и на лекаря-специалист ефективен алгоритъм в терапията и превенцията на този сложен тип патология.

Библиография

1. Дерменджиев С, Пенчев Б, Делева П, и съавт. Уртикария и ангиоедем при професионално експонирани на латекс лица – клиничен случай. Алергии Хиперсензитивност Астма 2013, 10 (1):53-60.
2. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:195-8.
3. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. Am J Med 2003;114: 294-8.
4. Дерменджиев С. Тежка алергична патология при професионална експозиция на материали от военната промишленост. Алергии Хиперсензитивност Астма 2014, 11 (1):76-82.
5. Дерменджиев С, Делева П. Алергични реакции от субстанции с неизвестен физико-химичен състав. Bulgarian medicine 2013, 4: 46- 50.
6. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema (PREHAET). Am J Obstet Gynecol 2008;199(484):e1-4.
7. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999 Jun;57(6):1005-32.)
8. Дерменджиев С, Делева П, Пенчев Б. Наследственият ангиоедем – сериозен проблем за здравето при деца и млади пациенти. Medinfo 2014; 8 :56-59.
9. Chi C, Kulkarni A, Lee CA, et al. The obstetric experience of women with factor XI deficiency. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:1095-100.
10. Дерменджиев С, Симеонова Р. Рядко срещани алергични прояви при козметични манипулации. В: Трета национална конференция за редки болести – конферентен сборник, 2013: 125-126.
11. Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. Endocrinology 2004;145:790-8
12. Дерменджиев С. Кожно-лигавични алергични прояви при селскостопанските работници. Bulgarian medicine 2014, 3: 32- 36.
13. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampali U, et al. Elevated androgens levels during pregnancy impair fetal growth due to placental insufficiency and programs for adult hypertension in rats. Biol Reprod 2009;81:250.
14. Дерменджиев С. Алергия и хомеопатични лекарствени продукти – парадокс, възможен риск или нещо друго: клиничен случай. Алергии Хиперсензитивност Астма 2011, 8(1):40-54.
15. Czaller I, Visy B, Csuka D, et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;152:44-9.
16. Дерменджиев С. Книжният прах – рисков фактор за сенсibiliзация при професионално експонирани лица. В: Трета национална конференция за редки болести – конферентен сборник, 2013: 118-120.
17. Hardy F, Ngwingtin L, Bazin C, et al. Hereditary angioneurotic edema and pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1990;19:65-8.
18. Firazyr (icatibant acetate). Berlin (Germany): Jerini AG; 2009. Kalbitor (ecallantide). Cambridge (MA): Duax Corp; 2009.
19. Kalbitor (ecallantide). Cambridge (MA): Duax Corp; 2009.
20. Мурджева М, Спасова М, Бошева М, и съавт. Първични имунни дефицити – експертна дейност за диагностика и лечение в УМБАЛ „Свети Георги“. В: Четвърта национална конференция за редки болести и лекарства сираци – конферентен сборник, 2013: 78
21. Tranexamic acid (Lysteda) for treatment of menorrhagia. Med Lett Drugs Ther 2010;52:54-5.
22. Visy B, Fust G, Varga L, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:508 15.
23. Cyklokapron (Pharmacia). In: Krogh CME, editor. Compendium of pharmaceutical and specialties. 28th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association; 1993: 311-2.
24. Campbell SJ, Mackie IJ, Robinson GE, et al. Contact factor mediated fibrinolysis is increased by the combined oral contraceptive pill. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:79-84.

25. Pelissier C, Blacker C, Feinstein MC, et al. Antiovolatory action of chlormadinone acetate. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1994;22:37-40.
26. Cimbollek S, Gonzalez-Quevedo T, Diaz M. To become or not become pregnant with hereditary angioedema. The 5th C1-INH Deficiency Workshop; May 31-June 2, 2007; Budapest, Hungary. Abstract book: 30.
27. McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci* 2000;320:212-3.
28. Madsen JS, Kristensen SR, Gram J, et al. Positive impact of hormone replacement therapy on the fibrinolytic system: a long-term randomized controlled study in healthy postmenopausal women. *J Thromb Haemost* 2003;1:1984-91.
29. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760-70.
30. Fechner S, Husen B, Thole H, et al. Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. *Fertil Steril* 2007;88(suppl 4):1029-38.
31. Rousset-Jablonski C, Thalabard JC, Gompel A. Tamoxifen contraindicated in women with hereditary angioedema? *Ann Oncol* 2009;20:1281-2.
32. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:1803-10.
33. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389-400.
34. Caballero T et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(6): 422-441.
35. Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM. The captopril-induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol* 1980;116:902-5.
36. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988;260:967-70.
37. Sigler C, Annis K.
38. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:327-32.
39. Blais C Jr, Rouleau JL, Brown NJ et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999;43:293-302.
40. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP et al. A variant in XPNPE2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77:617-26.
41. Sprinkle TJ, Stone AA, Venema RC, et al. Assignment of the membrane-bound human aminopeptidase P gene (XPNPE2) to chromosome Xq25. *Genomics* 1998;50:114-6.
42. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:170-5.
43. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
44. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:57-63.
45. Ali AK. Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate, a first-in-class direct renin inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:337-44.
46. Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:931-5.
47. 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;17:103-11.
48. Gabb GM, Ryan P, Wing LM, et al. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. *Aust N Z J Med* 1996;26:777-82.
49. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:50-61.
50. Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, et al. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med.* 2011 May;78(5):297-304.
51. Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, et al. [National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan]. *Arerugi* 2011;60:26-32 (in Japanese).
52. Agostoni A, Cicardi M.
53. Zingale L, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70
54. Krikorian RK, Quick A, Tal A. Angioedema following the intravenous administration of metoprolol. *Chest* 1994; 106:1922-3.
55. Sauvi L, Gras-Champel V, Decocq G et al. [Angioedema associated with the use of dihydropyridines.]. *Therapie* 1999;54:64-5 (in French).
56. Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, et al. Amiodarone-induced angioedema. *Allergy* 2000;55:1199-200.
57. Cooney C, Nagy A. Angio-oedema associated with risperidone. *BMJ* 1995;311:1204.
58. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1996;60:714-25.
59. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
60. Harada S, Horikawa T, Ashida M et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145: 336-9.
61. Doca I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria _angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
62. Kim SH, Ye YM, Lee SK, et al. Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria _angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:266-70.
63. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:98-105.
64. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al (eds). *Allergy: Principles*
65. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
66. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A doubleblind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
67. Asero R. Clinical management of adult patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria _angioedema: update. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007;3:24-30.
68. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A et al. Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy* 2004;59:1133-4
69. Weberschock TB, Muller SM, Boehncke S, et al. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2007;299:169-75.